

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2025-0049459  
(43) 공개일자 2025년04월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/28 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)  
A61K 39/00 (2006.01) C07K 14/56 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07K 16/2851 (2013.01)  
A61K 38/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7010936(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월08일  
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2024-7012563  
원출원일자(국제) 2018년08월08일  
심사청구일자 2024년05월16일
- (85) 번역문제출일자 2025년04월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/045742
- (87) 국제공개번호 WO 2019/032662  
국제공개일자 2019년02월14일
- (30) 우선권주장  
62/542,944 2017년08월09일 미국(US)
- (71) 출원인  
오리오니스 바이오사이언시스 인코포레이티드  
미국, 메사추세츠 02466, 뉴턴, 275 그로브 스트리트
- (72) 발명자  
클레이 니콜라이  
미국, 메사추세츠 02466, 뉴턴, 275 그로브 스트리트, 오리오니스 바이오사이언시스 인코포레이티드 내
- 태버니어 안  
벨기에, 비-9860 발레젼, 보텔베그 2  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 52 항

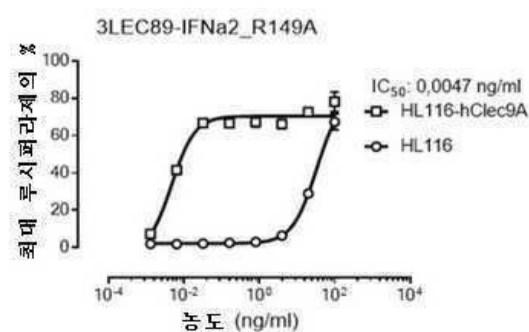
## (54) 발명의 명칭 Clec9A 결합제 및 그의 용도

## (57) 요약

본 발명은, 부분적으로는, Clec9A에 결합하는 작용제, 및 진단제 및 치료제로서의 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 Clec9A 결합제를 포함하는 약제학적 조성물 및 다양한 질환의 치료에서의 이의 용도에 관한 것이다.

## 대표도

도 7B



(52) CPC특허분류

**A61P 35/00** (2018.01)

**C07K 14/56** (2013.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

*C07K 2317/22* (2013.01)

*C07K 2317/24* (2013.01)

*C07K 2317/569* (2013.01)

*C07K 2317/92* (2013.01)

*C07K 2317/94* (2013.01)

(72) 발명자

**자뷰 레나트**

벨기에, 비-9052 즈위즈나르데, 리즈비스체스트라  
트 120, 오리오니스 바이오사이언시스 엔브이 내

**데플라 에릭**

벨기에, 비-9052 즈위즈나르데, 리즈비스체스트라  
트 120, 오리오니스 바이오사이언시스 엔브이 내

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

Clec9A 결합제로서, 서열번호 332의 아미노산 서열과 적어도 95%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 2

Clec9A 결합제로서, 3개의 상보성 결정 영역(complementarity determining region)(CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 적어도 하나의 표적화 모이어티(targeting moiety)를 포함하되,

- (a) CDR1은 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하고;
- (b) CDR2는 서열번호 136의 아미노산 서열을 포함하며;
- (c) CDR3은 서열번호 202의 아미노산 서열을 포함하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 아미노산 서열은 서열번호 333 내지 336으로부터 선택되는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 전장 항체, 단일-도메인 항체, 재조합 중쇄만의 항체(recombinant heavy-chain-only antibody)(VHH), 단일-쇄 항체(single-chain antibody: scFv), 상어 중쇄만의 항체(shark heavy-chain-only antibody)(VNAR), 미세단백질, 다핀(darpin), 안티칼린, 아드넥틴, 앵타머, Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 펩타이드 모방체 분자, 수용체에 대한 자연 리간드 또는 합성 분자인, Clec9A 결합제.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 단일-도메인 항체인, Clec9A 결합제.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 VHH, 인간화된 VHH 또는 낙타화된(camelized) VHH를 포함하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Clec9A 결합제는 1종 이상의 신호전달제를 포함하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 신호전달제는 인터페론, 인터류킨 및 종양 괴사 인자 중 1종 이상으로부터 선택되되, 이들 중 임의의 것은 선택적으로 변형된, Clec9A 결합제.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Clec9A 결합제는 하나 이상의 추가 표적화 모이어티를 포함하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 표적화 모이어티는 종양 항원을 인식하고, 선택적으로 종양 항원을 기능적으로 조절하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 표적화 모이어티는 면역 세포 상의 항원을 인식하고, 선택적으로 면역 세포 상의 항원을 기능적으로 조절하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 상기 면역 세포는 T 세포, B 세포, 수지상 세포, 대식세포, 호중구 및 NK 세포로부터 선택되는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Clec9A 결합제는 세포독성 T 세포를 종양 세포 또는 종양 환경에 모집하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Clec9A 결합제는 Clec9A의 활성도를 실질적으로 기능적으로 조절하지 않으면서 Clec9A를 인식하고 이에 결합하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 Clec9A 결합제를 암호화하는, 제조함 핵산 조성물.

#### 청구항 16

제15항의 핵산을 포함하는, 숙주 세포.

#### 청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Clec9A 결합제는 암, 감염, 면역 장애 및/또는 자가면역 질환 중 하나 이상을 갖는 환자에서 사용하기에 적합한, Clec9A 결합제.

#### 청구항 18

Clec9A 결합제로서, 3개의 상보성 결정 영역(CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 적어도 하나의 표적화 모이어티를 포함하되,

- (a) CDR1은 서열번호 2 내지 78 중 임의의 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고;
- (b) CDR2는 서열번호 79 내지 192 중 임의의 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고;
- (c) CDR3은 서열번호 193 내지 257 중 임의의 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 전장 항체, 단일-도메인 항체, 재조합 중쇄만의 항체(VHH), 단일-쇄 항체(scFv), 상어 중쇄만의 항체(VNAR), 미세단백질, 다편, 안티칼린, 아드넥틴, 압타머, Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 펩타이드 모방체 분자, 수용체에 대한 자연 리간드 또는 합성 분자인, Clec9A 결합제.

#### 청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 단일-도메인 항체인, Clec9A 결합제.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, 상기 표적화 모이어티는 V<sub>H</sub>H, 인간화된 V<sub>H</sub>H 또는 낙타화된 V<sub>H</sub>H를 포함하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 22

제21항에 있어서, 서열번호 258 내지 323 또는 327 내지 336의 아미노산 서열과 적어도 90%의 동일성을 갖는 아

미노산 서열을 포함하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 23

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Clec9A 결합제는 1종 이상의 신호전달제를 포함하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 24

제23항에 있어서, 상기 신호전달제는 인터페론, 인터류킨 및 종양 괴사 인자 중 1종 이상으로부터 선택되며, 이들 중 임의의 것은 선택적으로 변형된, Clec9A 결합제.

#### 청구항 25

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Clec9A 결합제는 하나 이상의 추가 표적화 모이어티를 포함하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 26

제25항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 표적화 모이어티는 종양 항원을 인식하고, 선택적으로 종양 항원을 기능적으로 조절하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 27

제26항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가 표적화 모이어티는 면역 세포 상의 항원을 인식하고, 선택적으로 면역 세포 상의 항원을 기능적으로 조절하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 28

제27항에 있어서, 상기 면역 세포는 T 세포, B 세포, 수지상 세포, 대식세포, 호중구 및 NK 세포로부터 선택되는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 29

제18항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Clec9A 결합제는 세포독성 T 세포를 종양 세포 또는 종양 환경에 모집하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 30

제18항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Clec9A 결합제는 Clec9A의 활성도를 실질적으로 기능적으로 조절하지 않으면서 Clec9A를 인식하고 이에 결합하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 31

제18항 내지 제30항 중 어느 한 항의 Clec9A 결합제를 암호화하는 재조합 핵산 조성물.

#### 청구항 32

제31항의 핵산을 포함하는, 숙주 세포.

#### 청구항 33

제18항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Clec9A 결합제는 암, 감염, 면역 장애 및/또는 자가면역 질환 중 하나 이상을 갖는 환자에서 사용하기에 적합한, Clec9A 결합제.

#### 청구항 34

암의 치료 또는 예방 방법으로서, 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 유효량의 제1항 내지 제6항 및 제18항 내지 제22항 중 어느 한 항의 Clec9A 결합제 및 인터페론, 인터류킨 및 종양 괴사 인자 중 1종 이상으로부터 선택된 신호 전달제를 포함하는 키메라 단백질을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 또는 예방 방법.

### 청구항 35

제34항에 있어서, 상기 신호전달체는 변형된 것인, 암의 치료 또는 예방 방법.

### 청구항 36

제34항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 기저 세포 암종, 담즙관암; 방광암; 골암; 뇌 및 중추 신경계암; 유방암; 복막의 암; 자궁경부암; 용모막암; 결장 및 직장암; 연결 조직암; 소화계의 암; 자궁내막암; 식도암; 눈암(eye cancer); 두경부의 암; 위암(위장암 포함); 교아세포종; 간 암종; 간세포암; 상피내 신생물; 신장 또는 신암; 후두암; 백혈병; 간암; 폐암(예를 들어, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평 암종); 흑색종; 골수종; 신경아세포종; 구강암(입술, 혀, 입, 및 인두); 난소암; 췌장암; 전립선암; 망막 모세포종; 횡문근육종; 직장암; 호흡계의 암; 타액선 암종; 육종; 피부암; 편평 세포암; 위암; 고환 암; 갑상선 암; 자궁 또는 자궁내막암; 비뇨기계의 암; 음문암; 호지킨림프종(Hodgkin lymphoma) 및 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)을 포함하는 림프종뿐만 아니라, B-세포 림프종(저 등급/여포성 비-호지킨 림프종(NHL) 포함); 소 림프구성(SL) NHL; 중간 등급/여포성 NHL; 중간 등급의 확산성 NHL; 고 등급의 면역아세포성 NHL; 고 등급의 림프아구성 NHL; 고 등급의 작은 비-절단된 세포(high grade small non-cleaved cell) NHL; 벌키병(bulky disease) NHL; 외투 세포 림프종(mantle cell lymphoma); AIDS-관련 림프종; 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom's Macroglobulinemia); 만성 림프성 백혈병(PLL); 급성 림프모구성 백혈병(ALL); 모발 세포 백혈병; 만성 골수아구성 백혈병; 뿐만 아니라 다른 암종 및 육종; 및 이식 후 림프구성식성 장애(PTLD) 뿐만 아니라, 모반증과 관련된 비정상적인 혈관 증식, 부종(예를 들어, 뇌 종양과 관련된 것), 및 메이크 증후군(Meigs' syndrome) 중 1종 이상으로부터 선택되는, 암의 치료 또는 예방 방법.

### 청구항 37

자가면역 및/또는 신경변성 질환의 치료 또는 예방 방법으로서, 자가 면역 및/또는 신경변성 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 유효량의 제1항 내지 제14항, 제17항 내지 제30항 및 제33항 중 어느 한 항의 Clec9A 결합제를 투여하는 단계를 포함하는, 자가면역 및/또는 신경변성 질환의 치료 또는 예방 방법.

### 청구항 38

제37항에 있어서, 상기 자가면역 및/또는 신경변성 질환은 다발성 골수종, 진성 당뇨병, 루푸스, 셀리악병, 크론병, 췌양성 결장염, 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 경화증, 굿패스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 베게너 육아종증, 자가면역 간질, 라스무센의 뇌염(Rasmussen's encephalitis), 원발성 담즙 경화증, 경화 쓸개관염, 자가면역 간염, 애디슨병(Addison's disease), 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 섬유근육통, 메니에르 증후군; 이식 거부(예를 들어, 동종이식체 거부의 예방), 악성 빈혈, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 홍반성 루푸스, 중증 근무력증, 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 그레이브병(Grave's disease)으로부터 선택되는, 자가면역 및/또는 신경변성 질환의 치료 또는 예방 방법.

### 청구항 39

제38항에 있어서, 상기 자가면역 및/또는 신경변성 질환은 다발성 경화증인, 자가면역 및/또는 신경변성 질환의 치료 또는 예방 방법.

### 청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Clec9A 결합제는 상기 환자에서 면역억제를 초래하는, 자가면역 및/또는 신경변성 질환의 치료 또는 예방 방법.

### 청구항 41

키메라 단백질로서,

(a) 제1항 내지 제30항 및 제50항 내지 제52항 중 어느 한 항의 Clec9A 결합제; 및

(b) 변형된 인간 IFN- $\alpha$ 2로서, 상기 변형된 인간 IFN- $\alpha$ 2는 야생형 IFN- $\alpha$ 2와 비교할 때 개선된 안전성을 부여하는 하나 이상의 돌연변이를 갖는, 상기 변형된 인간 IFN- $\alpha$ 2

를 포함하되;

상기 표적화 모이어티 및 상기 변형된 신호전달제는 선택적으로 하나 이상의 링커와 연결된, 키메라 단백질.

#### 청구항 42

제41항에 있어서, 상기 변형된 인간 IFN- $\alpha$ 2는 R120, M148, R149 및 L153번 위치에서 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 키메라 단백질.

#### 청구항 43

제42항에 있어서, 상기 변형된 인간 IFN- $\alpha$ 2는 R120E, R149A 및 L153A번 위치로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 키메라 단백질.

#### 청구항 44

제41항에 있어서, 상기 변형된 인간 IFN- $\alpha$ 2는 R120E 돌연변이 및 R149A 또는 L153A 돌연변이 중 어느 하나를 포함하는, 키메라 단백질.

#### 청구항 45

키메라 단백질로서,

(a) 제1항 내지 제30항 및 제50항 내지 제52항 중 어느 한 항의 Clec9A 결합제; 및

(b) 변형된 인간 IFN- $\beta$ 로서, 상기 변형된 인간 IFN- $\beta$ 는 야생형 IFN- $\beta$ 와 비교할 때 개선된 안전성을 부여하는 하나 이상의 돌연변이를 갖는, 상기 변형된 인간 IFN- $\beta$

를 포함하되;

상기 표적화 모이어티 및 상기 변형된 신호전달제는 선택적으로 하나 이상의 링커와 연결된, 키메라 단백질.

#### 청구항 46

제45항에 있어서, 상기 변형된 인간 IFN- $\beta$ 는 W22, R27, L32, R35, V148, L151, R152 및 Y155번 위치에서 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 키메라 단백질.

#### 청구항 47

제46항에 있어서, 상기 변형된 인간 IFN- $\beta$ 는 W22G, R27G, L32A, L32G, R35A, R35G, V148G, L151G, R152A, R152G로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함하는, 키메라 단백질.

#### 청구항 48

Clec9A 결합제로서, 3개의 상보성 결정 영역(CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함하는 적어도 하나의 표적화 모이어티를 포함하되,

(a) CDR1은 서열번호 53의 아미노산 서열을 포함하고;

(b) CDR2는 서열번호 137 또는 138의 아미노산 서열을 포함하며;

(c) CDR3은 서열번호 256의 아미노산 서열을 포함하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 49

제48항에 있어서, 서열번호 327의 아미노산 서열과 적어도 95%의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 50

제48 또는 제49항에 있어서, 상기 아미노산 서열은 서열번호 328 내지 331로부터 선택되는, Clec9A 결합제.

#### 청구항 51

암, 감염, 면역 장애 및/또는 자가면역 질환 중 하나 이상의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제30항 및 제50 내지 제52항 중 어느 한 항의 Clec9A 결합제 중 임의의 하나 또는 제41항 내지 제47항 중 어느 한 항의 키메라 단백질 중 임의의 하나의 용도.

## 청구항 52

암, 감염, 면역 장애, 및/또는 자가면역 질환 중 하나 이상의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제30항 및 제50항 내지 제52항 중 어느 한 항의 Clec9A 결합제 또는 제41항 내지 제47항 중 어느 한 항의 키메라 단백질.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 미국 가출원 제62/542,944호(출원일: 2017년 8월 9일)의 이익 및 이에 대한 우선권을 주장하며, 이 기초출원은 그 전문이 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 부분적으로 Clec9A에 결합하는 결합제, 및 치료제 및 진단제로서의 이의 용도에 관한 것이다.

[0005] 전자적으로 제출된 텍스트 파일의 설명

[0006] 전자적으로 제출된 텍스트 파일의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참조에 의해서 포함된다: 서열 목록의 컴퓨터 판독 가능한 포맷의 카피(파일명: ORN-033PC\_ST25, 생성일: 2018년 8월 8일; 파일 크기: 808KB).

### 배경 기술

[0007] 수지상 세포(dendritic cell: DC)는 항원을 처리하고, 그것을 면역계의 다른 세포에 디스플레이하는 항원-제시 세포(antigen-presenting cell: APC)이다. 구체적으로, 수지상 세포는 표면 상에 항원을 캡처하고 제시하여 T 세포, 예컨대, 세포독성 T 세포(cytotoxic T cell: CTL)를 활성화시킬 수 있다. 추가로, 활성화된 수지상 세포는 추가적인 면역 세포, 예컨대, 대식세포, 호산구, 자연 살해 세포 및 T 세포, 예컨대, 자연 살해 T 세포를 모집할 수 있다.

[0008] 면역에서 수지상 세포의 중요한 역할을 고려할 때, 탈선된 수지상 세포 기능은 질환, 예컨대, 암 및 자가면역 질환, 예컨대, 다발성 경화증에 영향을 미쳤다. 예를 들어, 암 세포는 수지상 세포 모집 및 활성화의 예방을 통해서 수지상 세포 기능성을 손상시킴으로써 면역 검출 및 파괴를 회피할 수 있다. 또한, 수지상 세포는 중추 신경계 염증 동안 뇌에서 발견되었고, 뇌에서 자가면역 질환의 발병기전에 관여될 수 있다.

[0009] 따라서, 수지상 세포 기능을 변형시킴으로써 암 및 다발성 경화증을 비롯한 질환을 위한 개선된 요법이 필요하다.

### 발명의 내용

[0010] 다양한 양상에서, 본 발명은 Clec9A에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 표적화 모이어티를 갖는 Clec9A 결합제에 관한 것이다. 각종 실시형태에서, 이러한 Clec9A 결합제는 Clec9A에 결합하지만, 이를 기능적으로 조절하지 않는다(예를 들어, 부분적으로 또는 완전히 중화시키지 않는다). 따라서, 각종 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는, Clec9A-발현 세포가 Clec9A를 통해서 신호를 전달하는 것을 허용하면서(즉, Clec9A 결합제의 결합은 관심대상 부위에서 Clec9A 신호전달을 감소 또는 제거하지 않음), 예를 들어, Clec9A-발현 세포를 관심대상 부위에 직접적으로 또는 간접적으로 모집하는데 사용된다. 실시형태에서, 표적화 모이어티는 단일 도메인 항체(VHH)이다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합제는 신호전달제, 예를 들어, 비제한적으로, 활성도를 감소하도록 변형될 수 있는 인터페론, 인터류킨 및 종양 괴사 인자를 추가로 포함한다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합제는 관심대상의 다른 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 결합하는 추가 표적화 모이어티를 포함한다. 실시형태에서, 관심대상의 다른 표적(예를 들어, 항원, 수용체)은 종양 세포 상에 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 관심대상의 다른 표적(예를 들어, 항원, 수용체)은 면역 세포 상에 존재한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는 면역 세포(예를 들어, 수지상 세포)를 작용 부위(예컨대, 비제한적인 예의 방식으로, 종양 미세환경)에 직접적으로 또는 간접적으로 모집할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는 수지상



세포에 의한 항원(예를 들어, 종양 항원)의 제시를 용이하게 한다.

[0011] 각종 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합체는 다양한 질환 또는 장애, 예컨대, 암, 감염, 면역 장애, 및 다른 질환 및 장애의 치료에 사용되며, 본 발명은 다양한 치료 방법을 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 인간 Clec9A에 대해서 특이적인 66개의 상이한 VHH의 뉴클레오타이드 서열을 도기한 도면. 서열을 정렬하기 위해서 갭을 도입하였다. 도 1의 서열은 실시예 1에 도식된 바와 같은 정렬된 서열 식별인자이다.

도 2는 인간 Clec9A에 대해서 특이적인 66개의 상이한 VHH의 아미노산 서열을 도기한 도면. 제시된 바와 같은 상보성 결정 영역(CDR1, CDR2 및 CDR3)은 카바트(Kabat)에 따라서 정의된다. 서열을 정렬하기 위해서 갭을 도입하였다. 상기 66개의 상이한 VHH는 25개의 상이한 CDR3 군에 속한다(도 3 참고). 동일한 군에 속하는 VHH는 매우 유사하고, 이의 아미노산 서열은, 그들이 체세포 과돌연변이(somatic hyper돌연변이)로부터 또는 동일한 B-세포로부터 초래한 클론적으로-관련된 B-세포로부터 유래되지만, 라이브러리 작제 동안 RT 및/또는 PCR 오류로 인해서 다양화된다는 것을 시사한다. 동일한 군에 속하는 VHH는 동일한 에피토프를 인식하지만, 이의 다른 특징(예를 들어, 친화도, 효력, 안정성, 발현 수율 등)이 상이할 수 있다. 도 2의 서열은 실시예 1에 도식된 바와 같은 정렬된 서열 식별인자이다.

도 3은 66개의 상이한 VHH가 25개의 상이한 CDR3 군에 속하는 것을 도기한 표를 제공한 도면.

도 4는 인간 Clec9A가 형질주입된 Hek293 T 세포에 대한 다양한 VHH의 결합을 나타낸 도면.

도 5는 인간 수지상 세포 pSTAT1 신호전달 검정을 도기한 도면. 연구된 키메라는 다양한 항-인간 Clec9A VHH/인간 IFN $\alpha$  R149A였다. 작용제의 2개의 용량을 연구하였다: 100ng/ml 및 500ng/ml. PBS는 대조군이었고, 데이터는 pSTAT1<sup>+</sup> 수지상 세포의 핵분율의 배수 변화로서 나타낸다(데이터는 3개의 반복 데이터 세트의 평균이다).

도 6은 Clec9A 표적화 모이어티 R1CHCL50, 3LEC89 및 이의 변이체의 정제 및 생산을 나타낸 도면.

도 7A 및 도 7B는 Clec9A 표적화 모이어티(R1CHCL50 및 3LEC89) 및 HL116 및 HL116-hClec9A 세포에 대한 돌연변이된 인간 IFN $\alpha$ 2(R149A) 신호전달 모이어티를 갖는 키메라 단백질의 생물학적 활성도를 나타낸 그래프.

도 8은 RL 종양을 갖는 인간화된 면역계를 갖는 마우스에서 CLEC9A 기반-AFN(예를 들어, 2LEC16-hIFN $\alpha$ 2\_R149A, 3LEC22-hIFN $\alpha$ 2\_R149A, 1LEC28-hIFN $\alpha$ 2\_R149A, 3LEC30-hIFN $\alpha$ 2\_R149A, 및 3LEC89-hIFN $\alpha$ 2\_R149A)의 생체내 항-종양 활성도를 나타낸 그래프.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 발명은 부분적으로, Clec9A를 인식하고, 이에 결합하는 작용제(예를 들어, 항체, 예컨대, 비제한적인 예의 방식으로, VHH)의 발견에 기초한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합체는 하나 이상의 표적화 모이어티 및/또는 1종 이상의 신호전달체를 갖는 키메라 또는 융합 단백질의 부분이다. 일부 실시형태에서, 이러한 Clec9A 결합체는 Clec9A에 결합하지만, 이를 기능적으로 조절하지 않는다.

[0014] 일부 실시형태에서, 이러한 Clec9A 결합체는 치료 작용을 필요로 하는 부위(예를 들어, 종양 또는 종양 미세환경)에 결합하고, 면역 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 모집할 수 있다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합체는 효과적인 항종양 면역 반응의 유발을 위한 종양 항원 제시를 향상시킨다.

[0015] 일부 실시형태에서, Clec9A 결합체는 항원 제시를 조절한다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합체는 면역 반응을 완화시켜 자가면역을 회피 또는 감소시킨다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합체는 면역억제를 제공한다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합체는 환자에서 Treg 대 CD4<sup>+</sup> T 세포 및/또는 CD4<sup>+</sup> T 세포의 비의 증가를 유발한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 환자에서 자가-반응성 T 세포의 감소에 관한 것이다.

[0016] 본 발명은 Clec9A 결합체를 포함하는 약제학적 조성물 및 암, 자가면역, 및/또는 신경변성 질환을 비롯한 다양한 질환의 치료에서의 이의 용도를 제공한다.

### Clec9A 결합체

[0018] 각종 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합체는 Clec9A에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질-기반 작용제이다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합체는 Clec9A의 기능성 조절(예를 들어, 부분적인 또는 완전한 중화) 없이 Clec9A에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질-기반 작용제이다. Clec9A는 죽은 세포로부터의 물질의 흡수

및 가공에 특화된 수지상 세포(즉, BDCA<sub>3</sub><sup>+</sup> 수지상 세포)의 하위세트의 표면 상에서 발현되는 군 V C-타입 렉틴-유사 수용체(CTLR)이다. Clec9A는 세포막이 손상되는 경우 노출되는 핵화 및 비핵화 세포 내에서 보존된 성분을 인식한다. Clec9A는 글리코실화된 이량체로서 세포 표면에서 발현되고, 식세포작용이 아닌 엔도사이토시스를 매개할 수 있다. Clec9A는 Syk 카이나제를 모집하여, 전염증성 사이토카인 생산을 유도할 수 있는 세포질 면역수용체 타이로신-기반 활성화-유사 모티프를 보유한다(문헌[Huysamen *et al.* (2008), JBC, 283:16693-701] 참고).

[0019] 각종 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는 Clec9A 상에 존재하는 에피토프를 인식하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 Clec9A 상에 존재하는 1종 이상의 선형 에피토프를 인식한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 선형 에피토프는 Clec9A 상에 존재하는 아미노산의 임의의 연속 서열을 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 Clec9A 상에 존재하는 1종 이상의 입체구조 에피토프를 인식한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 입체구조 에피토프는 항원 인식 도메인에 의해서 인식될 수 있는 특정부 및/또는 형상 및/또는 3차 구조를 갖는 3차원 표면을 형성하는 아미노산(비연속일 수 있음)의 하나 이상의 섹션을 지칭한다.

[0020] 각종 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는 인간 Clec9A의 전장 및/또는 성숙한 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체, 또는 돌연변이체에 결합할 수 있다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는 단량체, 이량체, 이중이량체, 다량체 및 연관 형태를 포함하는, 인간 Clec9A의 임의의 형태에 결합할 수 있다. 실시형태에서, Clec9A 결합제는 Clec9A의 단량체 형태에 결합한다. 또 다른 실시형태에서, Clec9A 결합제는 Clec9A의 이량체 형태에 결합한다. 추가 실시형태에서, Clec9A 결합제는 단량체 또는 이량체일 수 있는 Clec9A의 글리코실화된 형태에 결합한다.

[0021] 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는 인간 Clec9A 상에 존재하는 1종 이상의 에피토프를 인식하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 실시형태에서, 인간 Clec9A는 하기의 아미노산 서열을 포함한다:

[0022] MHEEEIYTSLQWDSPPADTYQKCLSSNKCSGACCLVMVISCVFCMGLLTASIFLGVKLLQVSTIAMQQQEKLIQKERALLNFTWKRSCALQMKYCQAFMQN  
SLSSAHNSSPCPNW IQNRESCYVSEIWSIWHTSQENCLKEGSTLLQIESKEEMDFITGSLRKIKGSYDYVWGLSQDGHSGRWLWQDSSPSPGLLPAERS  
QSANQVCGYVKSNSLLSSNCSTWKYFICEKYALRSSV(서열번호 1).

[0023] 각종 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는 특이적으로 결합할 수 있는 표적화 모이어티를 포함한다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합제는 항원 인식 도메인, 예컨대, 항체 또는 이의 유도체를 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 실시형태에서, Clec9A 결합제는 항체인 표적화 모이어티를 포함한다. 각종 실시형태에서, 항체는 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 전장 다량체 단백질이다. 각각의 중쇄는 하나의 가변 영역(예를 들어, V<sub>H</sub>) 및 적어도 3개의 불변 영역(예를 들어, CH<sub>1</sub>, CH<sub>2</sub> 및 CH<sub>3</sub>)을 포함하고, 각각의 경쇄는 하나의 가변 영역(V<sub>L</sub>) 및 하나의 불변 영역(C<sub>L</sub>)을 포함한다. 가변 영역은 항체의 특이성을 결정한다. 각각의 가변 영역은 4개의 상대적으로 보존된 프레임워크 영역(FR)이 측접된 상보성 결정 영역(CDR)으로 또한 공지된 3개의 추가변 영역을 포함한다. CDR1, CDR2, 및 CDR3으로 지칭되는 3개의 CDR은 항체 결합 특이성에 기여한다. 일부 실시형태에서, 항체는 키메라 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 인간화된 항체이다.

[0024] 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제는 항체 유도체 또는 포맷인 표적화 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는 미국 특허 또는 특허 공보 US 7,417,130, US 2004/132094, US 5,831,012, US 2004/023334, US 7,250,297, US 6,818,418, US 2004/209243, US 7,838,629, US 7,186,524, US 6,004,746, US 5,475,096, US 2004/146938, US 2004/157209, US 6,994,982, US 6,794,144, US 2010/239633, US 7,803,907, US 2010/119446 및/또는 US 7,166,697(이들의 내용은 전문이 참조에 의해서 본 명세서에 포함됨)에 기재된 바와 같이, 단일-도메인 항체, 재조합 중쇄만의 항체(heavy-chain-only antibody: VH), 단일쇄 항체(single-chain antibody: scFv), 상어 중쇄만의 항체(shark heavy-chain-only antibody: VNAR), 미세단백질(시스테인 노트 단백질(cysteine knot protein), 노틴(knottin)), 다윈(darwin), 테트라넥틴; 어피바디(Affibody); 트랜스바디(Transbody); 안티칼린; 아드넥틴(AdNectin); 아필린(Affilin); 아피머(Affimer); 마이크로바디(Microbody); 아타머(aptamer); 알터라제; 가소성 항체; 필로머(phylomer); 스트라도바디(stradobody); 맥시바디(maxibody); 에비바디(evibody); 피노머(fynomer), 아르마딜로 반복 단백질(armadillo repeat protein), 쿠니츠 도메인(Kunitz domain), 아비머(avimer), 아트리머(atrimer), 프로바디, 이뮤노바디, 트라이오맵(triomab), 트로이바디(troybody); 펩바디(pepbody); 박시바디(vaccibody), 유니바디(UniBody); 두

오바디(DuoBody), Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 펩타이드 모방체 분자(peptide mimetic molecule), 또는 합성 분자인 표적화 모이어티를 포함한다(또한 문헌[Storz MAb, 2011 May-Jun; 3(3): 310-317] 참고).

[0025] 일부 실시형태에서, Clec9A 결합체는 단일-도메인 항체, 예컨대, VHH인 표적화 모이어티를 포함한다. VHH는 예를 들어, VHH 항체를 생산하는 유기체, 예컨대, 낙타, 상어로부터의 유래될 수 있거나, VHH는 설계된 VHH일 수 있다. VHH는 자연 발생 중쇄 항체의 고유한 구조적 및 기능적 특성을 함유하는 항체-유래된 치료용 단백질이다. VHH 기술은 경쟁이 없는 낙타로부터의 완전 기능성 항체를 기반으로 한다. 이러한 중쇄 항체는 단일 가변 도메인(V<sub>H</sub>H) 및 2개의 불변 도메인(CH2 및 CH3)을 함유한다.

[0026] 실시형태에서, Clec9A 결합체는 VHH를 포함한다. 일부 실시형태에서, VHH는 인간화된 VHH 또는 낙타화된 VHH이다.

[0027] 일부 실시형태에서, VHH는 완전 인간 V<sub>H</sub> 도메인, 예를 들어, HUMABODY(크레센도 바이올로지스사(Crescendo Biologics), 영국 캠브리지 소재)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 완전 인간 V<sub>H</sub> 도메인, 예를 들어, HUMABODY는 1가, 2가 또는 3가이다. 일부 실시형태에서, 완전 인간 V<sub>H</sub> 도메인, 예를 들어, HUMABODY는 단일특이적 또는 다중특이적, 예컨대, 단일특이적, 이중특이적 또는 삼중특이적이다. 예시적인 완전 인간 V<sub>H</sub> 도메인, 예를 들어, HUMABODIES은 예를 들어, 전체 개시내용이 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 WO2016/113555 및 국제 특허 공개 WO2016/113557에 기재되어 있다.

[0028] 일부 실시형태에서, Clec9A 결합체는 4개의 "프레임워크 영역" 또는 FR 및 3개의 "상보성 결정 영역" 또는 CDR을 갖는 단일 아미노산 쇄를 포함하는 VHH인 표적화 모이어티를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 CDR 사이에 위치된 가변 도메인 내의 영역을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항원 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 아미노산 서열을 함유하는 VHH 내의 가변 영역을 지칭한다.

[0029] 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체는 적어도 하나의 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3 서열을 포함하는 가변 도메인을 갖는 VHH를 포함한다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체는 적어도 하나의 FR1, FR2, FR3 및 FR4 서열을 포함하는 가변 영역을 갖는 VHH를 포함한다.

[0030] 일부 실시형태에서, CDR1 서열은 하기로부터 선택된다:

[0031] GRISSINSMG(서열번호 2); GSITSINAMG(서열번호 3); GRFFRVNAMG(서열번호 4); GSSDSINAMG(서열번호 5); GSVFSINAMG(서열번호 6); GSILSINSMG(서열번호 7); VSISINSMG(서열번호 8); GRVFSINAMG(서열번호 9); VNIDTLNSMA(서열번호 10); GGISSINSMG(서열번호 11); GSMHSVNSMA(서열번호 12); GDISSINAMG(서열번호 13); GSIFSIDAMG(서열번호 14); GSIFSINAMG(서열번호 15); GSIFSIAAMG(서열번호 16); GNIASITAMG(서열번호 17); GFTFDDYAIG(서열번호 18); GSISSINAMG(서열번호 19); VSIFRSYFMG(서열번호 20); GSIVSINAIG(서열번호 21); RSFSSFNAMG(서열번호 22); GSFSSINAMG(서열번호 23); GTSFSINGMA(서열번호 24); GRTFSTYAMG(서열번호 25); GRIFDINAMG(서열번호 26); GTLFSINGMA(서열번호 27); GSIDSINAMG(서열번호 28); GRAFSTNSMG(서열번호 29); GSIISINSMG(서열번호 30); RNFFSINAMG(서열번호 31); GSIVSINSMG(서열번호 32); GSIIGINSMG(서열번호 33); GRTFPGYVMA(서열번호 34); GRTFSINAMG(서열번호 35); GRTLSSYTIG(서열번호 36); GSFFSINAMG(서열번호 37); GSIFSINSMG(서열번호 38); GSIFSINAMG(서열번호 39); GRTFSTYAMA(서열번호 40); VNIGSLNSMV(서열번호 41); GRTLNYAVG(서열번호 42); GSVFSINAMG(서열번호 43); GSIFEINSIG(서열번호 44); GSIFNINSMG(서열번호 45); VNIGTLNSMA(서열번호 46); GRIGSINSMG(서열번호 47); GRTLNYAVA(서열번호 48); RSFFSFNAMG(서열번호 49); GIIFSINAMG(서열번호 50); GRIFSVNAMG(서열번호 51); GRTFSSYAMA(서열번호 52); GSFSSINVMG(서열번호 53); INSMG(서열번호 54); INAMG(서열번호 55); VNAMG(서열번호 56); INAMG(서열번호 57); LNSMA(서열번호 58); VNSMA(서열번호 59); IDAMG(서열번호 60); IAAMG(서열번호 61); SITAMG(서열번호 62); DYAI(서열번호 63); SYFMG(서열번호 64); INAIG(서열번호 65); FNAMG(서열번호 66); INGMA(서열번호 67); TYAMG(서열번호 68); TNSMG(서열번호 69); GYVMA(서열번호 70); SYTIG(서열번호 71); TYAMA(서열번호 72); LNSMV(서열번호 73); NYAVG(서열번호 74); INSIG(서열번호 75); NYAVA(서열번호 76); SYAMA(서열번호 77); 및 INVMG(서열번호 78).

[0032] 일부 실시형태에서, CDR2 서열은 하기로부터 선택된다:

[0033] AITNGGAKTYADSVKG(서열번호 79); AITSGGRLSYADSVKG(서열번호 80); AITNGGQTAYADSVKG(서열번호 81); AITSGGRSTYIDSAKG(서열번호 82); AITNQGRIAYAPSVNG(서열번호 83); AITNDGRTTYVDSVKG(서열번호 84); AVTVGGRYAYADSAKN(서열번호 85); AITNQGATTYADSVKG(서열번호 86); GITGSGQITYANSVRG(서열번호 87);

AITNGGRTVYGDSVKG(서열번호 88); AITSGGRLAYAPSVNG(서열번호 89); AITNGGRTTYVDSVKG(서열번호 90); AITTGGRRTTYVDSVKG(서열번호 91); AITNQGRITYADSVKG(서열번호 92); AITSGGRRAYADSVKG(서열번호 93); AITSASASRTTYADSVKG(서열번호 94); CISRSDGSTYYDDSVKG(서열번호 95); AITNQGRVTYADSVKG(서열번호 96); AITDGGRLAYADSAKG(서열번호 97); SITNQGIRNYSTSMVG(서열번호 98); AITNQGRITYADSVKG(서열번호 99); AITNGGRIAYGIAVNG(서열번호 100); AITNGGRIAYSDSAKG(서열번호 101); GITSDGSTGYADSVKG(서열번호 102); AISWSGGSTYYADSVKG(서열번호 103); AITDQGRLAYADSAKG(서열번호 104); AITNGGQTTYADSVKG(서열번호 105); AITTGGRRTAYVDSVKG(서열번호 106); AITSQGRITLADSVKG(서열번호 107); AITVDGRLAYADSAKH(서열번호 108); AITNGGRIAYGTSMVG(서열번호 109); AITNGGQIAYADSVKG(서열번호 110); AITDQGRITYADSVKG(서열번호 111); GITTQGRITYGNSVRG(서열번호 112); AITSGGRTTYVDSVKG(서열번호 113); AINWRGGTTYADSVKG(서열번호 114); AITDGGAKTYADSVKG(서열번호 115); AITNQGRISYVDSVKG(서열번호 116); AITNQGRRTYADSVKG(서열번호 117); AITNGGRIAYTDSVKG(서열번호 118); AITNGGRTTYADSVKG(서열번호 119); AITDGGRLTYADSAKG(서열번호 120); AISWSGGSTEYHDSVKG(서열번호 121); AITNQGRIAYADSVKG(서열번호 122); AINWSSGGISYSNSAKG(서열번호 123); AITGQGRITYADSVKG(서열번호 124); AITNGGQIVYADSVKG(서열번호 125); AITTGGRITYEDSVKG(서열번호 126); AITSGGITNYANSVQG(서열번호 127); AITVGGRLAYADSAKG(서열번호 128); GITGGGQITYANSVRG(서열번호 129); AITSQGRSTYADSAKG(서열번호 130); AITNGGATVYADSVKG(서열번호 131); AITDGGRLTYADSAKN(서열번호 132); AINWSSGGISYSNAAKG(서열번호 133); AITNXGRTTYADSVKG(서열번호 134); AIWWASGGISYANSAGK(서열번호 135); AITNQGAPTYADSVKG(서열번호 136); RITNLGLPNYADSVTG(서열번호 137); RITNLGLPNYADSVKG(서열번호 138); AITNGGAKT(서열번호 139); AITSGGRLS(서열번호 140); AITNGGQTA(서열번호 141); AITSGGRST(서열번호 142); ITNQGRIA(서열번호 143); ITNQGRIAYAPSVNG(서열번호 144); AITNDGRIT(서열번호 145); AVTVGGRYA(서열번호 146); AITNQGATT(서열번호 147); GITGSGQIT(서열번호 148); AITNGGRTV(서열번호 149); AITSGGRLA(서열번호 150); AITNGGRTT(서열번호 151); AITTGGRIT(서열번호 152); AITNQGRLT(서열번호 153); AITSGGRLA(서열번호 154); AITSASASRTT(서열번호 155); CISRSDGSTY(서열번호 156); AITNQGRVT(서열번호 157); AITDGGRLA(서열번호 158); SITNQGIRN(서열번호 159); AITNQGRIT(서열번호 160); AITNGGRIA(서열번호 161); GITSDGSTG(서열번호 162); AISWSGGSTY(서열번호 163); AITDQGRLA(서열번호 164); AITNGGQTT(서열번호 165); AITTGGRITA(서열번호 166); AITSQGRIT(서열번호 167); AITVDGRLA(서열번호 168); AITNGGQIA(서열번호 169); AITDQGRIT(서열번호 170); GITTQGRIT(서열번호 171); AITSGGRIT(서열번호 172); AINWRGGDTY(서열번호 173); AITDGGAKT(서열번호 174); AITNQGRLS(서열번호 175); AITNQGRRT(서열번호 176); AITDGGRLT(서열번호 177); AISWSGGSTE(서열번호 178); AITNQGRIA(서열번호 179); AINWSSGGIS(서열번호 180); AITGQGRIT(서열번호 181); AITNGGQIV(서열번호 182); AITTGGRIT(서열번호 183); AITSGGITN(서열번호 184); AITVGGRLA(서열번호 185); GITGGGQIT(서열번호 186); AITSQGRST(서열번호 187); AITNGGATV(서열번호 188); AITNXGRTT(서열번호 189); AIWWASGGIS(서열번호 190); AITNQGAPT(서열번호 191); 및 RITNLGLPN(서열번호 192).

[0034] 일부 실시형태에서, CDR3 서열은 하기로부터 선택된다:

[0035] FTRRDDY(서열번호 193); FQSSGID(서열번호 194); WAADYQQY(서열번호 195); WNRDRQQY(서열번호 196); KPTPVYGSTVG DY(서열번호 197); FTRDKDY(서열번호 198); WDRDRQQY(서열번호 199); FTRTDDY(서열번호 200); YDRSSTPY(서열번호 201); FTRGDDY(서열번호 202); LNSATTY(서열번호 203); YTRDEDY(서열번호 204); FTRDEDY(서열번호 205); KWYDPLVIEYYDN(서열번호 206); KADHNDY(서열번호 207); FRSGADDY(서열번호 208); EVPSTYSCSGFREDY(서열번호 209); FAASGMEY(서열번호 210); WTTDRQQY(서열번호 211); FAGWGKEDY(서열번호 212); FSPTGDY(서열번호 213); KPTPVYGSTVG DY(서열번호 214); KASPVYGSTVEDY(서열번호 215); STPRGDSY(서열번호 216); EAEGSGREGNFYERS(서열번호 217); WDRDRQQY(서열번호 218); FTRSDDY(서열번호 219); STPRGDSY(서열번호 220); FTRDTDY(서열번호 221); WTTLGTF(서열번호 222); WVRDGQQY(서열번호 223); KAIPVYGSTVEDY(서열번호 224); KAAATHLSTVADY(서열번호 225); FGRFDDY(서열번호 226); WGVKTGPESGSGTL(서열번호 227); FTRDEDY(서열번호 228); RLTEYDYAY(서열번호 229); FTRGNDY(서열번호 230); FQSSGID(서열번호 231); FSPTDDF(서열번호 232); KAIPYIGSTAEDY(서열번호 233); FSLTDDY(서열번호 234); WTRDRQQY(서열번호 235); FTRDEDF(서열번호 236); EVEGSGREGNFYGA(서열번호 237); PGWDY(서열번호 238); YDRSATAY(서열번호 239); ASSVLSGTVDY(서열번호 240); FAADGMEY(서열번호 241); KAAASYVSTVADY(서열번호 242); TAKDDY(서열번호 243); FTGWGKEDY(서열번호 244); WAADYQQY(서열번호 245); YDRSATPY(서열번호 246); WARDRQQY(서열번호 247); WTKDRQQY(서열번호 248); FTRTYDY(서열번호 249); ASSILSGTVDY(서열번호 250); WAADYQQY(서열번호 251); KPAPVYGSTVG DY(서열번호 252); FAADGMEY(서열번호 253); FGSGGG(서열번호 254); ASSVLSGTADY(서열번호 255); VALKAEY(서열번호 256); 및 EAEGSGREGNFYERS(서열번호 257).



[0036]

각종 예시적인 실시형태에서, Clec9A 결합제는 하기 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다:

1LEC7(서열 번호 258)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRISINSMGWYRQAPGNQRELVAAITNGGAKTYADSVKGRFTISDNGNTVYVLMQMSLRPEDTAVYYCKAFTRDDYWGQGTQITVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

1LEC9(서열 번호 259)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSITSINAMGWYRQAPGKQRELVAAITSGGRLSYADSVKGRFTISRDNDESTVALQMNSLKPEDTAVYSCAAAFQSSGIDWGQGTQITVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

1LEC26(서열 번호 260)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFFRVNAMGWYRQAPGKQRELVAAITNGGQTAYADSVKGRFTISKESARNTVHLQMSSSLKPEDTAVYYCTIWAADYQQYWGQGTQITVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

1LEC27(서열 번호 261)

QVQLQESGGGLVQAGESLRLSCAASGSSDSINAMGWYRQAPGKQRELVAAITSGGRSTYDSAKGRATISRDNARNTAYLQMSSSLKAEDTAVYYCTIWNDRQYWGQGTQITVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

1LEC28(서열 번호 262)

QVQLQESGGGLVQSGGSLRLSCAASGSVFSINAMGWYRQAPGKQRELVAAITNQGRIAYAPSVNGRFTISRDSAKNTVYVLMNSLKPEDTAVYYCNAKPTPVYGSTVGDYWGQGTQITVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

1LEC30(서열 번호 263)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSILSINSMGWYRQALGNQRELVAAITNDGRTTYVDSVKGRFTISRDNAKNTVYVLMNSLKPEDTAVYWCKAFTRDKDYWGQGTQITVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

1LEC38(서열 번호 264)

QVQLQESGGGLVQQTGGSLRLSCAASVSISINSMGWYRQAPGKERELVAAVTVGGRYAYADSAKNRFTISRDDAQNTVHLQMNSLRAEDTAVYYCTIWDNRQYWGXTQITVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

1LEC42(서열 번호 265)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRVFSINAMGWYRQAPGKQRELVAAITNQGATTYADSVKGRFTISRDTAGNTVYVLMNSLRPEDTAVHYCKAFTRDDYWGQGTQITVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

1LEC51(서열 번호 266)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASVNIDTLNSMAWYRQAPGKQRELVAAGITGSGQITYANSVRGRFTVSRDNAKSTVYVLMNTLQPEDTAVYYCAAYDRSSTPYWGQGTQITVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

[0037]

1LEC 61(서 열 번호 267)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSISSINSMGWYRQAPGNQRELVAAITNGGRTVYGDsvKGRFTISRDS  
AGNTVHLQMDSLRPEDTGVYYCKAFTRGDDYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

1LEC 62(서 열 번호 268)

QVQLQESGGGLVQPGGFLSLSCAASGSMHsvNSMAWYRQVPGKQRELVAAITSGGRLAYAPsvNGRFTISRDY  
AKNTIHLQMNSLEPEDTAVYYCAALNSATTYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

1LEC 63(서 열 번호 269)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAATGDISSINAMGWHRPARGNERELVAAITNGGRTTYVDSvKGRFTISRDN  
KNTVYLQMNSLKPEDTAVYFCKAYTRDEDYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

1LEC 64(서 열 번호 270)

QVQLQESGGGLVRAGGSLRLSCAASGSIFSIDAMGWYRPAHQEQRELVAAITGGRTTYVDSvKGRFTISRDN  
KNTVYLQMNSLKPEDTAVYFCKAFTRDEDYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

1LEC 70(서 열 번호 271)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSINAMGWYRQAPGKQRELVAAITNQGRITYADsvKGRFTISRDN  
KNTVFLQMDSLKPEDTAVYYCNAKWYDPLVIEYYDNWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

1LEC 84(서 열 번호 272)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSIAAMGWYRQAPGKQRELVAAITSGGRRAYADsvKGRFTISRDND  
ENTVALQMNSLKPEDTDVYYCNAKADHNDYWGQGTQITVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

1LEC 88(서 열 번호 273)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAAGNIASITAMGWYRQAPGKQRELVAAITSASASRTTYADsvKGRFTISRDN  
AKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKGFRSGADDYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

1LEC 91(서 열 번호 274)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAIGWFRQAPGKEHEGVSCISRSDGSTYYDDsvKGRFTISSD  
NAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEPSTYSCSGFREDYKGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

1LEC 92(서 열 번호 275)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSISSINAMGWYRQAPGNQRELVAAITNQGRVTYADsvKGRFTISRDG  
AKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCKVFAASGMEYWGKGTVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

1LEC 94(서 열 번호 276)

[0038]

QVQLQESGGGLVQAGESLRLSCAASVSIFRSYFMGWYRQAPGKQRELVAAITDGGRLAYADSAKGRFTISREDT  
RNTVHLQMSSLKAEDTAVYYCTIWTTRQYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 6(서열 번호 277)

QVQLQESGGGWVQPGGSLRLSCAATGSIVSINAIGWYRQAPGKQRELVASITNQGIRNYSTSVMGRTISRDDV  
KNTVSLQMNSLKPEDSAVYYCKGFAGWGKEDYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 13(서열 번호 278)

QVQLQESGGGLVQAGASLRLSCAASGSIFSINAMGWYRQAPGKQRELVAAITNQGRTTYADSVKGRFTISRDN  
KNTVYLQMDSLEPEDTAIYYCKGFSPTGDYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 16(서열 번호 279)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCLASRFSFFNAMGWYRQAPGKERELVAAITNGGRIAYGIAVNGRFTISRDN  
KNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNAKPTPVYGSTVGDYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 20(서열 번호 280)

QVQLQESGGGLVQAGGSLTSCAASGSFSSINAMGYRQAPGKQRELVAAITNGGRIAYSDSAKGRFTISRDSA  
KNTMYLQMNSLKPEDTAVYYCNAKASPVYGSTVEDYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 23(서열 번호 281)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTSFSINGMAWYRQAPGGQRELVGGITSDGSTGYADSVKGRFTVSRD  
NAKNTVYLQMNRKPEDTAVYYCGTSTPRGDSYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 24(서열 번호 282)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRFTSTYAMGWFRQAPGKERGLVAAISWGGSTYYADSVKGRFTIFRD  
NAENTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAEAGSGREGNFYERSWYQGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 26(서열 번호 283)

QVQLQESGGGLVETGGSRLSCAASGSIFSINAMGWYRQAPGKQRELVAAITDQGRLAYADSAKGRFTISRENA  
RNTLHLQMSSLKAEDTAVYYCTIWDTRQYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 38(서열 번호 284)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFDINAMGWYRQAPGKQRELVAAITNGGQTTYADSVKGRFTISRDN  
AGNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCKAFTRSDDYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 48(서열 번호 285)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGTLFSINGMAWYRQAPGKRRELVGGITSDGSTGYADSVKGRFTISRDN  
AKNTAYLQMNSLKPEDTAVYYCGTSTPRGDSYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

[0039]

2LEC 53(서열 번호 286)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIIDINAMGWYRPALGEQRELVAAITTGGRTAYVDSVKGRFTISRDA  
KNTVYLQMNSLKPEDTAVYSCKAFTRDIDYWGQGTQVTVSSAAAPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 54(서열 번호 287)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRAFTNSMGWYRQASGKQRELVAAITSQGRITLADSVKGRFTISSDN  
TKNTVFLQMNSLKPEDTAVYYCNAWTTLTGTFGGGTQVTVSSAAAPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 55(서열 번호 288)

QVQLQESGGGLVQTGESLSLSCAVASGSIISINMGWYRQAPEKQRELVAITVDGRLAYADSAKHRFTISKESA  
RNTVHLHMSSLKPEDTAVYYCTIWVRDGGQYWGQGTQVTVSSAAAPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 59(서열 번호 289)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAVSRNFFSINAMGWYRQAPGKQRELVAAITNGGRIAYGTSVMGRFTISRDD  
AKNTVDLQMNSLRPEDTAVYYCNAKAIPVYGSTVEDYWGQGTQVTVSSAAAPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 60(서열 번호 290)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFFRVNAMGWYRQVPGKQRELVAAITNGGQIAYADSVKGRFTISRDS  
AKNTVYLQMNSLKSEDTDYYYCNAKAAATHLSTVADYWGQGTQVTVSSAAAPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 61(서열 번호 291)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIVSINMGWYRQAPGKQRELVAAITDQGRITTYADSVKGRFTISRDDA  
KNKNTVYLQMNSLKAEDTAVYACKAFGRFDDYWGQGTQVTVSSAAAPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 62(서열 번호 292)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAAYGSIFINAMGWYRQAPGKERELVAGITTQGRITYGNSVRGRFTISGDNA  
KNTVYLQMKSLKPEDTAVYYCSAWGVKTGPESGSGTLEGQGTQVTVSSAAAPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 63(서열 번호 293)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIIGINSMGYRTAPGKQRELVAAITSGGRTTYVDSVKGRFTISRDNK  
NTVYLQMNSLKPEDTAVYFCKAFTRDEDYWGQGTQVTVSSAAAPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 67(서열 번호 294)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFPGYVMAWFRQSPGQERFAAAINWRGGDTYYADSVKGRFTISR  
DNVKNTVFLQMNSLKPEDTAVYFCAARLTTEYDYAYWGQGTQVTVSSAAAPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 68(서열 번호 295)

[0040]



QVQLQESGGGLVQPGESLRLSCAASGSF SINAMGWYRQAPGKQRELVAAITDGGAKTYADSVKGRFTISTDNA  
GNTVYLMQDSLKPEDTAVYYCKAFTRGNDYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 76(서 열 번호 296)

QVQLQESGGGLVQAGESLRLSCVVSGRF SINAMGWYRQAPGKQRELVAITNQRLSYVDSVKGRFTISRDN  
AANTVYLMNSLKPEDTAVYYCAAFQSSGIDWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 83(서 열 번호 297)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTLSSYTIGWYRQAPGKQRELVAITNQGRRTYADSVKGRFTISRDN  
AKNTVYLMQDSLKSEDTAVYYCKGFSPTDDFWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 88(서 열 번호 298)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFFSINAMGWYRQAPGNQRELVAITNGGRIAYTDSVKGRFTISNDNA  
KNTVYLMNSLKPEDTAVYYCNAKAIPIYGSTAEDYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 89(서 열 번호 299)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIF SINSMGWYRQAPGKQRELVAITNGGRITTYADSVKGRFTISRDNA  
KNTVYLMQDSLKPEDTAVYYCKGFSLTDDYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 90(서 열 번호 300)

QVQLQESGGGLVQTGGSLRLSCAASGSIFSNAMGWYRQAPGKQRELVAITDGGRLTYADSAKGRFTISRENT  
RNTVHLMQSSLKAEDTADYYCTIWTDRQYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 93(서 열 번호 301)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIF SINAMGWYRQALGEQRELVAITTGGRITTYVDSVKGRFISRDNA  
KNTVYLMNSLKPEDTAVYFCKAFTRDED FWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

2LEC 95(서 열 번호 302)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCEASGRFTSTYAMAWFRQAPGKERDLVAAISWGGSTEYHDSVKGRFTISRD  
NTKNTVYLMNSLKAEDTAVYYCAAEEVSGSGREGNFYGASWYPGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHH;

3LEC 4(서 열 번호 303)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFFSINAMGWYRQAPGKQRELVAITNQGRIAYADSVKGRFTISRDNA  
KNTVYLMNSLKPEDTAVYYCGRPGWDYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

3LEC 6(서 열 번호 304)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCVASVNISSLNSMWWYRQSPGKQRELVAGITGSGQITYANSVRGRFTVSRDIA  
KSTAYLQMNTLKPEDTAVYYCAAYDRSATAYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

[0041]

3LEC 9(서열 번호 305)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRVSCAASGRTLSTNYAVGWWRQAPGKQREFVAAINWSSGGISYSNSAKGRFALSR  
DNAKNTVYLLQMDSLKPEDTAVYYCAAASSVLSTVDYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

3LEC 11(서열 번호 306)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSISSINAMGWYRQAPGKQRELVAAITGQGRTTYADSVKGRFTISRDLG  
AKNTVYLLQMNSLKPEDTAVYYCKVFAADGMEYWGKGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

3LEC 13(서열 번호 307)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRFFRVNAMGWYRQAPGKQRELVAAITNGGQIVYADSVKGRFTISRDS  
AKNTVYLLQMNSLKSEDTAVYYCNAKAAASYVSTVADYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

3LEC 15(서열 번호 308)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSVFSINAMGWYRQAPGKQRELVAAITGGRITYADSVKGRFTISRDLG  
AQNTVYLLQMDSLKPEDTAVYYCKAWTAKDDYWGKGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

3LEC 22(서열 번호 309)

QVQLQESGGGRVQPGGSLRLSCAASGIFINSIGWYRQAPGKQRELVAAITSGGITNYANSVQGRSTISRDNVN  
NTVYLLQMNSLKPEDSAVYYCKGFTGWKEDYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

3LEC 23(서열 번호 310)

QVQLQESGGGLVQTGGSLRLSCAASGSIFNINSMGWYRQAPGKQRELVAITVGGRLAYADSAKGRFTISKESA  
RNTVHLQMSSLKPEDTAVYYCTIWAADYQQYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

3LEC 27(서열 번호 311)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASVNIGTLNSMAWYREAPGKQRELVAITGGGQITYANSVRGRFTVSRDIA  
KSTAYLLQMNTLKPEDTAVYYCAAYDRSATPYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

3LEC 30(서열 번호 312)

QVQLQESGGGLVQTGGSLRLSCAASGSIFSINSMGWYRQAPGKQRELVAITSGGRSTYADSAKGRFTISLGNA  
RNTVNLQMSSLKTEDTAVYYCTIWARDRQQYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

3LEC 36(서열 번호 313)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIGSINSMGWYRQAPGKQREMVAITNGGATVYADSVKGRFTISRDN  
AGNTVDLHMNSLRPEDSAVYYCKAFTRGDDYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH;

3LEC 55(서열 번호 314)

[0042]

QVQLQESGGGLVQPGGSLKLSAASGSIFSFNAMGWYRQAPGKQRELVAITDGGRLTYADSAKNRFTISRENT  
RNTVHLQMSSSLKAEDTAVYYCTIWTKDRQQYWGQGTQVTVSSAAAPYDVPDYGSHHHHHH;

3LEC57(서열번호 315)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRISINSMGWYRQAPGKQRELVAITNGGAKTYADSVKGRFTISRDC  
AGNTVYLMQMDNLRPEDTAVYYCKAFTRTYDWGQGTQVTVSSAAAPYDVPDYGSHHHHHH;

3LEC61(서열번호 316)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRVSCAASGRTLSNYAVAWFRQAPGKQREFVAAINWSSGGISYNAKGRFALSR  
DNAKNTVYLMQMDSLKPEDTAVYYCAAASSILSGTVDWGQGTQVTVSSAAAPYDVPDYGSHHHHHH;

3LEC62(서열번호 317)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIGSINSMGWYRQAPGKQREMVAAITNGGATVYADSVKGRFTISRDN  
AGNTVDLHMNSLRPEDSAVYYCTIWAADYQQYWGQGTQVTVSSAAAPYDVPDYGSHHHHHH;

3LEC66(서열번호 318)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSFFSFNAMGWYRQAPGKQRELVAITNGGRIAYGTSVMGRFTISRDN  
AKNTVYLMQMDSLKPEDTAVYYCNAKPAPVYGSTVGDYWGQGTQVTVSSAAAPYDVPDYGSHHHHHH;

3LEC69(서열번호 319)

QVQLQESGGGLVQPGGSPRLSCAASGRFFRVNAMGWYRQAPGKQRELVAITNGGQTAYADSVKGRFTISRDC  
SAKNTVYLMQNSLKSSEDVAVYYCKVFAADGMEYWGKGTQVTVSSAAAPYDVPDYGSHHHHHH;

3LEC76(서열번호 320)

QVQLQESGGGLVQPGESLRLSCAASGIIFSIINAMGWYRQAPGKQRELVAITNXGRTTYADSVKGRFTISRDN  
NTVTLMQNSLKPEDTAVYYCNAFGSGGGVGQGTQVTVSSAAAPYDVPDYGSHHHHHH;

3LEC82(서열번호 321)

QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTLSNYAVAWFRQAPGKQRELVAIWWASGGISYANSKGRFVLSR  
DNAKNTVYLMQMDSLKPEDTAVYYCAAASSVLSGTADYWGQGTQVTVSSAAAPYDVPDYGSHHHHHH;

3LEC89(서열번호 322)

QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDN  
AGNTVYLMQNSLRPEDTAVYYCKAFTRGDDYWGQGTQVTVSSAAAPYDVPDYGSHHHHHH;or

3LEC94(서열번호 323)

QVQLQESGGGSVQAGGSLRLSCAASGRTFSSYAMAWFRQAPGMERELVAIISWGGSTYYADSVKGRFTISR  
DNAENTVYLMQNSLKPEDTAVYYCAAEEGSGREGNFYERSWYQQGTQVTVSSAAAPYDVPDYGSHHHHHH

H

[0043]

[0044]

각종 예시적인 실시형태에서, Cllec9A 결합체는 말단 히스티딘 태그 서열(즉, HHHHHHH; 서열번호 324)이 없는 상기에 제공된 서열 중 임의의 것으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0045]

일부 실시형태에서, Cllec9A 표적화 모이어티는 HA 태그(즉, YPYDVPDYGS; 서열번호 325)가 없는 서열번호 258 내지 323(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0046]

일부 실시형태에서, Cllec9A 표적화 모이어티는 서열번호 AAA 링커(즉, AAA)가 없는 서열번호 258 내지 323(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0047]

일부 실시형태에서, Cllec9A 표적화 모이어티는 AAA 링커, HA 태그 및 말단 히스티딘 태그 서열(즉, AAAPYDVPDYGSHHHHHH; 서열번호 326)이 없는 서열번호 258 내지 323(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.



[0048] 각종 예시적인 실시형태에서, Clec9A 결함체는 하기 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다:

R1CHCL50:  
 QVQLVESGGGLVHPGGSRLSCAASGFSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVTGRFTISRDN  
 KNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCYLVALKAEYWGQGTQTVSS(서열번호 327);  
 R1CHCL50\_opt1 (E1D-A74S-K83R-Q108L):  
 DVQLVESGGGLVHPGGSRLSCAASGFSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVTGRFTISRDN  
 KNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCYLVALKAEYWGQGTQTVSS(서열번호 328);  
 R1CHCL50\_opt2 (E1D-A74S-K83R-Q108L-H13Q):  
 DVQLVESGGGLVQPGGSRLSCAASGFSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVTGRFTISRDN  
 KNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCYLVALKAEYWGQGTQTVSS(서열번호 329);  
 R1CHCL50\_opt3 (E1D-A74S-K83R-Q108L-T64K):  
 DVQLVESGGGLVHPGGSRLSCAASGFSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVKGRFTISRDN  
 KNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCYLVALKAEYWGQGTQTVSS(서열번호 330);  
 R1CHCL50\_opt4 (E1D-A74S-K83R-Q108L-H13Q-T64K):  
 DVQLVESGGGLVQPGGSRLSCAASGFSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVKGRFTISRDN  
 KNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCYLVALKAEYWGQGTQTVSS(서열번호 331);  
 3LEC\_89(야생형):  
 QVQLQESGGGLVQPGGSRLSCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDN  
 AGNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCKAFTRGDDYWGQGTQTVSS(서열번호 332);

[0049]

3LEC\_89\_opt1 (E1D-Q5V-Q108L):  
 DVQLVESGGGLVQPGGSRLSCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDN  
 AGNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCKAFTRGDDYWGQGTQTVSS(서열번호 333);  
 3LEC\_89\_opt2 (E1D-Q5V-Q108L-A74S):  
 DVQLVESGGGLVQPGGSRLSCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDN  
 SGNVYLQMNSLRPEDTAVYYCKAFTRGDDYWGQGTQTVSS(서열번호 334);  
 3LEC\_89\_opt3 (E1D-Q5V-Q108L-G75K):  
 DVQLVESGGGLVQPGGSRLSCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDN  
 AKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCKAFTRGDDYWGQGTQTVSS(서열번호 335); 및  
 3LEC\_89\_opt4 (E1D-Q5V-Q108L-A74S-G75K):  
 DVQLVESGGGLVQPGGSRLSCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDN  
 SKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCKAFTRGDDYWGQGTQTVSS(서열번호 336);

[0050]

[0051] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 문헌[Tullett et al., JCI Insight. 2016;1(7):e87102]에 개시된 바와 같은 항-Clec9A 항체를 포함한다.

[0052] 각종 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 Clec9A 결함체의 임의의 자연 또는 합성 유사체, 돌연변이체, 변이체, 대립유전자, 동족체 및 오쏘로그(본 명세서에서 모두 "유사체"로 지칭)의 사용을 고려한다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결함체의 아미노산 서열은 아미노산 유사체, 아미노산 유도체 또는 다른 비-고전적인 아미노산을 추가로 포함한다.

[0053] 각종 실시형태에서, Clec9A 결함체는 본 명세서에 개시된 서열 중 임의의 하나와 적어도 60% 동일한 서열을 포함하는 표적화 모이어티를 포함한다. 예를 들어, Clec9A 결함체는 본 명세서에 개시된 서열 중 임의의 것과 적어도 약 60%, 적어도 약 61%, 적어도 약 62%, 적어도 약 63%, 적어도 약 64%, 적어도 약 65%, 적어도 약 66%, 적어도 약 67%, 적어도 약 68%, 적어도 약 69%, 적어도 약 70%, 적어도 약 71%, 적어도 약 72%, 적어도 약 73%, 적어도 약 74%, 적어도 약 75%, 적어도 약 76%, 적어도 약 77%, 적어도 약 78%, 적어도 약 79%, 적어도 약 80%, 적어도 약 81%, 적어도 약 82%, 적어도 약 83%, 적어도 약 84%, 적어도 약 85%, 적어도 약 86%, 적어도 약 87%, 적어도 약 88%, 적어도 약 89%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적

어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100% 동일한 서열(예를 들어, 본 명세서에 개시된 서열, 예를 들어, 서열번호 327 내지 336 중 임의의 하나와 약 60%, 또는 약 61%, 또는 약 62%, 또는 약 63%, 또는 약 64%, 또는 약 65%, 또는 약 66%, 또는 약 67%, 또는 약 68%, 또는 약 69%, 또는 약 70%, 또는 약 71%, 또는 약 72%, 또는 약 73%, 또는 약 74%, 또는 약 75%, 또는 약 76%, 또는 약 77%, 또는 약 78%, 또는 약 79%, 또는 약 80%, 또는 약 81%, 또는 약 82%, 또는 약 83%, 또는 약 84%, 또는 약 85%, 또는 약 86%, 또는 약 87%, 또는 약 88%, 또는 약 89%, 또는 약 90%, 또는 약 91%, 또는 약 92%, 또는 약 93%, 또는 약 94%, 또는 약 95%, 또는 약 96%, 또는 약 97%, 또는 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 서열 동일성)을 포함하는 표적화 모이어티를 포함할 수 있다.

[0054] 각종 실시형태에서, Clec9A 결합제는 본 명세서에 개시된 서열 중 임의의 하나와 관련하여 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 표적화 모이어티를 포함한다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합제는 본 명세서에 개시된 서열 중 임의의 하나와 관련하여 1개 또는 2개 또는 3개 또는 4개 또는 5개 또는 6개 또는 7개 또는 8개 또는 9개 또는 10개 또는 15개 또는 20개의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 표적화 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는 치환, 삽입, 결실 및 절두로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0055] 일부 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 아미노산 치환이며, 보존적 및/또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다.

[0056] "보존적 치환"은 예를 들어, 관련된 아미노산 잔기의 극성, 전하, 크기, 용해도, 소수성, 친수성, 및/또는 양극성 특성에서의 유사성을 기반으로 할 수 있다. 20개의 자연 발생 아미노산은 다음의 6개의 표준 아미노산 군으로 군화될 수 있다: (1) 소수성: Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr; Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5)쇄 배향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro; 및 (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0057] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "보존적 치환"은 상기에 나타난 6개의 표준 아미노산 군의 동일한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다. 예를 들어, Asp의 Glu에 의한 교환은 이렇게 변형된 폴리펩타이드 내에 하나의 음성 전하를 보유한다. 또한, 글리신 및 프롤린은  $\alpha$ -나선을 방해하는 능력을 기반으로 서로에 대해 치환될 수 있다.

[0058] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "비-보존적 치환"은 상기에 나타난 6개의 표준 아미노산 군 (1) 내지 (6)의 상이한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다.

[0059] 각종 실시형태에서, 치환은 또한 비-전통적인 아미노산을 포함할 수 있다. 예시적인 비-전통적인 아미노산은 셀레노시스테인, 피롤라이신, *N*-폼일메티오닌  $\beta$ -알라닌, GABA 및  $\delta$ -아미노레불린산, 4-아미노벤조산 (PABA), 일반적인 아미노산의 D-이성질체, 2,4-다리아미노부티르산,  $\alpha$ -아미노 아이소부티르산, 4-아미노부티르산, Abu, 2-아미노 부티르산,  $\gamma$ -Abu,  $\epsilon$ -Ahx, 6-아미노 헥산산, Aib, 2-아미노 아이소부티르산, 3-아미노 프로피온산, 오르니틴, 노르류신, 노르발린, 하이드록시프롤린, 사르코신, 시트룰린, 호모시트룰린, 시스테인(cysteic acid), t-부틸글리신, t-부틸알라닌, 페닐글리신, 사이클로헥실알라닌,  $\beta$ -알라닌, 플루오로-아미노산, 디자인어(designer) 아미노산, 예컨대,  $\beta$  메틸 아미노산, C  $\alpha$ -메틸 아미노산, N  $\alpha$ -메틸 아미노산, 및 아미노산 유사체를 일반적으로 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0060] 각종 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 표적화 모이어티의 CDR(예를 들어, CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역) 내에 존재할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 아미노산 변경은 표적화 모이어티의 프레임워크 영역(FR)(예를 들어, FR1, FR2, FR3 또는 FR4 영역) 내에 존재할 수 있다.

[0061] 아미노산 서열의 변형은 당업계에 공지된 임의의 기술, 예컨대, 부위-지시된 돌연변이유발 또는 PCR 기반 돌연변이유발을 사용하여 달성할 수 있다. 이러한 기술은 예를 들어, 문헌[Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Plainview, N.Y., 1989 및 Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1989]에 기재되어 있다.

[0062] 각종 실시형태에서, 돌연변이는 Clec9A에 특이적으로 결합하는 본 발명의 Clec9A 결합제의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는다. 각종 실시형태에서, 돌연변이는 Clec9A에 특이적으로 결합하고, Clec9A를 기능적으로 조절(예컨대, 부분적으로 또는 완전히 중화)하지 않는 본 발명의 Clec9A 결합제 능력을 실질적으로 감소시키지 않는다.

[0063] 각종 실시형태에서, 인간 Clec9A의 전장 및/또는 성숙 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또

는 단편 및/또는 단량체 및/또는 이량체 형태 및/또는 임의의 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체, 또는 돌연변이체(단량체 형태 및/또는 이량체 형태 포함)에 대한 본 발명의 Clec9A 결합체의 결합 친화도는 평형 해리 상수(KD)에 의해서 기재될 수 있다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체는 약 1 $\mu$ M, 약 900nM, 약 800nM, 약 700nM, 약 600nM, 약 500nM, 약 400nM, 약 300nM, 약 200nM, 약 100nM, 약 90nM, 약 80nM, 약 70nM, 약 60nM, 약 50nM, 약 40nM, 약 30nM, 약 20nM, 약 10nM, 또는 약 5nM, 또는 약 1 nM 미만의 K<sub>D</sub>로 인간 Clec9A의 전장 및/또는 성숙 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 단량체 및/또는 이량체 형태 및/또는 임의의 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체, 또는 돌연변이체(단량체 형태 및/또는 이량체 형태 포함)에 결합하는 표적화 모이어티를 포함한다.

[0064] 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체는 관심대상 항원, 즉, Clec9A에 결합하지만 이를 기능적으로 조절(예를 들어, 부분적으로 또는 완전히 중화)하지 않는 표적화 모이어티를 포함한다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체의 표적화 모이어티는 항원을 단순히 표적화하지만, 항원이 갖는 생물학적 효과를 실질적으로 기능적으로 조절(예를 들어, 부분적으로 또는 완전히 저해, 감소 또는 중화)하지 않는다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체의 표적화 모이어티는 생물학적 활성도에 중요한 항원 부위(예를 들어, 항원의 활성 부위)로부터 물리적으로 떨어져 있는 에피토프에 결합한다.

[0065] 기능을 상당히 조절하지 않는 이러한 결합은 본 발명의 Clec9A 결합체가 효과기 항원을 통해 필요한 부위에 활성 면역 세포를 직접 또는 간접적으로 모집하는데 사용되는 방법을 포함하는 본 발명의 다양한 실시형태에서 용도가 발견된다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합체는 종양을 감소시키거나 제거하는 방법에서 종양 세포에 Clec9A를 통해서 수지상 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 모집하는데 사용될 수 있다(예를 들어, Clec9A 결합체는 항-Clec9A 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티 및 종양 항원 또는 수용체에 대해 지향되는 인식 도메인(예를 들어, 항원 인식 도메인)을 갖는 표적화 모이어티를 포함할 수 있다). 이러한 실시형태에서, 수지상 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 모집하지만 Clec9A 활성도를 기능적으로 조절 또는 중화시키지 않는 것이 바람직하다. 이러한 실시형태에서, Clec9A 신호전달은 종양 감소 또는 제거 효과의 중요한 부분이다.

[0066] 일부 실시형태에서, Clec9A 결합체는 수지상 세포에 의한 항원-제시를 향상시킨다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합체는 Clec9A를 통해서 수지상 세포를 종양 세포에 직접적으로 또는 간접적으로 모집하는데, 여기서 종양 항원은 후속으로 흡수되고, 강력한 체액 및 세포독성 T 세포 반응을 위해서 수지상 세포 상에 제시된다.

[0067] 다른 실시형태에서 (예를 들어, 자가면역 또는 신경변성 질환과 관련하여), Clec9A 결합체는 관심대상 항원, 즉, Clec9A에 결합하고, 이것을 중화시키는 표적화 모이어티를 포함한다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, 본 발명의 방법은 Clec9A 신호전달 또는 발현을 저해 또는 감소시켜서, 예를 들어, 면역 반응의 감소를 유발할 수 있다.

[0068] 본 발명의 Clec9A 결합체를 포함하는 치료제

[0069] 신호전달제와의 키메라 및 융합물

[0070] 각종 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합체는 1종 이상의 신호전달제를 갖는 키메라 또는 융합물의 부분이다. 따라서, 본 발명은 예를 들어, Clec9A에 대한 표적화 모이어티 및 1종 이상의 신호전달제를 포함하는 키메라 또는 융합 단백질을 제공한다.

[0071] 각종 실시형태에서, 신호전달제는 이의 수용체 중 하나 이상에 대해 감소된 친화성 또는 활성도 갖도록 변형되며, 이는 키메라 또는 융합 단백질의 활성도(효능작용 또는 길항작용 포함)의 약화를 허용하고/하거나 키메라 또는 융합 단백질의 비-특이적인 신호전달 또는 바람직하지 않는 격리(sequestration)를 방지한다. 각종 실시형태에서, 신호전달제는 이의 야생형 형태에서 길항성이고, 이의 길항 활성도를 약화시키는 하나 이상의 돌연변이를 보유한다. 각종 실시형태에서, 신호전달제는 하나 이상의 돌연변이로 인하여 길항성인데, 예를 들어, 효능작용 신호전달제는 길항작용 신호전달제로 전환되며, 이러한 전환된 신호전달제는 선택적으로 또한 이의 길항작용 활성도를 약화시키는 하나 이상의 돌연변이를 보유한다(예컨대, 전체 내용이 참고로 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 2015/007520에 기재된 바와 같음).

[0072] 따라서, 각종 실시형태에서, 신호전달제는 하나 이상의 변형(예를 들어, 돌연변이)을 갖는 신호전달제의 변형된(예를 들어, 돌연변이체) 형태이다. 각종 실시형태에서, 돌연변이는 변형된 신호전달제가 신호전달제의 돌연변이되지 않은, 즉, 야생형 형태에 비해서(예를 들어, 야생형 형태 대 변형된(예를 들어, 돌연변이체) 형태에서



동일한 신호전달제를 비교하여) 약화된 활성화 중 하나 이상, 예컨대, 감소된 결합 친화도, 감소된 내인성 활성화 및 감소된 특이적인 생물활성 중 하나 이상을 갖도록 한다. 일부 실시형태에서, 결합 또는 친화도를 약화시키거나 감소시키는 돌연변이는 결합 또는 활성도를 실질적으로 감소시키거나 제거하는 이러한 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 결합 또는 친화도를 약화시키거나 감소시키는 돌연변이는 결합 또는 활성도를 실질적으로 감소시키거나 제거하는 돌연변이의 것과는 상이하다. 결론적으로, 각종 실시형태에서, 돌연변이는 신호전달제가 돌연변이되지 않은, 즉, 야생형 신호전달제에 비해(예를 들어, 야생형 형태 대 변형된(예컨대, 돌연변이체) 형태에서 동일한 신호 전달제를 비교하여) 개선된 안정성, 예를 들어, 감소된 전신 독성, 감소된 부작용, 및 감소된 오프-타겟 효과(offtarget effect)를 갖도록 한다.

[0073] 본 명세서에 기재된 바와 같은, 이러한 작용제는 하나 이상의 변형, 예를 들어, 돌연변이로 인해서 개선된 안정성을 가질 수 있다. 각종 실시형태에서, 개선된 안정성은 본 발명의 키메라 단백질이 보다 낮은 독성(예를 들어, 전신 독성 및/또는 조직/기관-연관 독성); 및/또는 적어지거나 실질적으로 제거된 부작용; 및/또는 증가된 내약성, 적어지거나 실질적으로 제거된 이상 반응; 및/또는 감소되거나 실질적으로 제거된 오프-타겟 효과; 및/또는 증가된 치료창(therapeutic window)을 제공함을 의미한다.

[0074] 각종 실시형태에서, 신호전달제는 이의 수용체 중 하나 이상에 대한 이의 결합 친화도 또는 활성도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖도록 변형된다. 일부 실시형태에서, 신호전달제는 수용체에 대해 결합 친화도 또는 활성도를 실질적으로 감소시키거나 제거하는 하나 이상의 돌연변이를 갖도록 변형된다. 일부 실시형태에서, 야생형 신호전달제에 의해 제공된 활성화는 수용체에서 효능작용(예컨대, 요법의 부위에서 세포 효과의 활성화)이다. 예를 들어, 야생형 신호전달제는 이의 수용체를 활성화시킬 수 있다. 이러한 실시형태에서, 돌연변이는 수용체에서 감소되거나 제거된 활성화 활성도를 갖도록 변형된 신호전달제를 생성할 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 변형된 신호전달제를 생성하여 감소된 활성화 신호를 표적 세포에 전달할 수 있거나 활성화 신호를 제거할 수 있다. 일부 실시형태에서, 야생형 신호전달제에 의해 제공된 활성화는 수용체에서 길항작용(예컨대, 요법 부위에서 세포 효과의 차단 또는 약화(dampening))이다. 예를 들어, 야생형 신호전달제는 수용체를 길항작용하거나 저해할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 돌연변이는 수용체에서 감소되거나 제거된 길항작용 활성도를 갖도록 변형된 신호전달제를 생성할 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 변형된 신호전달제를 생성하여 감소된 저해 신호를 표적 세포로 전달할 수 있거나 저해 신호는 제거될 수 있다. 각종 실시형태에서, 신호전달제는 하나 이상의 돌연변이로 인해서 길항성인데, 예를 들어, 효능작용 신호전달제는 길항작용 신호전달제(예를 들어, 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 WO 2015/007520에 기재된 바와 같이)로 전환되며, 이러한 전환된 신호전달제는, 선택적으로, 또한 하나 이상의 이의 수용체에 대한 결합 친화도 또는 활성도를 감소시키거나 하나 이상의 이의 수용체에 대한 결합 친화도 또는 활성도를 실질적으로 감소시키거나 제거하는 하나 이상의 돌연변이를 보유한다.

[0075] 일부 실시형태에서, 수용체에서 감소된 친화도 또는 활성화는 본 명세서에 기재된 바와 같은 표적화 모이어티 중 하나 이상(예를 들어, Clec9A에 대한 표적화 모이어티)으로의 부착에 의해서 회복될 수 있다. 다른 실시형태에서, 수용체에서 감소된 친화도 또는 활성화는 표적화 모이어티 중 하나 이상의 활성화 의해서 실질적으로 회복될 수 없다.

[0076] 각종 실시형태에서, 본 발명의 키메라 단백질은 이들의 신호전달제가 수용체에서 결합 친화도 또는 활성도를 약화시키거나 제거하는 돌연변이를 갖기 때문에 오프-타겟 효과를 감소시킨다. 각종 실시형태에서, 부작용에 있어서의 이러한 감소는 예를 들어, 야생형 신호전달제와 비교하여 관찰된다. 각종 실시형태에서, 신호전달제는 표적화 모이어티(들)가 실질적인 활성화에 요구되는 잃어버린/불충분한 결합(예를 들어, 제한 및/또는 결합활성이 없는)을 보완하기 때문에, 표적 세포 상에서 활성화이다. 각종 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 치료적 활성화 부위에서 경로 중(en route) 실질적으로 불활성이며, 바람직하지 않은 부작용을 크게 감소시키는 특이적으로 표적화된 세포 유형에서 실질적으로 이의 효과를 갖는다.

[0077] 일부 실시형태에서, 신호전달제는 하나의 수용체(즉, 치료용 수용체)에 대한 결합 또는 친화도를 약화시키거나 감소시키는 하나 이상의 돌연변이 및 제2 수용체에서 결합 또는 활성도를 실질적으로 감소시키거나 제거하는 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 이러한 돌연변이는 동일한 위치 또는 상이한 위치에 존재할 수 있다(즉, 동일한 돌연변이 또는 다중 돌연변이). 일부 실시형태에서, 하나의 수용체에서 결합 및/또는 활성도를 감소시키는 돌연변이(들)는 또 다른 수용체에서 실질적으로 감소시키거나 제거하는 돌연변이(들)와는 상이하다. 일부 실시형태에서, 하나의 수용체에서 결합 및/또는 활성도를 감소시키는 돌연변이(들)은 다른 수용체에서 실질적으로 감소시키거나 제거하는 돌연변이(들)와 동일하다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 키메라 단백질은 치료용 수용체에서 결합 및/또는 활성도를 약화시켜 보다 제어되는, 온-타겟 치료 효과(on-

target therapeutic effect))(예를 들어, 야생형 신호전달제에 비해)를 허용하는 돌연변이 및 또 다른 수용체에서 결합 및/또는 활성도를 실질적으로 감소시키거나 제거하여 부작용을 감소시키는(예컨대, 야생형 신호전달제에 비해) 돌연변이 둘 다를 갖는 변형된 신호전달제를 갖는다.

[0078] 일부 실시형태에서, 결합 또는 활성도의 실질적인 감소 또는 제거는 표적화 모이어티(예를 들어, Clec9A에 대한 표적화 모이어티 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 표적화 모이어티)로 실질적으로 회복될 수 없다. 일부 실시형태에서, 결합 또는 활성도의 실질적인 감소 또는 제거는 표적화 모이어티로 회복될 수 있다. 각종 실시형태에서, 제2 수용체에서 실질적으로 감소하거나 제거되는 결합 또는 활성도는 또한 다른 수용체에 의해 매개되는 해로운 효과를 방지할 수 있다. 대안적으로, 또는 추가로, 다른 수용체에서의 결합 또는 활성도의 실질적인 감소 또는 제거는 치료 작용 부위로부터 치료용 키메라 단백질의 감소되거나 제거된 격리가 존재하므로 치료 효과를 개선시킨다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 이는 다른 수용체에서 손실을 보완하는 본 발명의 키메라 단백질의 고 용량의 필요성을 배제한다. 용량을 감소시키는 이러한 능력은 또한 부작용의 보다 낮은 가능성을 제공한다.

[0079] 각종 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 신호전달제가 수용체 중 하나 이상에 대해서, 감소된, 실질적으로 감소된, 또는 제거된 친화도, 예컨대, 결합(예를 들어,  $K_D$ ) 및/또는 활성화(예를 들어, 변형된 신호전달제가 예를 들어,  $K_A$  및/또는  $EC_{50}$ 으로서 측정 가능한, 이의 수용체의 효능제인 경우) 및/또는 저해(예를 들어, 변형된 신호전달제가 예를 들어,  $K_I$  및/또는  $IC_{50}$ 으로서 측정 가능한, 이의 수용체의 길항제인 경우)를 갖도록 하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 각종 실시형태에서, 면적조절제 수용체에서의 감소된 친화도는 활성도의 약화를 허용한다(효능작용 또는 길항작용 포함). 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 야생형 신호전달제에 비해서 수용체에 대해서 약 1%, 또는 약 3%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 10% 내지 20%, 약 20% 내지 40%, 약 50%, 약 40% 내지 60%, 약 60% 내지 80%, 약 80% 내지 100%의 친화도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 결합 친화도는 야생형 신호전달제에 비해서 적어도 약 2배 더 낮거나, 약 3배 더 낮거나, 약 4배 더 낮거나, 약 5배 더 낮거나, 약 6배 더 낮거나, 약 7배 더 낮거나, 약 8배 더 낮거나, 약 9배 더 낮거나, 적어도 약 10배 더 낮거나, 적어도 약 15배 더 낮거나, 적어도 약 20배 더 낮거나, 적어도 약 25배 더 낮거나, 적어도 약 30배 더 낮거나, 적어도 약 35배 더 낮거나, 적어도 약 40배 더 낮거나, 적어도 약 45배 더 낮거나, 적어도 약 50배 더 낮거나, 적어도 약 100배 더 낮거나, 적어도 약 150배 더 낮거나, 또는 약 10 내지 50배 더 낮거나, 약 50 내지 100배 더 낮거나, 약 100 내지 150배 더 낮거나, 약 150 내지 200배 더 낮거나, 200배 더 낮다.

[0080] 변형된 신호전달제가 하나의 수용체에서 결합을 감소시키고 제2 수용체에서 결합을 실질적으로 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 갖는 실시형태에서, 하나의 수용체에 대한 변형된 신호전달제의 결합 친화도에 있어서의 약화 또는 감소는 다른 수용체에 대한 친화도에 있어서의 실질적인 감소 또는 제거보다 낮다. 일부 실시형태에서, 하나의 수용체에 대한 변형된 신호전달제의 결합 친화도에 있어서 약화 또는 감소는 다른 수용체에 대한 친화도에 있어서의 실질적인 감소 또는 제거보다 약 1%, 또는 약 3%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 또는 약 95%만큼 낮다. 각종 실시형태에서, 실질적인 감소 또는 제거는 약화 또는 감소보다 결합 친화도 및/또는 활성도에 있어서의 보다 큰 감소를 지칭한다.

[0081] 각종 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 예를 들어, 야생형 신호전달제에 비해서, 신호전달제의 내인성 활성도를 약 75%, 또는 약 70%, 또는 약 60%, 또는 약 50%, 또는 약 40%, 또는 약 30%, 또는 약 25%, 또는 약 20%, 또는 약 10%, 또는 약 5%, 또는 약 3%, 또는 약 1%로 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0082] 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 신호전달제가 이의(이들의) 수용체(들)에 대한 표적화 모이어티(들)의 결합 친화도보다 더 낮은 이의 수용체에 대한 감소된 친화도를 갖도록 하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 결합 친화도 차이는 동일한 세포 상의 신호전달제/수용체와 표적화 모이어티/수용체 사이에 존재한다. 일부 실시형태에서, 이러한 결합 친화도 차이는 신호전달제, 예를 들어, 돌연변이된 신호전달제가 국지화된 온-타겟 효과를 갖고, 야생형 신호전달제로 관찰되는 부작용을 기반으로 하는 오프-타겟 효과를 최소화시키도록 한다. 일부 실시형태에서, 결합 친화도는 적어도 약 2배, 또는 적어도 약 5배, 또는 적어도 약 10배, 또는 적어도 약 15배 낮거나, 또는 적어도 약 25배, 또는 적어도 약 50배 더 낮거나, 또는 적어도 약 100배, 또는 적어도 약 150배이다.



- [0083] 수용체 결합 활성도는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 예를 들어, 친화도 및/또는 결합 활성도는 모두 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Brecht *et al.* (1993)]에 기재된 바와 같이, 결합 데이터의 스캐차드 플롯 분석(Scatchard plot analysis) 및 컴퓨터-피팅(computer-fitting)(예를 들어, 문헌[Scatchard, 1949])에 의해서 또는 유동 통과 조건 하에서의 반사율계의 간섭 분광법(reflectometric interference spectroscopy)에 의해 평가할 수 있다.
- [0084] 각종 실시형태에서, 신호전달제는 면역-조절제, 예를 들어, 인터류킨, 인터페론 및 종양 괴사 인자 중 1종 이상이다.
- [0085] 일부 실시형태에서, 신호전달제는 예를 들어 IL-1; IL-2; IL-3; IL-4; IL-5; IL-6; IL-7; IL-8; IL-9; IL-10; IL-11; IL-12; IL-13; IL-14; IL-15; IL-16; IL-17; IL-18; IL-19; IL-20; IL-21; IL-22; IL-23; IL-24; IL-25; IL-26; IL-27; IL-28; IL-29; IL-30; IL-31; IL-32; IL-33; IL-35; IL-36 또는 이의 단편, 변이체, 유사체 또는 패밀리 구성원을 비롯한 인터류킨 또는 변형된 인터류킨이다. 인터류킨은 림프구, 단핵구, 및 대식구에 의해 합성된 다중-기능성 사이토카인의 군이다. 공지된 기능은 면역 세포(예를 들어, T 헬퍼 세포, B 세포, 호산구(eosinophil), 및 림프구)의 증식, 호중구 및 T 림프구의 화학주성 및/또는 인터페론의 저해를 자극하는 것을 포함한다. 인터류킨 활성도는 당업계에 공지된 검정을 사용하여 측정할 수 있다(Matthews *et al.*, in *Lymphokines and Interferens: A Practical Approach*, Clemens *et al.*, eds, IRL Press, Washington, D.C. 1987, pp. 221-225; 및 Orencole & Dinarello (1989) Cytokine 1, 14-20).
- [0086] 일부 실시형태에서, 신호전달제는 인터페론 또는 인터페론의 변형된 버전, 예컨대, 인터페론 타입 I, II 및 III이다. 예시적인 인터페론은 예를 들어, 인터페론- $\alpha$ -1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 13, 14, 16, 17 및 21, 인터페론- $\beta$  및 인터페론- $\gamma$ , 인터페론  $\kappa$ , 인터페론  $\epsilon$ , 인터페론  $\tau$  및 인터페론  $\omega$ 이다.
- [0087] 일부 실시형태에서, 신호전달제는 종양 괴사 인자(TNF) 또는 종양 괴사 인자(TNF)의 변형된 버전 또는 TNF 패밀리의 단백질, 예컨대, 비제한적으로 TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , LT- $\beta$ , CD40L, CD27L, CD30L, FASL, 4-1BBL, OX40L 및 TRAIL이다.
- [0088] 본 명세서에 기재된 야생형 신호전달제의 아미노산 서열은 당업계에 널리 공지되어 있다. 따라서, 각종 실시형태에서 변형된 신호전달제는 본 명세서에 기재된 신호전달제의 공지된 야생형 아미노산 서열과 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성(예를 들어, 약 60%, 또는 약 61%, 또는 약 62%, 또는 약 63%, 또는 약 64%, 또는 약 65%, 또는 약 66%, 또는 약 67%, 또는 약 68%, 또는 약 69%, 또는 약 70%, 또는 약 71%, 또는 약 72%, 또는 약 73%, 또는 약 74%, 또는 약 75%, 또는 약 76%, 또는 약 77%, 또는 약 78%, 또는 약 79%, 또는 약 80%, 또는 약 81%, 또는 약 82%, 또는 약 83%, 또는 약 84%, 또는 약 85%, 또는 약 86%, 또는 약 87%, 또는 약 88%, 또는 약 89%, 또는 약 90%, 또는 약 91%, 또는 약 92%, 또는 약 93%, 또는 약 94%, 또는 약 95%, 또는 약 96%, 또는 약 97%, 또는 약 98%, 또는 약 99%의 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0089] 각종 실시형태에서 변형된 신호전달제는 본 명세서에 기재된 신호전달제의 임의의 아미노산 서열과 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성(예를 들어, 약 60%, 또는 약 61%, 또는 약 62%, 또는 약 63%, 또는 약 64%, 또는 약 65%, 또는 약 66%, 또는 약 67%, 또는 약 68%, 또는 약 69%, 또는

약 70%, 또는 약 71%, 또는 약 72%, 또는 약 73%, 또는 약 74%, 또는 약 75%, 또는 약 76%, 또는 약 77%, 또는 약 78%, 또는 약 79%, 또는 약 80%, 또는 약 81%, 또는 약 82%, 또는 약 83%, 또는 약 84%, 또는 약 85%, 또는 약 86%, 또는 약 87%, 또는 약 88%, 또는 약 89%, 또는 약 90%, 또는 약 91%, 또는 약 92%, 또는 약 93%, 또는 약 94%, 또는 약 95%, 또는 약 96%, 또는 약 97%, 또는 약 98%, 또는 약 99%의 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0090] 각종 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는 치환, 삽입, 결실 및 절두로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 아미노산 치환이며, 본 명세서 다른 곳에 기재된 바와 같은 보존적 및/또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다. 각종 실시형태에서, 치환은 또한 본 명세서 다른 곳에 기재된 바와 같은 비-전통적인 아미노산을 포함할 수 있다.

[0091] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 변형된 신호전달체는 1종 이상의 수용체에서 친화도 및/또는 활성도에 영향을 미치는 돌연변이를 포함한다. 각종 실시형태에서, 치료용 수용체, 예컨대, 목적한 치료 효과가 매개되는 (예를 들어, 효능작용 또는 길항작용) 수용체에서 감소된 친화도 및/또는 활성도가 존재한다. 각종 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 수용체, 예를 들어, 목적하는 치료 효과가 매개되지 않는(예를 들어, 결함의 복잡성(promiscuity)의 결과로서) 친화도 및/또는 활성도를 실질적으로 감소시키거나 제거하는 돌연변이를 포함한다. 임의의 변형된 신호전달체의 수용체, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 사이토카인, 성장 인자 및 호르몬은 당업계에 공지되어 있다.

[0092] 수용체에서 감소된 친화도 및/또는 활성도(예를 들어, 효능작용성)를 제공하는 예시적인 돌연변이는 각각 전문이 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 WO 2013/107791 및 PCT/EP2017/061544(예를 들어, 인터페론과 관련하여), WO 2015/007542(예를 들어, 인터류킨과 관련하여), 국제 특허 공개 WO 2015/007903(예를 들어, TNF와 관련하여)에서 발견된다. 치료용 수용체에서 감소된 친화도 및/또는 활성도(예를 들어, 길항작용성)를 제공하는 예시적인 돌연변이는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 2015/007520에서 발견된다.

[0093] 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 신호전달체가 타입 I 사이토카인 수용체, 타입 II 사이카인 수용체, 케모카인 수용체, 종양 괴사 인자 수용체(TNFR) 슈퍼패밀리(superfamily) 내의 수용체, TGF-베타 수용체, 면역글로불린(Ig) 슈퍼패밀리 내의 수용체, 타이로신 카이나제 슈퍼패밀리 내의 수용체에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖도록 하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0094] 각종 실시형태에서, 신호전달체에 대한 수용체는 타입 I 사이토카인 수용체이다. 타입 I 사이토카인 수용체는 당업계에 공지되어 있고, IL2(베타-소단위), IL3, IL4, IL5, IL6, IL7, IL9, IL11, IL12, GM-CSF, G-CSF, LIF, CNTF에 대한 수용체, 및 또한 트롬보포이에틴(TPO), 프롤락틴, 및 성장 호르몬에 대한 수용체를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 타입 I 사이토카인 수용체는 GM-CSF 수용체, G-CSF 수용체, LIF 수용체, CNTF 수용체, TPO 수용체 및 타입 I IL 수용체를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0095] 각종 실시형태에서, 신호전달체에 대한 수용체는 타입 II 사이토카인 수용체이다. 타입 II 사이토카인 수용체는 이중 소단위로 구성된 다량체 수용체이며, 주로 인터페론에 대한 수용체이다. 이러한 패밀리의 수용체는 인터페론- $\alpha$ , 인터페론- $\beta$  및 인터페론- $\gamma$ , IL10, IL22, 및 조직 인자를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 타입 II 사이토카인 수용체는 IFN- $\alpha$  수용체(예를 들어, IFNAR1 및 IFNAR2), IFN- $\beta$  수용체, IFN- $\gamma$  수용체(예를 들어, IFNGR1 및 IFNGR2), 및 타입 II IL 수용체를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0096] 각종 실시형태에서, 신호전달체에 대한 수용체는 G 단백질-커플링된 수용체이다. 케모카인 수용체는 7개의 막관통 구조를 갖고, 신호 변환을 위해 G-단백질에 커플링된 G 단백질-커플링된 수용체이다. 케모카인 수용체는 CC 케모카인 수용체, CXC 케모카인 수용체, CX3C 케모카인 수용체 및 XC 케모카인 수용체(XCR1)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 케모카인 수용체는 CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR3B, CXCR4, CXCR5, CSCR6, CXCR7, XCR1 및 CX3CR1을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0097] 각종 실시형태에서, 신호전달체에 대한 수용체는 TNFR 패밀리 구성원이다. 종양 괴사 인자 수용체(TNFR) 패밀리 구성원은 연장된 분자(elongated molecule)를 생성하는 CXXCXXC의 코어 모티프(core motif) 주변의 3개의 다이설파이드 결합으로 형성된 시스테인-풍부 도메인(cysteine-rich domain: CRD)을 공유한다. 예시적인 종양 괴사 인자 수용체 패밀리 구성원은 하기를 포함한다: CD1 20a(TNFRSF1A), CD 120b(TNFRSF1B), 림포톡신 베타 수용체

(LTBR, TNFRSF3), CD 134(TNFRSF4), CD40(CD40, TNFRSF5), FAS(FAS, TNFRSF6), TNFRSF6B(TNFRSF6B), CD27(CD27, TNFRSF7), CD30(TNFRSF8), CD137(TNFRSF9), TNFRSF10A(TNFRSF10A), TNFRSF10B(TNFRSF10B), TNFRSF10C(TNFRSF10C), TNFRSF10D(TNFRSF10D), RANK(TNFRSF11A), 오스테오프로테제린(Osteoprotegerin)(TNFRSF11B), TNFRSF12A(TNFRSF12A), TNFRSF13B(TNFRSF13B), TNFRSF13C(TNFRSF13C), TNFRSF14(TNFRSF14), 신경 성장 인자 수용체(NGFR, TNFRSF16), TNFRSF17(TNFRSF17), TNFRSF18(TNFRSF18), TNFRSF19(TNFRSF19), TNFRSF21(TNFRSF21) 및 TNFRSF25(TNFRSF25). 실시형태에서, TNFR 패밀리의 구성원은 CD120a(TNFRSF1A) 또는 TNF-R1이다. 또 다른 실시형태에서, TNFR 패밀리의 구성원은 CD 120b(TNFRSF1B) 또는 TNF-R2이다.

- [0098] 각종 실시형태에서, 신호전달제에 대한 수용체는 TGF-베타 수용체이다. TGF-베�타 수용체는 단일 통과 세린/트레오닌 카이나제 수용체이다. TGF-베타 수용체는 TGFBR1, TGFBR2 및 TGFBR3을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0099] 각종 실시형태에서, 신호전달제에 대한 수용체는 Ig 슈퍼패밀리 수용체이다. 면역글로불린(Ig) 슈퍼패밀리내 수용체는 면역글로불린과 구조적 상동성을 공유한다. Ig 슈퍼패밀리내 수용체는 인터류킨-1 수용체, CSF-1R, PDGFR(예를 들어, PDGFRA 및 PDGFRB), 및 SCFR를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0100] 각종 실시형태에서, 신호전달제에 대한 수용체는 타이로신 카이나제 슈퍼패밀리 수용체이다. 타이로신 카이나제 슈퍼패밀리 내의 수용체는 당업계에 널리 공지되어 있다. 20개의 서브패밀리로 군화된, 약 58개의 공지된 수용체 타이로신 카이나제(RTK)가 존재한다. 타이로신 카이나제 슈퍼패밀리 내의 수용체는 FGF 수용체 및 이들의 다양한 아이소폼, 예컨대, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, 및 FGFR5를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0101] 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 인터페론  $\alpha$  이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 IFN- $\alpha$  작용제는 IFN- $\alpha/\beta$  수용체 (IFNAR), 즉, IFNAR1 및/또는 IFNAR2 측에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 IFN- $\alpha$  작용제는 IFN- $\alpha/\beta$  수용체 (IFNAR), 즉, IFNAR1 및/또는 IFNAR2 측에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.
- [0102] 인터페론  $\alpha$ 의 돌연변이체 형태는 당업자에게 공지되어 있다. 예시적인 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 서열번호 337의 아미노산 서열을 갖는 대립형질 형태 IFN- $\alpha$ 2a이다.
- [0103] 예시적인 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 서열번호 338의 아미노산 서열을 갖는 대립형질 형태 IFN- $\alpha$ 2b(23번 위치의 아미노산에서의 IFN- $\alpha$ 2a와는 상이함)이다.
- [0104] 일부 실시형태에서, 상기 IFN- $\alpha$ 2 돌연변이체(IFN- $\alpha$ 2a 또는 IFN- $\alpha$ 2b)는 144 내지 154번 위치에서의 하나 이상의 아미노산, 예컨대, 148번, 149번 및/또는 153번 아미노산 위치에서 돌연변이된다. 일부 실시형태에서, IFN- $\alpha$ 2 돌연변이체는 L153A, R149A, 및 M148A로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 이러한 돌연변이체는 예를 들어, 모두 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 W02013/107791 및 문헌[Piebler *et al.*, (2000) J. Biol. Chem, 275:40425-33]에 기재되어 있다.
- [0105] 일부 실시형태에서, IFN- $\alpha$ 2 돌연변이체는 IFNAR1에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, IFN- $\alpha$ 2 돌연변이체는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 W02010/030671호 기재된 바와 같이, F64A, N65A, T69A, L80A, Y85A, 및 Y89A로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.
- [0106] 일부 실시형태에서, IFN- $\alpha$ 2 돌연변이체는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 W02008/124086에 기재된 바와 같은, K133A, R144A, R149A, 및 L153A로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.
- [0107] 일부 실시형태에서, IFN- $\alpha$ 2 돌연변이체는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 W02015/007520 및 국제 특허 공개 W02010/030671에 기재된 바와 같은, R120E 및 R120E/K121E로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 이러한 실시형태에서, 상기 IFN- $\alpha$ 2 돌연변이체는 야생형 IFN- $\alpha$ 2 활성도를 길항작용한다. 이러한 실시형태에서, 상기 돌연변이체 IFN- $\alpha$ 2는 IFNAR1에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 가지지만, IFNAR2의 친화도 및/또는 활성도는 보유된다.
- [0108] 일부 실시형태에서, 인간 IFN- $\alpha$ 2 돌연변이체는 (1) 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 길항작용 효과를 생성하는, R120E 및 R120E/K121E로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이 및 (2) 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 예를 들어, IFNAR2에서 약화된 효과를 허용하는 K133A, R144A, R149A, 및 L153A로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 인간 IFN- $\alpha$ 2 돌연변이체는 R120E 및 L153A를 포함한다.

- [0109] 일부 실시형태에서, 인간 IFN- $\alpha$ 2 돌연변이체는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 WO 2013/059885에 개시된 바와 같은 L15A, A19W, R22A, R23A, L26A, F27A, L30A, L30V, K31A, D32A, R33K, R33A, R33Q, H34A, D35A, Q40A, D114R, L117A, R120A, R125A, K134A, R144A, A145G, A145M, M148A, R149A, S152A, L153A 및 N156A로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 IFN- $\alpha$ 2 돌연변이체는 WO 2013/059885에 개시된 바와 같은 돌연변이 H57Y, E58N, Q61S, 및/또는 L30A를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 IFN- $\alpha$ 2 돌연변이체는 WO 2013/059885에 개시된 바와 같은 돌연변이 H57Y, E58N, Q61S, 및/또는 R33A를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 IFN- $\alpha$ 2 돌연변이체는 WO 2013/059885에 개시된 바와 같은 돌연변이 H57Y, E58N, Q61S, 및/또는 M148A를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 IFN- $\alpha$ 2 돌연변이체는 WO 2013/059885에 개시된 바와 같은 돌연변이 H57Y, E58N, Q61S, 및/또는 L153A를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 IFN- $\alpha$ 2 돌연변이체는 WO 2013/059885에 개시된 바와 같은 돌연변이 N65A, L80A, Y85A, 및/또는 Y89A를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인간 IFN- $\alpha$ 2 돌연변이체는 WO 2013/059885에 개시된 바와 같은 돌연변이 N65A, L80A, Y85A, Y89A, 및/또는 D114A를 포함한다.
- [0110] 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 인터페론  $\beta$ 이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 인터페론  $\beta$  작용제는 IFN- $\alpha/\beta$  수용체(IFNAR), 즉, IFNAR1 및/또는 IFNAR2 측에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 인터페론  $\beta$ 는 IFN- $\alpha/\beta$  수용체 (IFNAR), 즉, IFNAR1 및/또는 IFNAR2 측에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.
- [0111] 예시적인 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IFN- $\beta$ 이다. 각종 실시형태에서, IFN- $\beta$ 는 IFN- $\beta$ 의 기능성 유도체, 유사체, 전구체, 아이소폼, 스플라이스 변이체 또는 단편을 포함한다. 각종 실시형태에서, IFN- $\beta$ 는 임의의 종으로부터 유래된 IFN- $\beta$ 를 포함한다. 실시형태에서, 키메라 단백질은 마우스 IFN- $\beta$ 의 변형된 버전을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 키메라 단백질은 인간 IFN- $\beta$ 의 변형된 버전을 포함한다. 인간 IFN- $\beta$ 는 166개 아미노산 잔기를 포함하는 약 22kDa의 분자량을 갖는 폴리펩타이드이다. 인간 IFN- $\beta$ 의 아미노산 서열은 서열번호 339이다.
- [0112] 일부 실시형태에서, 인간 IFN- $\beta$ 는 인간 IFN- $\beta$ 의 글리코실화된 형태인 IFN- $\beta$ -1a이다. 일부 실시형태에서, 인간 IFN- $\beta$ 는 Met-1 결실 및 Cys-17 내지 Ser 돌연변이를 갖는 인간 IFN- $\beta$ 의 비-글리코실화된 형태인 IFN- $\beta$ -1b이다.
- [0113] 각종 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 IFNAR의 IFNAR1 소단위에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 IFNAR1에서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 각종 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 인간 IFN- $\beta$ 고, F67, R71, L88, Y92, I95, N96, K123 및 R124번 위치에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 돌연변이는 F67G, F67S, R71A, L88G, L88S, Y92G, Y92S, I95A, N96G, K123G 및 R124G로부터 선택된 치환이다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 F67G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 K123G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 F67G 및 R71A 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 L88G 및 Y92G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 Y92G, I95A 및 N96G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 K123G 및 R124G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 F67G, L88G 및 Y92G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 F67S, L88S 및 Y92S 돌연변이를 포함한다.
- [0114] 일부 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 IFNAR의 IFNAR2 소단위에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 IFNAR2에서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 각종 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 인간 IFN- $\beta$ 이고, W22, R27, L32, R35, V148, L151, R152 및 Y155번 위치에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 돌연변이는 W22G, R27G, L32A, L32G, R35A, R35G, V148G, L151G, R152A, R152G 및 Y155G로부터 선택된 치환이다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 W22G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 L32A 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 L32G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 R35A 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 R35G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 V148G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 R152A 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 R152G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 Y155G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 W22G 및 R27G 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 L32A 및 R35A 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 L151G 및 R152A 돌연변이를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 V148G 및 R152A 돌연변이를 포함한다.



- [0115] 일부 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 하기 돌연변이 중 하나 이상을 갖는다: R35A, R35T, E42K, M62I, G78S, A141Y, A142T, E149K 및 R152H. 일부 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 하기 돌연변이 중 하나 이상을 갖는다: C17S 또는 C17A와 조합하여 R35A, R35T, E42K, M62I, G78S, A141Y, A142T, E149K 및 R152H.
- [0116] 일부 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 하기 돌연변이 중 하나 이상을 갖는다: 본 명세서에 기재된 다른 IFN- $\beta$  돌연변이 중 임의의 것과 조합하여 R35A, R35T, E42K, M62I, G78S, A141Y, A142T, E149K 및 R152H.
- [0117] 인간 IFN- $\beta$ 의 결정 구조는 공지되어 있고, 문헌[Karpusas et al., (1998) PNAS, 94(22): 11813-11818]에 기재되어 있다. 구체적으로, 인간 IFN- $\beta$ 의 구조는 5개의  $\alpha$ -나선(즉, A, B, C, D, 및 E) 및 이들 나선을 연결하는 4개의 루프 영역(즉, AB, BC, CD, 및 DE 루프)를 포함하는 것으로 밝혀져 있다. 각종 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 IFNAR과 같은 치료용 수용체에서 이의 결합 친화도 또는 활성도를 감소시키는 A, B, C, D, E 나선 및/또는 AB, BC, CD, 및 DE 루프 내의 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 예시적인 돌연변이는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 W02000/023114 및 미국 특허 US20150011732에 기재되어 있다. 예시적인 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 15, 16, 18, 19, 22, 및/또는 23번 아미노산 위치에서 알라닌 치환을 포함하는 인간 IFN- $\beta$ 이다. 예시적인 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 28 내지 30, 32 및 33번 아미노산 위치에서 알라닌 치환을 포함하는 인간 IFN- $\beta$ 이다. 예시적인 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 36, 37, 39 및 42번 아미노산 위치에서 알라닌 치환을 포함하는 인간 IFN- $\beta$ 이다. 예시적인 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 64 및 67번 아미노산 위치에서 알라닌 치환 및 68번 위치에서 세린 치환을 포함하는 인간 IFN- $\beta$ 이다. 예시적인 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 71 내지 73번 아미노산 위치에서 알라닌 치환을 포함하는 인간 IFN- $\beta$ 이다. 예시적인 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 92, 96, 99 및 100번 아미노산 위치에서 알라닌 치환을 포함하는 인간 IFN- $\beta$ 이다. 예시적인 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 128, 130, 131 및 134번 아미노산 위치에서 알라닌 치환을 포함하는 인간 IFN- $\beta$ 이다. 예시적인 실시형태에서, 변형된 IFN- $\beta$ 는 149, 153, 156 및 159번 아미노산 위치에서 알라닌 치환을 포함하는 인간 IFN- $\beta$ 이다. 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFN $\beta$ 는 339 및 W22에서의 돌연변이를 포함하고, 돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기이다.
- [0118] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFN $\beta$ 는 서열번호 339 및 R27에서의 돌연변이를 포함하고, 돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기이다.
- [0119] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFN $\beta$ 는 서열번호 339 및 W22에서의 돌연변이(돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기임) 및 R27에서의 돌연변이(돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기임)를 포함한다.
- [0120] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFN $\beta$ 는 서열번호 339 및 L32에서의 돌연변이를 포함하고, 돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기이다.
- [0121] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFN $\beta$ 는 서열번호 339 및 R35에서의 돌연변이를 포함하고, 돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기이다.
- [0122] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFN $\beta$ 는 서열번호 339 및 L32에서의 돌연변이(돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기임) 및 R35에서의 돌연변이(돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기임)를 포함한다.
- [0123] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFN $\beta$ 는 서열번호 339 및 F67에서의 돌연변이를 포함하고, 돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기이다.
- [0124] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFN $\beta$ 는 서열번호 339 및 R71에서의 돌연변이를 포함하고, 돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기이다.
- [0125] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFN $\beta$ 는 서열번호 339 및 F67에서의 돌연변이(돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기임) 및 R71에서의 돌연변이(돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기임)를 포함한다.
- [0126] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFN $\beta$ 는 서열번호 339 및 L88에서의 돌연변이를 포함하고, 돌연변이는 글리신

(G), 알라닌(A), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기이다.

- [illegible]

돌연변이(돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기임)를 포함한다.

- [0141] 일부 실시형태에서, 돌연변이체 IFN $\beta$ 는 서열번호 339 및 Y155에서의 돌연변이를 포함하고, 돌연변이는 글리신(G), 알라닌(A), 류신(L), 아이소류신(I), 메티오닌(M) 및 발린(V)으로부터 선택된 지방족 소수성 잔기이다.
- [0142] 일부 실시형태에서, 본 발명은 (a) 서열번호 339의 아미노산 서열 및 W22 위치에서의 돌연변이를 갖는, 변형된 IFN- $\beta$ (여기서 돌연변이는 지방족 소수성 잔기임); 및 (b) 하나 이상의 표적화 모이어티를 포함하는 키메라 단백질에 관한 것이며, 상기 표적화 모이어티는 관심대상의 항원 또는 수용체(예를 들어, Clec9A)에 특이적으로 결합하는 인식 도메인을 포함하며, 변형된 IFN- $\beta$  및 하나 이상의 표적화 모이어티는 하나 이상의 링커에 선택적으로 연결된다. 각종 실시형태에서 W22 위치에서의 돌연변이는 G, A, L, I, M, 및 V로부터 선택된 지방족 소수성 잔기이다. 각종 실시형태에서 W22 위치에서의 돌연변이는 G이다.
- [0143] 추가의 예시적인 IFN $\beta$  돌연변이체는 전체 개시내용이 참조에 의해서 본 명세서에 포함된 국제 출원 PCT/EP2017/061544에 제공된다.
- [0144] 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 인터페론  $\gamma$ 이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 인터페론  $\gamma$  작용제는 인터페론-감마 수용체(IFNGR), 즉, IFNGR1 및 IFNGR2 외에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 인터페론  $\gamma$  작용제는 인터페론-감마 수용체(IFNGR), 즉, IFNGR1 및/또는 IFNGR2 외에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.
- [0145] IFN- $\gamma$ 는 인터페론의 타입 II 부류의 유일한 구성원이다. IFN- $\gamma$ 는 선천 면역 반응의 부분으로서 자연 살해(NK) 및 자연 살해 T(NKT) 세포에 의해서 주로 생산된다. IFN- $\gamma$ 는 또한 CD4 Th1 및 CD8 세포독성 T 림프구(CTL) 효과기 T 세포, 대식세포, 수지상 세포 및 B 세포에 의해서 생산된다. 활성화된 IFN- $\gamma$ 는 이량체를 형성하는데, 이것은 IFN- $\gamma$  수용체 1 및 IFN- $\gamma$  수용체 2 소단위로 구성된 이종이량체 수용체(즉, IFN- $\gamma$  수용체 또는 IFN- $\gamma$ R)를 통해서 작용한다. IFN- $\gamma$  수용체 1은 주요 리간드-결합 소단위인 반면, IFN- $\gamma$  수용체 2는 신호 변환에 필수적이고, 또한 이의 리간드에 대한 IFN- $\gamma$  수용체 1의 친화도를 증가시킨다. 수용체에 대한 IFN- $\gamma$  이량체의 결합은 JAK-STAT 신호전달 경로를 활성화하여 다양한 생물학적 효과를 유발한다.
- [0146] 각종 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 신호전달체로서 IFN- $\gamma$ 의 변형된 버전을 포함한다. 각종 실시형태에서, IFN- $\gamma$ 는 IFN- $\gamma$ 의 기능성 유도체, 유사체, 전구체, 아이소폼, 스플라이스 변이체 또는 단편을 포함한다. 각종 실시형태에서, IFN- $\gamma$ 는 임의의 종으로부터 유래된 IFN- $\gamma$ 를 포함한다. 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 마우스 IFN- $\gamma$ 의 변형된 버전을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 인간 IFN- $\gamma$ 의 변형된 버전을 포함한다.
- [0147] 인간 IFN- $\gamma$ 는 166개의 아미노산 잔기를 포함하는 폴리펩타이드이다. 실시형태에서, 인간 IFN- $\gamma$ 는 서열번호 340의 아미노산 서열을 갖고, 여기서 신호 펩타이드는 첫 번째 23개의 아미노산을 포함한다.
- [0148] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 인간 IFN- $\gamma$ 는 또한 N-말단 신호 펩타이드가 없는 성숙 인간 IFN- $\gamma$ 를 지칭할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 성숙 인간 IFN- $\gamma$ 는 143개의 아미노산을 포함하고, 서열번호 341의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0149] 일부 실시형태에서, 인간 IFN- $\gamma$ 는 인간 IFN- $\gamma$ 의 글리코실화된 형태이다. 일부 실시형태에서, 인간 IFN- $\gamma$ 는 인간 IFN- $\gamma$ 의 비-글리코실화된 형태이다.
- [0150] IFN- $\gamma$ 의 서열은 당업계에 공지되어 있다. 각종 실시형태에서 변형된 IFN- $\gamma$ 는 IFN- $\gamma$ 의 공지된 야생형 아미노산 서열과 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성(예를 들어, 약 60%, 또는 약 61%, 또는 약 62%, 또는 약 63%, 또는 약 64%, 또는 약 65%, 또는 약 66%, 또는 약 67%, 또는 약 68%, 또는 약 69%, 또는 약 70%, 또는 약 71%, 또는 약 72%, 또는 약 73%, 또는 약 74%, 또는 약 75%, 또는 약 76%, 또는 약 77%, 또는 약 78%, 또는 약 79%, 또는 약 80%, 또는 약 81%, 또는 약 82%, 또는 약 83%, 또는 약

84%, 또는 약 85%, 또는 약 86%, 또는 약 87%, 또는 약 88%, 또는 약 89%, 또는 약 90%, 또는 약 91%, 또는 약 92%, 또는 약 93%, 또는 약 94%, 또는 약 95%, 또는 약 96%, 또는 약 97%, 또는 약 98%, 또는 약 99%의 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0151] 일부 실시형태에서 변형된 IFN- $\gamma$ 는 서열번호 340의 아미노산 서열을 갖는 인간 IFN- $\gamma$ 와 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성(예를 들어, 약 60%, 또는 약 61%, 또는 약 62%, 또는 약 63%, 또는 약 64%, 또는 약 65%, 또는 약 66%, 또는 약 67%, 또는 약 68%, 또는 약 69%, 또는 약 70%, 또는 약 71%, 또는 약 72%, 또는 약 73%, 또는 약 74%, 또는 약 75%, 또는 약 76%, 또는 약 77%, 또는 약 78%, 또는 약 79%, 또는 약 80%, 또는 약 81%, 또는 약 82%, 또는 약 83%, 또는 약 84%, 또는 약 85%, 또는 약 86%, 또는 약 87%, 또는 약 88%, 또는 약 89%, 또는 약 90%, 또는 약 91%, 또는 약 92%, 또는 약 93%, 또는 약 94%, 또는 약 95%, 또는 약 96%, 또는 약 97%, 또는 약 98%, 또는 약 99%의 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0152] 일부 실시형태에서 변형된 IFN- $\gamma$ 는 서열번호 341의 아미노산 서열을 갖는 인간 IFN- $\gamma$ 와 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 61%, 또는 적어도 약 62%, 또는 적어도 약 63%, 또는 적어도 약 64%, 또는 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 66%, 또는 적어도 약 67%, 또는 적어도 약 68%, 또는 적어도 약 69%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 71%, 또는 적어도 약 72%, 또는 적어도 약 73%, 또는 적어도 약 74%, 또는 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 76%, 또는 적어도 약 77%, 또는 적어도 약 78%, 또는 적어도 약 79%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 81%, 또는 적어도 약 82%, 또는 적어도 약 83%, 또는 적어도 약 84%, 또는 적어도 약 85%, 또는 적어도 약 86%, 또는 적어도 약 87%, 또는 적어도 약 88%, 또는 적어도 약 89%, 또는 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 91%, 또는 적어도 약 92%, 또는 적어도 약 93%, 또는 적어도 약 94%, 또는 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 96%, 또는 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성(예를 들어, 약 60%, 또는 약 61%, 또는 약 62%, 또는 약 63%, 또는 약 64%, 또는 약 65%, 또는 약 66%, 또는 약 67%, 또는 약 68%, 또는 약 69%, 또는 약 70%, 또는 약 71%, 또는 약 72%, 또는 약 73%, 또는 약 74%, 또는 약 75%, 또는 약 76%, 또는 약 77%, 또는 약 78%, 또는 약 79%, 또는 약 80%, 또는 약 81%, 또는 약 82%, 또는 약 83%, 또는 약 84%, 또는 약 85%, 또는 약 86%, 또는 약 87%, 또는 약 88%, 또는 약 89%, 또는 약 90%, 또는 약 91%, 또는 약 92%, 또는 약 93%, 또는 약 94%, 또는 약 95%, 또는 약 96%, 또는 약 97%, 또는 약 98%, 또는 약 99%의 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0153] 각종 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는 치환, 삽입, 결실 및 절두로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0154] 일부 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 아미노산 치환이며, 보존적 및/또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다.

[0155] "보존적 치환"은 예를 들어, 관련된 아미노산 잔기의 극성, 전하, 크기, 용해도, 소수성, 친수성, 및/또는 양극성 특성에서의 유사성을 기반으로 할 수 있다. 20개의 자연 발생 아미노산은 다음의 6개의 표준 아미노산 군으로 군화될 수 있다: (1) 소수성: Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr; Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5) 쇠 배향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro; 및 (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0156] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "보존적 치환"은 상기에 나타난 6개의 표준 아미노산 군의 동일한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다. 예를 들어, Asp의 Glu에 의한 교환은 이렇게 변형된 폴리펩타이드 내에 하나의 음성 전하를 보유한다. 또한, 글리신 및 프롤린은  $\alpha$ -나선을 방해하는 능력을 기반으로 서로에 대해 치환될 수 있다.

[0157] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "비-보존적 치환"은 상기에 나타난 6개의 표준 아미노산 군 (1) 내지 (6)의 상이한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다.



- [0158] 각종 실시형태에서, 치환은 또한 비-전통적인 아미노산(예를 들어, 일반적으로 셀레노시스테인, 피콜라이신, N-폼일메티오닌  $\beta$ -알라닌, GABA 및  $\delta$ -아미노레불린산, 4-아미노벤조산 (PABA), 일반적인 아미노산의 D-이성질체, 2,4-다이아미노부티르산,  $\alpha$ -아미노 아이소부티르산, 4-아미노부티르산, Abu, 2-아미노 부티르산,  $\gamma$ -Abu,  $\epsilon$ -Ahx, 6-아미노 헥산산, Aib, 2-아미노 아이소부티르산, 3-아미노 프로피온산, 오르니틴, 노르류신, 노르발린, 하이드록시프롤린, 사르코신, 시트룰린, 호모시트룰린, 시스테인, t-부틸글리신, t-부틸알라닌, 페닐 글리신, 사이클로헥실알라닌,  $\beta$ -알라닌, 플루오로-아미노산, 디자이너 아미노산, 예컨대,  $\beta$  메틸 아미노산, C  $\alpha$ -메틸 아미노산, N  $\alpha$ -메틸 아미노산, 및 아미노산 유사체)을 포함할 수 있다.
- [0159] 각종 실시형태에서, IFN- $\gamma$ 는 하나 이상의 돌연변이를 갖도록 변형된다. 각종 실시형태에서, 돌연변이는 변형된 IFN- $\gamma$ 가 IFN- $\gamma$ 의 돌연변이되지 않은, 즉, 야생형 형태에 비해서 약화된 활성도 중 하나 이상, 예컨대, 감소된 결합 친화도, 감소된 내인성 활성도 및 감소된 특이적인 생물활성도 중 하나 이상을 갖도록 한다. 예를 들어, IFN- $\gamma$ 의 돌연변이되지 않은, 예를 들어, 야생형 형태에 비해서 약화된 활성도, 예컨대, 감소된 결합 친화도, 감소된 내인성 활성도, 및 감소된 특이적 생물활성도 중 하나 이상은 치료용 수용체, 예컨대, IFN- $\gamma$  수용체에 존재할 수 있다. 결론적으로, 각종 실시형태에서, 돌연변이는 변형된 가용성 작용제가 IFN- $\gamma$ 의 돌연변이되지 않은, 예를 들어, 야생형 형태에 비해 감소된 전신 독성, 감소된 부작용, 및 감소된 오프-타겟 효과를 갖도록 한다.
- [0160] 각종 실시형태에서, IFN- $\gamma$ 는 치료용 수용체, 예컨대, IFN- $\gamma$  수용체 1 및 IFN- $\gamma$  수용체 2 소단위를 포함하는 IFN- $\gamma$  수용체에서 이의 결합 친화도 및/또는 활성도를 감소시키는 돌연변이를 갖도록 변형된다. 일부 실시형태에서, 야생형 IFN- $\gamma$ 에 의해 제공된 활성도는 치료용 수용체에서 효능작용(예컨대, 요법의 부위에서 세포 효과의 활성화)이다. 예를 들어, 야생형 IFN- $\gamma$ 는 치료용 수용체를 활성화시킬 수 있다. 이러한 실시형태에서, 돌연변이는 변형된 IFN- $\gamma$ 가 치료용 수용체에서 감소된 활성화 활성도를 갖도록 한다.
- [0161] 일부 실시형태에서, 치료용 수용체(예를 들어, IFN- $\gamma$  수용체)에서의 감소된 친화도 및/또는 활성도는 표적화 모이어티로의 부착에 의해서 회복될 수 있다. 다른 실시형태에서, 치료용 수용체에서의 감소된 친화도 및/또는 활성도는 표적화 모이어티로의 부착에 의해서 실질적으로 회복될 수 없다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 치료용 키메라 단백질은 IFN- $\gamma$ 가 치료용 수용체에서 결합 친화도 및/또는 활성도를 약화시키는 돌연변이를 갖기 때문에 오프-타겟 효과를 감소시킨다. 각종 실시형태에서, 이것은 예를 들어, 야생형 IFN- $\gamma$ 에서 관찰되는 부작용을 감소시킨다. 각종 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 치료적 활성 부위에서 경로 중에 실질적으로 불활성이며, 바람직하지 않은 부작용을 크게 감소시키는 특이적으로 표적화된 세포 유형에서 실질적으로 이의 효과를 갖는다.
- [0162] 각종 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는, IFN- $\gamma$ 가 1종 이상의 치료용 수용체(예를 들어, IFN- $\gamma$  수용체)에 대해서 약화된 또는 감소된 친화도 및/또는 활성도, 예를 들어, 결합(예를 들어, KD) 및/또는 활성화(예를 들어, KA 및/또는 EC50로서 측정 가능함)를 갖도록 하는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 각종 실시형태에서, 치료용 수용체에서의 감소된 친화도 및/또는 활성도는 치료용 수용체로부터의 활성도 및/또는 신호전달의 약화를 허용한다.
- [0163] 각종 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 IFN- $\gamma$  수용체 1 소단위에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도 및/또는 생물학적 활성도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 IFN- $\gamma$  수용체 1 소단위에서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 각종 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 IFN- $\gamma$  수용체 1 소단위에 대한 결합과 관련된 아미노산 잔기에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 인간 IFN- $\gamma$ 이다. 일부 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 IFN- $\gamma$  수용체 1 소단위를 갖는 계면에 위치한 아미노산에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는 인간 IFN- $\gamma$ 이다. 각종 실시형태에서, 하나 이상의 돌연변이는 Q1, V5, E9, K12, H19, S20, V22, A23, D24, N25, G26, T27, L30, K108, H111, E112, I114, Q115, A118, E119 및 K125(각각 야생형 인간 IFN- $\gamma$ 이고, N-말단 신호 서열이 없는 서열번호 341에 대해서)로부터 선택되지만 이들로 제한되지 않는 아미노산에 존재한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 돌연변이는 V5E, S20E, V22A, A23G, A23F, D24G, G26Q, H111A, H111D, I114A, Q115A 및 A118G(각각 서열번호 341에 대해서)로부터 선택된 치환이다. 실시형태에서, 하나 이상의 돌연변이는 V22A, A23G, D24G, H111A, H111D, I114A, Q115A 및 A118G로부터 선택된 치환이다.
- [0164] 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 돌연변이 A23G 및 D24G를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 돌연변이 I114A 및 A118G를 포함한다. 추가 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 돌연변이 V5E, S20E, A23F 및 G26Q를 포함한다.
- [0165] 각종 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 하기 돌연변이 중 하나 이상을 갖는다: 잔기 A23의 결실, 잔기 D24의

결실, S20I 치환, A23V 치환, D21K 치환 및 D24A 치환.

- [0166] 일부 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 IFN- $\gamma$  수용체 2 소단위에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도 및/또는 생물학적 활성도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다.
- [0167] 일부 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 IFN- $\gamma$  수용체 1 및 IFN- $\gamma$  수용체 2 소단위 둘 다에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도 및/또는 생물학적 활성도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다.
- [0168] 일부 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 IFN- $\gamma$  수용체 1에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도 및/또는 생물학적 활성도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이 및 IFN- $\gamma$  수용체 2에 대한 결합 또는 이의 친화도 및/또는 생물학적 활성도를 실질적으로 감소시키거나 제거하는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 변형된 IFN- $\gamma$ 를 갖는 키메라 단백질은 표적-선택적인 IFN- $\gamma$  수용체 1 활성도(예를 들어, IFN- $\gamma$  수용체 1 활성도는 표적화 모이어티를 통한 표적화를 통해서 회복될 수 있음)를 제공할 수 있다.
- [0169] 일부 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 IFN- $\gamma$  수용체 1에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도 및/또는 생물학적 활성도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이 및 IFN- $\gamma$  수용체 1에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도 및/또는 생물학적 활성도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 변형된 IFN- $\gamma$ 를 갖는 키메라 단백질은 표적-선택적인 IFN- $\gamma$  수용체 1 및/또는 IFN- $\gamma$  수용체 1 활성도(예를 들어, IFN- $\gamma$  수용체 1 및 IFN- $\gamma$  수용체 2 활성도는 표적화 모이어티를 통한 표적화를 통해서 회복될 수 있음)를 제공할 수 있다.
- [0170] 각종 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 C-말단에서 절두된다. 일부 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 C-말단성 말단의 결실을 갖는 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 성숙 IFN- $\gamma$ 이다. 이러한 실시형태에서, 성숙 IFN- $\gamma$ 는 적어도 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22, 약 23, 약 24 또는 약 25개의 아미노산 잔기의 C-말단 절두를 포함할 수 있다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 5개 아미노산의 C-말단 결실을 갖는 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 성숙 IFN- $\gamma$ 이다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 7개 아미노산의 C-말단 결실을 갖는 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 성숙 IFN- $\gamma$ 이다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 14개 아미노산의 C-말단 결실을 갖는 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 성숙 IFN- $\gamma$ 이다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 15개 아미노산의 C-말단 결실을 갖는 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 성숙 IFN- $\gamma$ 이다. 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 16개 아미노산의 C-말단 결실을 갖는 서열번호 341의 아미노산 서열을 포함하는 성숙 IFN- $\gamma$ 이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 C-말단 절두를 갖는 추가의 변형된 IFN- $\gamma$ 는 전체 내용이 참조에 의해서 본 명세서에 포함된 문헌[Haelewyn et al., *Biochem. J.* (1997), 324:591-595 및 Lundell et al., *Protein Eng.* (1991) 4:335-341]에 기재되어 있다.
- [0171] 각종 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 예를 들어, 전체 내용이 참조에 의해서 본 명세서에 포함된 문헌[Randal et al. (2001) *Structure* 9:155-163 및 Randal et al. (1998) *Protein Sci.* 7:1057-1060]에 기재된 바와 같은 단일 체 IFN- $\gamma$ 이다. 일부 실시형태에서, 단일 체 IFN- $\gamma$ 는 C-말단에서 제2 IFN- $\gamma$  체의 N-말단에 연결된 제1 IFN- $\gamma$  체를 포함한다. 각종 실시형태에서, 제1 및 제2 IFN- $\gamma$  체는 본 명세서 다른 곳에 기재된 바와 같이 링커에 의해서 연결된다.
- [0172] 일부 실시형태에서, 제1 IFN- $\gamma$  체는 적어도 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22, 약 23, 약 24 또는 약 25개의 아미노산 잔기의 C-말단 절두를 포함할 수 있다. 실시형태에서, 제1 IFN- $\gamma$  체는 약 24개 아미노산 잔기의 C-말단 절두를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 IFN- $\gamma$  체는 적어도 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 또는 약 5개 아미노산 잔기의 N-말단 절두를 포함한다. 실시형태에서, 제2 IFN- $\gamma$  체는 약 3개 아미노산 잔기의 N-말단 절두를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 IFN- $\gamma$  체는 적어도 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22, 약 23, 약 24 또는 약 25개의 아미노산 잔기의 C-말단 절두를 포함할 수 있다. 각종 실시형태에서, 제1 및/또는 제2 IFN- $\gamma$  체는 본 명세서 다른 곳에 기재된 바와 같이, Q1, V5, E9, K12, H19, S20, V22, A23, D24, N25, G26, T27, L30, K108, H111, E112, I114, Q115, A118, E119 및 K125에서 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 포함한다. 각종 실시형태에서, 제1 및/또는 제2 IFN- $\gamma$  체는 V5E, S20E, V22A, A23G, A23F, D24G, G26Q, H111A, H111D, I114A, Q115A 및 A118G로부터 선택된 하나 이상의 치환을 포함한다. 각종 실시형태에서, 제1 및/또는 제2 IFN- $\gamma$  체는 V22A, A23G, D24G, H111A, H111D, I114A, Q115A 및 A118G로부터 선택된 하나 이상의 치환을 포함한다. 각종 실시형태에서, 제1 및/또는 제2 IFN- $\gamma$  체는 A23G 및 D24G 치환을 포함한다. 각종 실시형태에서, 제1 및/또는 제2 IFN- $\gamma$  체는 I114A 및 A118G 치환을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 돌연변이는

V5E, S20E, A23F 및 G26Q이다.

- [0173] 각종 실시형태에서, 제1 및/또는 제2 IFN- $\gamma$ 쇄는 본 명세서에 개시된 바와 같은 하나 이상의 치환을 포함하고, 제1 및/또는 제2 IFN- $\gamma$ 쇄는 본 명세서에 개시된 바와 같은 C-말단 절두를 포함한다.
- [0174] 각종 실시형태에서, 제1 및/또는 제2 IFN- $\gamma$ 쇄는 본 명세서에 개시된 바와 같은 하나 이상의 치환 및 본 명세서에 개시된 바와 같은 C-말단 절두를 포함한다.
- [0175] 인간 IFN- $\gamma$ 의 결정 구조는 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌[Ealick et al., (1991) Science, 252: 698-702]에 기재되어 있다. 구체적으로, 인간 IFN- $\gamma$ 의 구조는 6개의  $\alpha$ -나선 및 C-말단 영역 내의 연장된 접하지 않은 시열을 포함한다고 밝혀져 있다. 각종 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 하나 이상의 나선 내에 하나 이상의 돌연변이를 갖는데, 이것은 치료용 수용체(예를 들어, IFN- $\gamma$ 수용체)에서 이의 결합 친화도 및/또는 생물학적 활성도를 감소시킨다.
- [0176] 각종 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 야생형 IFN- $\gamma$ 에 비해서 치료용 수용체(예를 들어, IFN- $\gamma$ 수용체 또는 이의 IFN- $\gamma$ 수용체 1 및 IFN- $\gamma$ 수용체 2 소단위 중 임의의 하나)에 대해서 약 1%, 또는 약 3%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 10%-20%, 약 20% 내지 40%, 약 50%, 약 40% 내지 60%, 약 60% 내지 80%, 약 80% 내지 100%의 친화도 및/또는 생물학적 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 결합 친화도 및/또는 생물학적 활성도는 야생형 IFN- $\gamma$ 에 비해서 적어도 약 2배 더 낮거나, 약 3배 더 낮거나, 약 4배 더 낮거나, 약 5배 더 낮거나, 약 6배 더 낮거나, 약 7배 더 낮거나, 약 8배 더 낮거나, 약 9배 더 낮거나, 적어도 약 10배 더 낮거나, 적어도 약 15배 더 낮거나, 적어도 약 20배 더 낮거나, 적어도 약 25배 더 낮거나, 적어도 약 30배 더 낮거나, 적어도 약 35배 더 낮거나, 적어도 약 40배 더 낮거나, 적어도 약 45배 더 낮거나, 적어도 약 50배 더 낮거나, 적어도 약 100배 더 낮거나, 적어도 약 150배 더 낮거나, 또는 약 10 내지 50배 더 낮거나, 약 50 내지 100배 더 낮거나, 약 100 내지 150배 더 낮거나, 약 150 내지 200배 더 낮거나, 200배 더 낮다.
- [0177] 각종 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 예를 들어, 야생형 IFN- $\gamma$ 에 비해서, IFN- $\gamma$ 의 내인성 활성도를 약 75%, 또는 약 70%, 또는 약 60%, 또는 약 50%, 또는 약 40%, 또는 약 30%, 또는 약 25%, 또는 약 20%, 또는 약 10%, 또는 약 5%, 또는 약 3%, 또는 약 1%로 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.
- [0178] 일부 실시형태에서, 변형된 IFN- $\gamma$ 는 변형된 IFN- $\gamma$ 가 수용체에 대해서 감소된 친화도 및/또는 생물학적 활성도를 갖도록 하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 수용체에 대한 변형된 IFN- $\gamma$ 의 결합 친화도 및/또는 생물학적 활성도는 이의 수용체에 대해서 표적화 모이어티의 결합 친화도 및/또는 생물학적 활성도보다 더 낮다. 일부 실시형태에서, 이러한 결합 친화도 및/또는 생물학적 활성도 차이는 동일한 세포 상의 변형된 IFN- $\gamma$ /수용체와 표적화 모이어티/수용체 사이에 존재한다. 일부 실시형태에서, 이러한 결합 친화도 및/또는 생물학적 활성도 차이는 변형된 IFN- $\gamma$ 가 국지화된 온-타겟 효과를 갖고, 야생형 IFN- $\gamma$ 로 관찰되는 부작용을 기반으로 하는 오프-타겟 효과를 최소화시키도록 한다. 일부 실시형태에서, 결합 친화도 및/또는 생물학적 활성도는 적어도 약 2배, 또는 적어도 약 5배, 또는 적어도 약 10배, 또는 적어도 약 15배 낮거나, 또는 적어도 약 25배, 또는 적어도 약 50배 더 낮거나, 또는 적어도 약 100배, 또는 적어도 약 150배 더 낮다.
- [0179] 수용체 결합 활성도는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 예를 들어, 친화도 및/또는 결합 활성도는 모두 전문가 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Brecht et al. (1993)]에 기재된 바와 같이, 결합 데이터의 스캐차드 플롯 분석 및 컴퓨터-피팅(예를 들어, 문헌[Scatchard, 1949])에 의해서 또는 유동 통과 조건 하에서의 반사율계의 간접 분광법에 의해 평가할 수 있다.
- [0180] 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 공통(consensus) 인터페론이다. 공통 인터페론은 몇몇 인간 비-대립형질성 IFN- $\alpha$  아형의 서열을 스캐닝하여 각각의 상응하는 위치에서 가장 흔히 관찰된 아미노산을 배정함으로써 생성된다. 공통 인터페론은 166개 아미노산 중 20개에서 IFN- $\alpha$ 2b와 상이하며(88% 상동성), IFN- $\beta$ 와의 비교는 아미노산 위치의 30% 초과에서 동일성을 나타낸다. 각종 실시형태에서, 공통 인터페론은 하기 아미노산 서열번호 342를 포함한다.
- [0181] 일부 실시형태에서, 공통 인터페론은 서열번호 343의 아미노산 서열을 포함하는데, 이것은 서열번호 342의 아미노산 서열과 하나의 아미노산이 상이하며, 즉, 서열번호 343은 서열번호 342의 초기 메티오닌 잔기가 없다.
- [0182] 각종 실시형태에서, 공통 인터페론은 신호전달체로서 공통 인터페론의 변형된 버전, 즉, 공통 인터페론 변이체를 포함한다. 각종 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 공통 인터페론의 기능성 유도체, 유사체, 전구체, 아

이소폼, 스플라이스 변이체, 또는 단편을 포함한다.

- [0183] 일 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 모두 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 4,695,623, 4,897,471, 5,541,293 및 8,496,921에 개시된 공통 인터페론 변이체로부터 선택된다. 예를 들어, 공통 인터페론 변이체는 미국 특허 4,695,623, 4,897,471, 및 5,541,293에 개시된 바와 같은 IFN-CON2 또는 IFN-CON3의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 IFN-CON<sub>2</sub>, 서열번호 344의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0184] 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 IFN-CON<sub>3</sub>, 서열번호 345의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0185] 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 미국 특허 8,496,921에 개시된 변이체 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 공통 변이체는 서열번호 346의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0186] 또 다른 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 서열번호 347의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0187] 일부 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 페길화(PEGylated)될 수 있고, 즉, PEG 모이어티를 포함한다. 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 서열번호 347의 S156C번 위치에서 부착되는 PEG 모이어티를 포함할 수 있다.
- [0188] 일부 실시형태에서, 조작된 인터페론은 서열번호 348의 서열 내의 내 대략 41번 위치에서 Asp가 삽입되어 서열번호 349(이것은 IFN- $\alpha$ 2a 서열에 비해서 서열의 리넘버링을 초래함) 및 Arg23Lys, Leu26Pro, Glu53Gln, Thr54Ala, Pro56Ser, Asp86Glu, Ile104Thr, Gly106Glu, Thr110Glu, Lys117Asn, Arg125Lys 및 Lys136Thr의 하기 돌연변이를 갖는 인간 IFN- $\alpha$ 2a의 변이체이다. 공통 인터페론을 기재하는 본 명세서의 모든 실시형태는 이러한 조작된 인터페론에 동등하게 적용된다.
- [0189] 각종 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 1개 이상의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는 치환, 삽입, 결실 및 절두로부터 독립적으로 선택될 수 있다.
- [0190] 일부 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 아미노산 치환이며, 보존적 및/또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다.
- [0191] 각종 실시형태에서, 치환은 또한 비-전통적인 아미노산(예를 들어, 일반적으로 셀레노시스테인, 피롤라이신, N-폼일메티오닌  $\beta$ -알라닌, GABA 및  $\delta$ -아미노레불린산, 4-아미노벤조산 (PABA), 일반적인 아미노산의 D-이성질체, 2,4-다이아미노부티르산,  $\alpha$ -아미노 아이소부티르산, 4-아미노부티르산, Abu, 2-아미노 부티르산,  $\gamma$ -Abu,  $\epsilon$ -Ahx, 6-아미노 헥산산, Aib, 2-아미노 아이소부티르산, 3-아미노 프로피온산, 오르니틴, 노르류신, 노르발린, 하이드록시프롤린, 사르코신, 시트룰린, 호모시트룰린, 시스테인, t-부틸글리신, t-부틸알라닌, 페닐글리신, 사이클로헥실알라닌,  $\beta$ -알라닌, 플루오로-아미노산, 디자이너 아미노산, 예컨대,  $\beta$  메틸 아미노산, C  $\alpha$ -메틸 아미노산, N  $\alpha$ -메틸 아미노산, 및 아미노산 유사체)을 포함할 수 있다.
- [0192] 각종 실시형태에서, 공통 인터페론은 하나 이상의 돌연변이를 갖도록 변형된다. 각종 실시형태에서, 돌연변이는 공통 인터페론 변이체가 공통 인터페론(예를 들어, 서열번호 345 또는 346의 아미노산 서열을 갖는 공통 인터페론)의 돌연변이되지 않은, 즉, 야생형 형태에 비해서 약화된 활성도 중 하나 이상, 예컨대, 감소된 결합 친화도, 감소된 내인성 활성도 및 감소된 특이적인 생물활성 중 하나 이상을 갖도록 한다. 예를 들어, 공통 인터페론의 돌연변이되지 않은, 예를 들어, 야생형 형태에 비해서 약화된 활성도, 예컨대, 감소된 결합 친화도, 감소된 내인성 활성도, 및 감소된 특이적 생물활성도 중 하나 이상은 치료용 수용체, 예컨대, IFNAR에 존재할 수 있다. 결론적으로, 각종 실시형태에서, 돌연변이는 공통 인터페론 변이체가 공통 인터페론의 돌연변이되지 않은, 예를 들어, 야생형 형태에 비해 감소된 전신 독성, 감소된 부작용, 및 감소된 오프-타겟 효과를 갖도록 한다.
- [0193] 각종 실시형태에서, 공통 인터페론은 치료용 수용체, 예컨대, IFNAR에서 이의 결합 친화도 또는 활성도를 감소시키는 돌연변이를 갖도록 변형된다. 일부 실시형태에서, 공통 인터페론에 의해 제공된 활성도는 치료용 수용체에서 효능작용(예컨대, 요법의 부위에서 세포 효과의 활성화)이다. 예를 들어, 공통 인터페론은 치료용 수용체를 활성화시킬 수 있다. 이러한 실시형태에서, 돌연변이는 공통 인터페론 변이체가 치료용 수용체에서 감소된 활성화 활성도를 갖도록 한다.
- [0194] 일부 실시형태에서, 치료용 수용체에서의 감소된 친화도 또는 활성도는 표적화 모이어티로의 부착에 의해서 회복될 수 있다. 다른 실시형태에서, 치료용 수용체에서의 감소된 친화도 또는 활성도는 표적화 모이어티로의 부



작에 의해서 실질적으로 회복될 수 없다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 치료용 Fc-기반 키메라 단백질은 공통 인터페론 변이체가 치료용 수용체에서 결합 친화도 또는 활성도를 약화시키는 돌연변이를 갖기 때문에 오프-타겟 효과를 감소시킨다. 각종 실시형태에서, 이것은 예를 들어, 야생형 공통 인터페론에서 관찰되는 부작용을 감소시킨다. 각종 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 치료적 활성 부위에서 경로 중에 실질적으로 불활성이며, 바람직하지 않은 부작용을 크게 감소시키는 특이적으로 표적화된 세포 유형에서 실질적으로 이의 효과를 갖는다.

[0195] 각종 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는, 공통 인터페론 변이체가 1종 이상의 치료용 수용체에 대해서 약화된 또는 감소된 친화도, 예를 들어, 결합(예를 들어, KD) 및/또는 활성화(예를 들어, KA 및/또는 EC50로서 측정 가능함)를 갖도록 하는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 각종 실시형태에서, 치료용 수용체에서의 감소된 친화도는 치료용 수용체로부터의 활성화 및/또는 신호전달의 약화를 허용한다.

[0196] 각종 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 IFNAR의 IFNAR1 소단위에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 IFNAR1에서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 IFNAR의 IFNAR2 소단위에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 IFNAR1 및 IFNAR2 소단위 둘 다에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다.

[0197] 일부 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 IFNAR1에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이 및 IFNAR2에 대한 결합 또는 이의 친화도를 실질적으로 감소시키거나 제거하는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 변형된 공통 인터페론 변이체를 갖는 Fc-기반 키메라 단백질은 표적-선택적인 IFNAR1 활성화도(예를 들어, IFNAR1 활성화도는 표적화 모이어티, SIRP $\alpha$ 를 통한 표적화를 통해서 회복될 수 있음)를 제공할 수 있다.

[0198] 일부 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 IFNAR2에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이 및 IFNAR1에 대한 결합 또는 이의 친화도를 실질적으로 감소시키거나 제거하는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 변형된 공통 인터페론 변이체를 갖는 Fc-기반 키메라 단백질은 표적-선택적인 IFNAR2 활성화도(예를 들어, IFNAR2 활성화도는 표적화 모이어티, SIRP $\alpha$ 를 통한 표적화를 통해서 회복될 수 있음)를 제공할 수 있다.

[0199] 일부 실시형태에서, 공통 인터페론 변이체는 IFNAR1에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이 및 IFNAR2에 대한 이의 결합 또는 이의 친화도를 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 변형된 공통 인터페론 변이체를 갖는 Fc-기반 키메라 단백질은 표적-선택적인 IFNAR1 및/또는 IFNAR2 활성화도(예를 들어, IFNAR1 및/또는 IFNAR2 활성화도는 표적화 모이어티, SIRP $\alpha$ 를 통한 표적화를 통해서 회복될 수 있음)를 제공할 수 있다.

[0200] 일부 실시형태에서, 공통 인터페론은 서열번호 346을 참고로, 145 내지 155번 위치, 예컨대, 149, 150 및/또는 154번 아미노산 위치에서의 하나 이상의 아미노산에서 돌연변이를 갖도록 변형된다. 일부 실시형태에서, 공통 인터페론은 서열번호 346을 참고로, 145 내지 155번 위치, 예컨대, 149, 150 및/또는 154번 아미노산 위치에서의 하나 이상의 아미노산에서 돌연변이를 갖도록 변형되고, 치환은 선택적으로 소수성이고, 알라닌, 발린, 류신 및 아이소류신으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 공통 인터페론 돌연변이체는 서열번호 342를 참고로 M149A, R150A 및 L154A로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0201] 실시형태에서, 공통 인터페론은 서열번호 342를 참고로 121번 아미노산 위치(즉, K121)에서 돌연변이를 갖도록 변형된다. 실시형태에서, 공통 인터페론은 서열번호 342를 참고로 K121E 돌연변이를 포함한다.

[0202] 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 혈관 내피 성장 인자(vascular 내피 growth factor: VEGF)이다. VEGF는 생리학적으로 뿐만 아니라 병리학적 혈관형성에서 중요한 역할을 하고, 혈관 투과능을 조절하며 VEGF 수용체를 발현하는 세포 상에서 성장 인자로서 작용할 수 있는 강력한 성장 인자이다. 추가의 기능은 특히 대식세포 계통 및 내피 세포에서 세포 이동(migration)의 자극을 포함한다. 성장 인자의 VEGF 패밀리의 몇몇 구성원뿐만 아니라 적어도 3개의 수용체(VEGFR-1, VEGFR-2, 및 VEGFR-3)가 존재한다. VEGF 패밀리의 구성원은 하나 초과 VEGFR 유형에 결합하여 이를 활성화시킬 수 있다. 예를 들어, VEGF-A는 VEGFR-1 및 -2에 결합하지만, VEGF-C는 VEGFR-2 및 -3에 결합할 수 있다. VEGFR-1 및 -2 활성화는 혈관형성을 조절하지만, VEGFR-3 활성화는 림프혈관 형성(lymphangiogenesis)과 관련된다. 주요 전-혈관형성 신호는 VEGFR-2의 활성화로부터 생성된다. VEGFR-1 활

성화는 혈관형성에서 부정적인 역할과 가능하게 연관되어 있는 것으로 보고되어 왔다. VEGFR-1 신호전달은 골수-유래된 VEGFR-1 양성 세포(골에서 전전이성 자리(premetastatic niche)의 형성에 기여함)를 통한 생체내 종양의 진행에 중요하다고 또한 보고되어 있다. VEGF-A 지시된/중화 치료용 항체를 기반으로 하는 몇몇 요법은 주로 혈관형성에 의존하는 다양한 인간 종양의 치료에 사용하기 위해 개발되었다. 그러나 이들은 부작용이 없지는 않다. 이는 이들이 일반적으로, 비-세포/조직 특이적인 VEGF/VEGFR 상호작용 저해제로서 작동하는 것을 고려하면 놀라운 일이 아닐 수 있다. 따라서, VEGF(예를 들어, VEGF-A)/VEGFR-2 저해를 특이적인 표적 세포(예를 들어, 종양 혈관화 내피 세포)로 제한하는 것이 바람직할 수 있다.

[0203] 일부 실시형태에서, VEGF는 VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D 또는 VEGF-E 및 VEGF-A의 다양한 아이소폼, 예컨대, VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>121b</sub>, VEGF<sub>145</sub>, VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>165b</sub>, VEGF<sub>189</sub> 및 VEGF<sub>206</sub>을 비롯한 이의 아이소폼이다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 VEGFR-1(Flt-1) 및/또는 VEGFR-2(KDR/Flk-1)에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 VEGFR-1(Flt-1) 및/또는 VEGFR-2(KDR/Flk-1)에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 VEGFR-2(KDR/Flk-1)에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖고/갖거나 VEGFR-1(Flt-1)에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 이러한 실시형태는 예를 들어, 허혈-관련 질환(이론에 얽매이지 않으나 함은 아니지만, 내피 세포 기능 및 혈관형성에 대한 VEGFR-2의 효과에 의해 매개됨)의 상처 치유 방법 또는 치료에서의 용도를 발견한다. 각종 실시형태에서, 암 및 전염증성 활성도에 관련된, VEGFR-1(Flt-1)에 대한 결합은 회피된다. 각종 실시형태에서, VEGFR-1(Flt-1)은 데코이 수용체(decoy receptor)를 작용시키기 때문에 이러한 수용체에서 친화도를 실질적으로 감소시키거나 제거하며 치료제의 봉쇄를 회피한다. 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 VEGFR-1(Flt-1)에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖고/갖거나 VEGFR-2(KDR/Flk-1)에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, VEGF는 VEGF-C 또는 VEGF-D이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 VEGFR-3에 대해서 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 대안적으로, 변형된 신호전달체는 VEGFR-3에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.

[0204] 전혈관형성 요법(proangiogenic therapy)은 또한 다양한 질환(예를 들어, 허혈성 심장 질환, 출혈 등)에서 중요하며, VEGF-기반 요법을 포함한다. VEGFR-2의 활성화는 전혈관형성성(내피 세포에서 작용)이다. VEGFR-1의 활성화는 염증 세포(예를 들어, 대식세포 포함)의 이동의 자극을 유발할 수 있고, 염증 연관된 초혈관 투과성을 초래한다. VEGFR-1의 활성화는 또한 골수 연관된 종양 자리 형성(bone marrow associated tumor niche formation)을 촉진할 수 있다. 따라서, VEGFR-2 활성화에 대해 선택적인 VEGF 기반 요법이 이러한 경우 바람직할 것이다. 또한, 예를 들어, 내피 세포에 대한 세포 특이적인 표적화가 바람직할 것이다.

[0205] 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 VEGFR-2에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도(예를 들어, 길항작용)를 갖고/갖거나 VEGFR-1에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 종양 내피 세포 마커(예를 들어, PSMA 및 다른 것)에 결합하는 표적화 모이어티를 통한 종양 혈관구조 내피 세포에 표적화되는 경우, 이러한 작제물은 이러한 마커-양성 세포에서 특이적으로 VEGFR-2 활성화를 저해하지만, 경로 중에 그리고 표적 세포(활성도가 제거된 경우)에서 VEGFR-1를 활성화시키지 않으므로, 예를 들어, 염증 반응의 유도를 제거한다. 이는 VEGF-A 중화 요법과 비교할 때 다수의 종양 유형에 대해 보다 선택적이고 안전한 항-혈관형성 요법을 제공할 수 있다.

[0206] 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 VEGFR-2에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도(예를 들어, 효능작용)를 갖고/갖거나 VEGFR-1에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 혈관 내피 세포에 대한 표적화를 통해, 이러한 작제물은, 일부 실시형태에서, 염증 반응의 VEGFR-1 관련 유도를 유발하지 않고, 혈관형성을 촉진한다. 따라서, 이러한 작제물은 VEGFR-2뿐만 아니라 VEGFR-1의 전신 활성화에 의해 유발되는 부작용의 위험이 실질적으로 감소된 표적화된 전혈관형성 효과를 가질 수 있다.

[0207] 예시적인 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 VEGF<sub>165</sub>이고, 이것은 아미노산 서열 VEGF 165(야생형)(서열번호 350)를 갖는다.

[0208] 예시적인 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 VEGF<sub>165b</sub>이고, 이것은 아미노산 서열 VEGF 165b(야생형)(서열번호 351)를 갖는다.

[0209] 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 아미노산 I83에서 돌연변이(예를 들어, I83에서의 치환 돌연변이, 예를 들어, I83K, I83R 또는 I83H)를 갖는다. 이론에 얽매이지 않으나 함은 아니지만, 이러한 돌연변이는 감소된 수

용체 결합 친화도를 초래할 수 있다(예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 9,078,860 참고).

[0210] 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TNF- $\alpha$ 이다. TNF는 세포 성장, 분화, 세포자멸사, 종양형성, 바이러스 복제, 자가면역, 면역 세포 기능 및 이동능(trafficking), 염증, 및 패혈성 쇼크의 조절을 비롯한, 많은 다양한 기능을 갖는 다면발현성 사이토카인(pleiotropic cytokine)이다. 이것은 표적 세포 상의 2개의 구별되는 막 수용체: TNFR1(p55) 및 TNFR2(p75)에 결합한다. TNFR1은 매우 광범위한 발현 패턴을 나타내는 반면, TNFR2는 림프구, Treg, 내피 세포, 특정 뉴런, 소교세포, 심장 근세포 및 간엽성 줄기 세포의 특정 집단에서 우선적으로 발현된다. 매우 구별되는 생물학적 경로는 또한 일부 오버랩(overlap)이 있지만, 수용체 활성화에 대한 반응으로 활성화된다. 일반적으로, 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, TNFR1 신호전달은 세포자멸사(세포 사멸)의 유도와 연관되며 TNFR2 신호전달은 세포 생존 신호의 활성화(예를 들어, NF $\kappa$ B 경로의 활성화)와 연관된다. TNF의 투여는 전신 독성이며, 이는 TNFR1 맞물림에 주로 기인한다. 그러나, TNFR2의 활성화는 광범위한 활성도와 연관되며, TNFR1에서와 같이, TNF 기반 치료제를 개발하는 맥락에서, TNF 표적화 및 활성도에 걸친 제어가 중요하다.

[0211] 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TNFR1 및/또는 TNFR2에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TNFR1 및/또는 TNFR2에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. TNFR1은 대부분의 조직 속에서 발현되며, 세포 사멸 신호전달에 관련되는 반면, TNFR2는 세포 생존 신호전달에 관련된다. 따라서, 암을 치료하는 방법과 관련된 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TNFR1에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖고/갖거나 TNFR2에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 이러한 실시형태에서, 키메라 단백질은 세포자멸사가 바람직한 세포, 예를 들어, 종양 세포 또는 종양 혈관조직 내피 세포에 대해 표적화될 수 있다. 예를 들어, 신경변성 장애의 치료를 위한 신경생성에서, 세포 생존을 촉진하는 방법에 관한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TNFR2에 대해 감소된 친화성 및/또는 활성도 및/또는 TNFR1에 대해 실질적으로 감소되거나 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 기술된 또 다른 방식의, 본 발명의 키메라 단백질은, 사멸 또는 생존 신호의 선택을 허용하는 변형된 TNF- $\alpha$  작용제를 포함한다.

[0212] 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 TNFR1에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖고/갖거나 TNFR2에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는 변형된 TNF를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 키메라는 야생형 TNF와 비교할 때 세포자멸사의 보다 강력한 유도인자 및/또는 TNFR1에 대한 감소된 친화도 및/또는 활성도를 유발하는 돌연변이(들)만을 보유한 키메라이다. 일부 실시형태에서, 이러한 키메라는 종양 세포 사멸 또는 종양 혈관조직 내피 세포 사멸(예를 들어, 암의 치료시)을 유도하는데 있어서의 용도를 발견한다. 또한, 일부 실시형태에서, 이러한 키메라는 TNFR2를 통한 T<sub>reg</sub> 세포의 활성화를 회피하거나 감소시키므로, 생체내에서 TNFR1-매개된 항종양 활성도를 추가로 뒷받침한다.

[0213] 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 TNFR2에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖고/갖거나 TNFR1에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는 변형된 TNF를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 키메라는 일부 세포 유형에서 세포 생존의 보다 강력한 활성인자이며, 이것은 비제한적으로, 신경형성의 자극을 포함하는, 다양한 질환 설정에서 구체적인 치료 목적일 수 있다. 또한, 이러한 TNFR2-선택 키메라는 또한 자가면역 질환(예를 들어, 크론병(Crohn's), 당뇨병, MS, 결장염 등 및 본 명세서에 기재된 많은 다른 것)의 치료에 유용하다. 일부 실시형태에서, 키메라는 자가-반응성 T 세포에 대해 표적화된다. 실시형태에서, 키메라는 T<sub>reg</sub> 세포 활성화 및 세포독성 T 세포의 간접적인 억제를 촉진한다.

[0214] 일부 실시형태에서, 키메라는 예를 들어, TNFR2의 활성화 및/또는 TNFR1의 회피(예를 들어, TNFR2에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는 변형된 TNF 및/또는 TNFR1에 대해서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도)에 의해, 자가-반응성 T 세포의 사멸을 유발한다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 이러한 자가-반응성 T 세포는 예를 들어, NF $\kappa$ B 경로 활성화/신호전달 변경에 의해 변경된 이들의 세포자멸사/생존 신호를 갖는다. 일부 실시형태에서, 키메라는 NF $\kappa$ B 경로에서 병변 또는 변형을 갖는 자가반응성 T 세포의 사멸을 유발하는데, 이것은 이들의 세포 사멸(세포자멸사)/생존 신호전달 특성 및 선택적으로, 특성의 사멸-유도 신호(예를 들어, TNFR2 활성화)에 대한 변경된 민감성의 불균형에 기저를 이룬다.

[0215] 일부 실시형태에서, TNFR-2 기반 키메라는 특히 자가면역 질환, 다양한 심장 질환, 탈-수초화 및 신경변성 장애, 및 감염성 질환을 포함하는, 질환에서 추가의 치료 응용을 갖는다.



- [0216] 실시형태에서, 야생형 TNF- $\alpha$ 는 서열번호 352의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0217] 이러한 실시형태에서, 변형된 TNF- $\alpha$  작용제는 감소된 수용체 결합 친화도를 보유한 변형된 TNF- $\alpha$ 를 생산하는 하나 이상의 아미노산 위치 29, 31, 32, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 145, 146 및 147번에서 돌연변이를 갖는다 (예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 7,993,636 참고).
- [0218] 일부 실시형태에서, 변형된 인간 TNF- $\alpha$  모이어티는 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO/2015/007903에 기술된 바와 같이 하나 이상의 아미노산 위치 R32, N34, Q67, H73, L75, T77, S86, Y87, V91, I97, T105, P106, A109, P113, Y115, E127, N137, D143, A145, 및 E146에서 돌연변이를 갖는다 (인간 TNF 서열에 따른 넘버링, 진뱅크(Genbank) 수탁 번호 BAG70306, 버전 BAG70306.1 GI: 197692685). 일부 실시형태에서, 변형된 인간 TNF- $\alpha$  모이어티는 L29S, R32G, R32W, N34G, Q67G, H73G, L75G, L75A, L75S, T77A, S86G, S86T, Y87Q, Y87L, Y87A, Y87F, Y87H, V91G, V91A, I97A, I97Q, I97S, T105G, P106G, A109Y, P113G, Y115G, Y115A, E127G, N137G, D143N, A145G, A145R, A145T, E146D, E146K 및 S147D로부터 선택된 치환 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, 인간 TNF- $\alpha$  모이어티는 Y87Q, Y87L, Y87A, Y87F 및 Y87H로부터 선택된 돌연변이를 갖는다. 또 다른 실시형태에서, 인간 TNF- $\alpha$  모이어티는 I97A, I97Q 및 I97S로부터 선택된 돌연변이를 갖는다. 추가 실시형태에서, 인간 TNF- $\alpha$  모이어티는 Y115A 및 Y115G로부터 선택된 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, 인간 TNF- $\alpha$  모이어티는 E146K 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, 인간 TNF- $\alpha$  모이어티는 Y87H 및 E146K 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, 인간 TNF- $\alpha$  모이어티는 Y87H 및 A145R 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, 인간 TNF- $\alpha$  모이어티는 R32W 및 S86T 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, 인간 TNF- $\alpha$  모이어티는 R32W 및 E146K 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, 인간 TNF- $\alpha$  모이어티는 L29S 및 R32W 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, 인간 TNF- $\alpha$  모이어티는 D143N 및 A145R 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, 인간 TNF- $\alpha$  모이어티는 D143N 및 A145R 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, 인간 TNF- $\alpha$  모이어티는 A145T, E146D 및 S147D 돌연변이를 갖는다. 실시형태에서, 인간 TNF- $\alpha$  모이어티는 A145T 및 S147D 돌연변이를 갖는다.
- [0219] 일부 실시형태에서, 변형된 TNF- $\alpha$  작용제는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO2008/124086에 기재된 바와 같은, N39Y, S147Y 및 Y87H로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 갖는다.
- [0220] 일부 실시형태에서, 변형된 인간 TNF- $\alpha$  모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 출원 PCT/IB2016/001668에 기재된 바와 같은 수용체 선택성을 제공하는 돌연변이를 갖는다. 일부 실시형태에서, TNF에 대한 돌연변이는 TNF-R1 선택성이다. 일부 실시형태에서, TNF-R1 선택성인 TNF에 대한 돌연변이는 R32, S86 및 E146번 위치 중 하나 이상에 존재한다. 일부 실시형태에서, TNF-R1 선택성인 TNF에 대한 돌연변이는 R32W, S86T 및 E146K 중 하나 이상이다. 일부 실시형태에서, TNF-R1 선택성인 TNF에 대한 돌연변이는 R32W, R32W/S86T, R32W/E146K 및 E146K 중 하나 이상이다. 일부 실시형태에서, TNF에 대한 돌연변이는 TNF-R2 선택성이다. 일부 실시형태에서, TNF-R2 선택성인 TNF에 대한 돌연변이는 A145, E146, 및 S147번 위치 중 하나 이상에 존재한다. 일부 실시형태에서, TNF-R2 선택성인 TNF에 대한 돌연변이는 A145T, A145R, E146D 및 S147D 중 하나 이상이다. 일부 실시형태에서, TNF-R2 선택성인 TNF에 대한 돌연변이는 A145R, A145T/S147D 및 A145T/E146D/S147D 중 하나 이상이다.
- [0221] 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TNF- $\beta$ 이다. TNF- $\beta$ 는 LT- $\beta$ (LT- $\alpha$ 1 $\beta$ 2)를 갖는 동형삼량체 또는 이종삼량체를 형성할 수 있다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TNFR1 및/또는 TNFR2 및/또는 헤르페스 바이러스 도입 매개인자(HEVM) 및/또는 LT- $\beta$ R에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.
- [0222] 실시형태에서, 야생형 TNF- $\beta$ 는 서열번호 353의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0223] 이러한 실시형태에서, 변형된 가용성 작용제는 106 내지 113번 위치에서의 하나 이상의 아미노산에서 돌연변이를 포함할 수 있는데, 이것은 TNFR2에 대해 감소된 수용체 결합 친화도를 갖는 변형된 TNF- $\beta$ 를 생산한다. 실시형태에서, 변형된 가용성 작용제는 106 내지 113번 아미노산 위치에서 하나 이상의 치환 돌연변이를 갖는다. 예시적인 실시형태에서, 치환 돌연변이는 Q107E, Q107D, S106E, S106D, Q107R, Q107N, Q107E/S106E, Q107E/S106D, Q107D/S106E 및 Q107D/S106D로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 변형된 가용성 작용제는 106 내지 113번 위치에서 약 1 내지 약 3개의 아미노산의 삽입을 갖는다.
- [0224] 일부 실시형태에서, 변형된 작용제는 전문이 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 WO 2015/007903에 기재된 바와 같은 단일 체 삼량체 버전일 수 있는 TNF 패밀리 구성원(예를 들어, TNF-알파, TNF-베타)이다.
- [0225] 일부 실시형태에서, 변형된 작용제는 TNFR1에서 감소된 친화도 및/또는 활성도, 즉, 길항작용 활성도(예를



들어, 하나 이상의 돌연변이의 결과인 자연 길항작용 활성도 또는 길항작용 활성도, 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 2015/007520 참고)를 갖는 TNF 패밀리 구성원(예를 들어, TNF-알파, TNF-베타)이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 작용제는 또한 TNFR2에 대해 또한, 선택적으로 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는 TNF 패밀리 구성원(예를 들어, TNF-알파, TNF-베타)이다. 일부 실시형태에서, 변형된 작용제는 TNFR2에서 감소된 친화도 및/또는 활성도, 즉, 길항작용 활성도(예를 들어, 하나 이상의 돌연변이의 결과인 자연 길항작용 활성도 또는 길항작용 활성도, 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 2015/007520 참고)를 갖는 TNF 패밀리 구성원(예를 들어, TNF-알파, TNF-베타)이다. 이러한 실시형태의 작용제는 또한 TNFR1에 대해 또한, 선택적으로 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는 TNF 패밀리 구성원(예를 들어, TNF-알파, TNF-베타)이다. 이러한 실시형태의 작용제는 예를 들어, 세포 특이적인 방식으로 TNF 반응을 약화시키는 방법에서의 용도가 발견된다. 일부 실시형태에서, 길항작용 TNF 패밀리 구성원(예를 들어, TNF-알파, TNF-베타)은 국제 특허 공개 WO 2015/007903에 기재된 바와 같은 단일쇄 삼량체 버전이다.

[0226] 일 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TRAIL이다. 일부 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제는 DR4(TRAIL-RI) 및/또는 DR5(TRAIL-RII) 및/또는 DcR1 및/또는 DcR2에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제는 DR4(TRAIL-RI) 및/또는 DR5(TRAIL-RII) 및/또는 DcR1 및/또는 DcR2에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.

[0227] 실시형태에서, 야생형 TRAIL는 서열번호 354의 아미노산 서열을 갖는다.

[0228] 이러한 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제는 아미노산 위치 T127-R132, E144-R149, E155-H161, Y189-Y209, T214-I220, K224-A226, W231, E236-L239, E249-K251, T261-H264 및 H270-E271(인간 서열을 기반으로 한 넘버링, 진뱅크 수탁 번호 NP\_003801, 버전 10 NP\_003801.1, GI: 4507593; 상기 참고)에서 돌연변이를 포함할 수 있다.

[0229] 일부 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제는 TRAIL-R1에 대한 이의 친화도 및/또는 활성도를 실질적으로 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제를 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제는 TRIL-R2에 특이적으로 결합할 수 있다. 예시적인 돌연변이는 하나 이상의 아미노산 위치 Y189, R191, Q193, H264, I266, 및 D267에서 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 돌연변이는 Y189Q, R191K, Q193R, H264R, I266L 및 D267Q 중 하나 이상일 수 있다. 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제는 돌연변이 Y189Q, R191K, Q193R, H264R, I266L 및 D267Q를 포함한다.

[0230] 일부 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제는 TRAIL-R2에 대한 이의 친화도 및/또는 활성도를 실질적으로 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제는 TRIL-R1에 특이적으로 결합할 수 있다. 예시적인 돌연변이는 하나 이상의 아미노산 위치 G131, R149, S159, N199, K201, 및 S215에서 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 돌연변이는 G131R, R149I, S159R, N199R, K201H, 및 S215D 중 하나 이상일 수 있다. 실시형태에서, 변형된 TRAIL 작용제는 돌연변이 G131R, R149I, S159R, N199R, K201H, 및 S215D를 포함한다. 추가의 TRAIL 돌연변이는 예를 들어, 전체 개시내용이 참조에 의해서 본 명세서에 포함된 문헌[Trebing et al., (2014) Cell Death and Disease, 5:e1035]에 기재되어 있다.

[0231] 일 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TGF $\alpha$ 이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 TGF $\alpha$  작용제는 상피 성장 인자 수용체(EGFR)에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 TGF $\alpha$  작용제는 상피 성장 인자수용체(EGFR)에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.

[0232] 일 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TGF $\beta$ 이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TGFBR1 및/또는 TGFBR2에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TGFBR1 및/또는 TGFBR2에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 선택적으로, 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, TGF-베타 수용체에 대한 리간드의 저장기로서 작용할 수 있는, TGFBR3에 대해 감소되거나 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, TGF $\beta$ 는 TGFBR2보다 TGFBR1를 또는 TGFBR1보다 TGFBR2를 선호할 수 있다. 유사하게, LAP는, 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, TGF-베타 수용체에 대한 리간드의 저장기로서 작용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 TGFBR1 및/또는 TGFBR2에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도 및/또는 잠복기 연관 펩타이드(Latency Associated Peptide: LAP)에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 키메라는 카무라티-앵겔만병(Camurati-Engelmann disease), 또는 부적절한 TGF $\beta$  신호전달과 관련된 다른 질환에서의 용도가 발견된다.

- [0233] 일부 실시형태에서, 변형된 작용제는 TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3 중 하나 이상에서 감소된 친화도 및/또는 활성도, 즉, 길항 활성도(예를 들어, 하나 이상의 돌연변이의 결과인 자연 길항작용 활성도 또는 길항작용 활성도, 예컨대, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 WO 2015/007520 참고)를 갖는 TGF 패밀리를 구성원(예를 들어, TGF  $\alpha$ , TGF  $\beta$ )이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 작용제는 또한 선택적으로 TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3 중 하나 이상에서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는, TGF 패밀리를 구성원(예를 들어, TGF  $\alpha$ , TGF  $\beta$ )이다.
- [0234] 일부 실시형태에서, 변형된 작용제는 TGFBR1 및/또는 TGFBR2에서 감소된 친화도 및/또는 활성도, 즉, 길항 활성도(예를 들어, 하나 이상의 돌연변이의 결과인 자연 길항작용 활성도 또는 길항작용 활성도, 예컨대, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 WO 2015/007520 참고)를 갖는 TGF 패밀리를 구성원(예를 들어, TGF  $\alpha$ , TGF  $\beta$ )이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 작용제는 또한 선택적으로 TGFBR3에서 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는, TGF 패밀리를 구성원(예를 들어, TGF  $\alpha$ , TGF  $\beta$ )이다.
- [0235] 일 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 인터류킨이다. 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-1이다. 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-1 $\alpha$  또는 IL-1 $\beta$ 이다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-1R1 및/또는 IL-1RAcP에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-1R1 및/또는 IL-1RAcP에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-1R2에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-1R2에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 변형된 IL-1 작용제는 IL-1R2에서 상호작용을 피하므로 실질적으로 치료제에 대한 데코이 및/또는 싱크(sink)로서의 이의 기능을 실질적으로 감소시킨다.
- [0236] 실시형태에서, 야생형 IL-1 $\beta$ 는 IL-1 베타의 아미노산 서열(성숙 형태, 야생형)(서열번호 355)을 갖는다.
- [0237] IL1은 전염증성 사이토카인 및 중요한 면역계 조절인자이다. 이는 CD4 T 세포 반응의 강력한 활성인자이며, Th17세포의 비율 및 IFN  $\gamma$  및 IL-4 생산 세포의 확장을 증가시킨다. IL-1은 또한 CD8<sup>+</sup> T 세포의 강력한 조절인자이며, 항원-특이적인 CD8<sup>+</sup> T 세포 확장, 분화, 말초로의 이동 및 기억을 향상시킨다. IL-1 수용체는 IL-1R1 및 IL-1R2를 포함한다. IL-1R1에 대한 결합 및 이를 통한 신호전달은 이에 의해 IL-1이 많은 이의 생물학적(및 병리학적) 활성도를 매개하는 기전을 구성한다. IL-1R2는 데코이 수용체로서 기능함으로써, IL-1R1을 통한 상호작용 및 신호전달에 대한 IL-1 이용 가능성을 감소시킬 수 있다.
- [0238] 일부 실시형태에서, 변형된 IL-1은 IL-1R1에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도(예를 들어, 효능작용 활성도)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-1은 IL-1R2에 대한 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 이러한 실시형태에서, 회복 가능한 IL-1/IL-1R1 신호전달 및 IL-1R2에서 치료용 키메라의 손실의 예방 및 따라서 필요한(예를 들어, 야생형 또는 IL-1R1에 대한 약화 돌연변이만을 보유한 키메라에 비해) IL-1의 용량에서의 감소가 존재한다. 이러한 작제물은 예를 들어, 면역계를 자극하여 항암 반응을 증가시키는 것을 비롯한, 예를 들어, 암을 치료하는 방법에서의 용도가 발견된다.
- [0239] 일부 실시형태에서, 변형된 IL-1은 IL-1R1에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도(예를 들어, 길항작용 활성도, 예를 들어, 하나 이상의 돌연변이의 결과인 자연 길항작용 활성도 또는 길항작용 활성도, 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 2015/007520 참고)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-1은 IL-1R2에 대한 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 이러한 실시형태에서, 회복가능하지 않은 IL-1/IL-1R1 신호전달 및 IL-1R2에서 치료용 키메라의 손실의 방지 및 따라서 요구되는 IL-1의 용량에 있어서의 감소(야생형 또는 IL-1R1에 대해 약화 돌연변이만을 보유한 키메라에 대해)가 존재한다. 이러한 작제물은 예를 들어, 면역계를 억제하는 것을 비롯한, 예를 들어, 자가면역 질환의 치료 방법에서의 용도가 발견된다.
- [0240] 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 타입 I IL-1R에 대해 감소된 결합 친화도 및 감소된 생물학적 활성도를 갖는 변형된 인간 IL-1 $\beta$ 를 생산하는 아미노산 52 내지 54의 결실을 갖는다(예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 1994/000491 참고). 일부 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 $\beta$ 는 예를 들어, 전체 내용이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO2015/007542 국제 특허 공개 WO/2015/007536에 기재된 바와 같이, IL-1R에 감소된 결합을 나타내는, A117G/P118G, R120X, L122A, T125G/L126G, R127G, Q130X, Q131G, K132A, S137G/Q138Y, L145G, H146X, L145A/L147A, Q148X, Q148G/Q150G, Q150G/D151A, M152G, F162A, F162A/Q164E, F166A, Q164E/E167K, N169G/D170G, I172A, V174A, K208E, K209X,

K209A/K210A, K219X, E221X, E221 S/N224A, N224S/K225S, E244K, N245Q(여기서 X는 아미노산내 임의의 변화, 예컨대, 비-보존적 변화일 수 있음)로부터 선택된 하나 이상의 치환 돌연변이를 갖는다(인간 IL-1 $\beta$  서열을 기반으로 하는 넘버링, 진뱅크 수탁 번호 NP\_000567, 버전 NP-000567.1, GI: 10835145). 일부 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 $\beta$ 는 R120A, R120G, Q130A, Q130W, H146A, H146G, H146E, H146N, H146R, Q148E, Q148G, Q148L, K209A, K209D, K219S, K219Q, E221S 및 E221K로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이를 가질 수 있다. 일 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 $\beta$ 는 돌연변이 Q131G 및 Q148G를 포함한다. 일 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 $\beta$ 는 돌연변이 Q148G 및 K208E를 포함한다. 일 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 $\beta$ 는 돌연변이 R120G 및 Q131G를 포함한다. 일 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 $\beta$ 는 돌연변이 R120G 및 H146A를 포함한다. 일 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 $\beta$ 는 돌연변이 R120G 및 H146N을 포함한다. 일 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 $\beta$ 는 돌연변이 R120G 및 H146R을 포함한다. 일 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 $\beta$ 는 돌연변이 R120G 및 H146E를 포함한다. 일 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 $\beta$ 는 돌연변이 R120G 및 H146G를 포함한다. 일 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 $\beta$ 는 돌연변이 R120G 및 K208E를 포함한다. 일 실시형태에서, 변형된 인간 IL-1 $\beta$ 는 돌연변이 R120G, F162A, 및 Q164E를 포함한다.

[0241] 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-2이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-2R $\alpha$  및/또는 IL-2R $\beta$  및/또는 IL-2R $\gamma$ 에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-2R $\beta$  및/또는 IL-2R $\gamma$ 에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-2R $\alpha$ 에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 이러한 실시형태는 예를 들어, 변형된 IL-2가 IL-2R $\beta$  및/또는 IL-2R $\gamma$ 에 대해 효능성인 경우, 암의 치료와 관련될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 작제물은 CD8<sup>+</sup> T 세포(이는 항암 효과를 제공할 수 있음)의 약화된 활성화를 선호할 수 있는데, 이는 IL2 수용체  $\beta$  및  $\gamma$ 를 갖고 T<sub>reg</sub>(이것은 면역 억제성, 전-종양 효과(pro-tumor effect)를 제공할 수 있음)를 선호하지 않고, 이는 IL2 수용체  $\alpha$ ,  $\beta$  및  $\gamma$ 를 갖는다. 추가로, 일부 실시형태에서, IL-2R $\alpha$ 를 초과하는 IL-2R $\beta$  및/또는 IL-2R $\gamma$ 에 대한 선호도는 폐 부종과 같은 IL-2 부작용을 회피한다. 또한, IL-2-기반 키메라는 예를 들어, 변형된 IL-2가 IL-2R $\beta$  및/또는 IL-2R $\gamma$ 에서 길항작용(예를 들어, 하나 이상의 돌연변이의 결과인 자연 길항작용 활성도 또는 길항작용 활성도, 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 2015/007520호 참고)인 경우, 자가면역 질환의 치료에 유용하다. 예를 들어, 본 발명의 작제물은 CD8<sup>+</sup> T 세포의 약화된 억제(및 따라서 면역 반응의 약화)를 선호할 수 있으며, 이는 IL2 수용체  $\beta$  및  $\gamma$ 를 갖고, IL2 수용체  $\alpha$ ,  $\beta$  및  $\gamma$ 를 갖는 T<sub>reg</sub>를 선호하지 않는다. 대안적으로, 일부 실시형태에서, IL-2를 보유한 키메라는 T<sub>reg</sub>의 활성화 및 따라서 면역 억제, 및 CD8<sup>+</sup> T 세포의 비선호의 활성화를 선호한다. 예를 들어, 이러한 작제물은 질환 또는 면역 억제로부터 유리할 수 있는 질환, 예를 들어, 자가면역 장애의 치료에서 용도가 발견된다.

[0242] 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 Clec9A<sup>+</sup> 수지상 세포에 대해 지향되는 본 명세서에 기재된 바와 같은 표적화 모이어티뿐만 아니라 IL-2R $\beta$  및/또는 IL-2R $\gamma$ 에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도 및/또는 IL-2R $\alpha$ 에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는 변형된 IL-2 작용제를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 작제물은 표적화된 Clec9A<sup>+</sup> 수지상 세포 활성도를 제공하고 T<sub>reg</sub> 세포에 대해 일반적으로 비활성이다(또는 실질적으로 감소된 활성도를 갖는다). 일부 실시형태에서, 이러한 작제물은 야생형 IL-2(예를 들어, 이론에 얽매이지 않음)과는 아니지만, Treg를 자극하지 않음으로써)와 비교하여 향상된 면역 자극 효과를 갖지만, IL-2와 연관된 전신 독성을 제거하거나 감소시킨다.

[0243] 실시형태에서, 야생형 IL-2는 IL-2의 아미노산 서열(성숙 형태, 야생형)(서열번호 356)을 갖는다.

[0244] 이러한 실시형태에서, 변형된 IL-2 작용제는 아미노산 L72(L72G, L72A, L72S, L72T, L72Q, L72E, L72N, L72D, L72R 또는 L72K), F42(F42A, F42G, F42S, F42T, F42Q, F42E, F42N, F42D, F42R 또는 F42K) 및 Y45(Y45A, Y45G, Y45S, Y45T, Y45Q, Y45E, Y45N, Y45D, Y45R 또는 Y45K)에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 이론에 얽매이지 않음은 아니지만, 이러한 변형된 IL-2 작용제는 고-친화도 IL-2 수용체에 대해 감소된 친화도를 가지며 야생형 IL-2와 비교할 때, 중간-친화도 IL-2 수용체에 대한 친화도를 보존한다고 여겨진다(예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 공개 2012/0244112 참고).

[0245] 일부 실시형태에서, 변형된 IL-2 작용제는 아미노산 R38, F42, Y45, 및 E62에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 예를 들어, 변형된 IL-2 작용제는 R38A, F42A, Y45A, 및 E62A 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-2 작용제는 C125에서 돌연변이를 포함할 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 C125S일 수 있



다. 이러한 실시형태에서, 변형된 IL-2 작용제는 예를 들어, 전체 개시내용이 참조에 의해 본 명세서에 포함된, 문헌[Carment et al. (2013) The Journal of Immunology, 190:6230-6238]에 기재된 바와 같이, IL-2R $\alpha$ 에 대해 실질적으로 감소된 친화도 및/또는 활성도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, R38, F42, Y45, 및/또는 E62에서 돌연변이를 갖는 변형된 IL-2 작용제는 CD8+ T 세포 및 NK 세포를 포함하지만 Treg 세포를 포함하지 않는 효과기 세포의 확장을 유도할 수 있다. 일부 실시형태에서, R38, F42, Y45 및/또는 E62에서 돌연변이를 갖는 변형된 IL-2 작용제는 야생형 IL-2 작용제보다 독성이 더 적다. IL-2R $\alpha$ 에 대해 실질적으로 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는 변형된 IL-2 작용제를 포함하는 키메라 단백질은 예를 들어, 종양학에서의 응용이 발견될 수 있다. 다른 실시형태에서, 변형된 IL-2 작용제는 예를 들어, 전체 개시내용이 참조에 의해 본 명세서에 포함된, 국제 특허 공개 W02016/025385에 기재된 바와 같은, IL-2R $\beta$ 에 대해 실질적으로 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는 변형된 IL-2 작용제를 포함하는 키메라 단백질은 예를 들어, 자가면역 질환의 치료에서 응용을 발견할 수 있다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-2 작용제는 아미노산 N88, D20, 및/또는 A126에서 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다. 예를 들어, 변형된 IL-2 작용제는 N88R, N88I, N88G, D20H, Q126L 및 Q126F 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0246] 각종 실시형태에서, 변형된 IL-2 작용제는 D109 또는 C125에서 돌연변이를 포함할 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 D109C 또는 C125S일 수 있다. 일부 실시형태에서, D109 또는 C125에서 돌연변이를 갖는 변형된 IL-2는 PEG 모이어티에 대한 부착을 위해 활용될 수 있다.

[0247] 일 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 IL-3이다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 IL-3 수용체에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 가지며, 이는 일반적인 베타(베타 c 또는 CD131) 소단위와 쌍을 이룬 고유한 알파쇄를 갖는 이중이량체이다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 IL-3 수용체에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 가지며, 이는 일반적인 베타(베타 c 또는 CD131) 소단위와 쌍을 이룬 고유한 알파쇄를 갖는 이중이량체이다.

[0248] 일 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 IL-4이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 타입 1 및/또는 타입 2 IL-4 수용체에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 타입 1 및/또는 타입 2 IL-4 수용체에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 타입 1 IL-4 수용체는 일반적인  $\gamma$ 쇄를 갖는 IL-4R $\alpha$  소단위로 구성되며 IL-4에 특이적으로 결합한다. 타입 2 IL-4 수용체는 IL-13R $\alpha$ 1으로 공지된 상이한 소단위에 결합된 IL-4R $\alpha$  소단위를 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 타입 2 IL-4 수용체에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.

[0249] 실시형태에서, 야생형 IL-4는 IL-4의 아미노산 서열(성숙 형태, 야생형)(서열번호 357)을 갖는다.

[0250] 이러한 실시형태에서, 변형된 IL-4 작용제는 아미노산 R121(R121A, R121D, R121E, R121F, R121H, R121I, R121K, R121N, R121P, R121T, R121W), E122(E122F), Y124(Y124A, Y124Q, Y124R, Y124S, Y124T) 및 S125(S125A)에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 이론에 얽매이지 않으나, 이러한 변형된 IL-4 작용제는 타입 1 수용체에 의해 매개된 활성도를 유지하지만 다른 수용체에 의해 매개된 생물학적 활성도를 유의하게 감소시킨다고 여겨진다(예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 6,433,157 참고).

[0251] 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 IL-6이다. IL-6은 리간드-결합 IL-6R쇄(CD126), 및 신호-변환 성분 gp130을 비롯한 세포-표면 타입 I 사이토카인 수용체 복합체를 통해 신호를 전달한다. IL-6은 또한 가용성 형태의 IL-6R(sIL-6R)에 결합할 수 있으며, 이는 IL-6R의 세포외 부분이다. sIL-6R/IL-6 복합체는 뉴런의 신경돌기 성장(neurites outgrowth) 및 생존에 관여할 수 있으므로, 재수초형성을 통한 신경 재생에 중요할 수 있다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 IL-6R/gp130 및/또는 sIL-6R에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 IL-6R/gp130 및/또는 sIL-6R에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.

[0252] 실시형태에서, 야생형 IL-6는 IL-6의 아미노산 서열(성숙 형태, 야생형)(서열번호 358)을 갖는다.

[0253] 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달제는 아미노산 58, 160, 163, 171 또는 177에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 이론에 얽매이지 않으나, 이러한 변형된 IL-6 작용제는 IL-6R알파에 대해 감소된 결합 친화도 및 감소된 생물학적 활성도를 나타낸다고 여겨진다(예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허

허 공개 WO 97/10338 참고).

- [0254] 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-10이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-10 수용체-1 및 IL-10 수용체-2에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-10 수용체-1 및 IL-10 수용체-2에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.
- [0255] 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-11이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-11R $\alpha$  및/또는 IL-11R $\beta$  및/또는 gp130에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-11R $\alpha$  및/또는 IL-11R $\beta$  및/또는 gp130에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.
- [0256] 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-12이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-12R $\beta$ 1 및/또는 IL-12R $\beta$ 2에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-12R $\beta$ 1 및/또는 IL-12R $\beta$ 2에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.
- [0257] 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-13이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-4 수용체(IL-4R $\alpha$ ) 및 IL-13R $\alpha$ 1에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-4 수용체(IL-4R $\alpha$ ) 또는 IL-13R $\alpha$ 1에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.
- [0258] 실시형태에서, 야생형 IL-13는 IL-13의 아미노산 서열(성숙 형태, 야생형)(서열번호 359)을 갖는다.
- [0259] 이러한 실시형태에서, 변형된 IL-13 작용제는 아미노산 13, 16, 17, 66, 69, 99, 102, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 112, 113 및 114에서 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 이론에 얽매이지 않음은 아니지만, 이러한 변형된 IL-13 작용제는 감소된 생물학적 활성도를 나타낸다고 여겨진다(예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 2002/018422 참고).
- [0260] 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-18이다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-18R $\alpha$  및/또는 IL-18R $\beta$ 에 대해서 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-18R $\alpha$  및/또는 IL-18R $\beta$ 에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-18R $\alpha$  타입 II에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는데, 이는 신호전달에 요구되는 TIR 도메인이 없는 IL-18R $\alpha$ 의 아이소폼이다.
- [0261] 실시형태에서, 야생형 IL-18는 IL-18의 아미노산 서열(성숙 형태, 야생형)(서열번호 360)을 갖는다.
- [0262] 이러한 실시형태에서, 변형된 IL-18 작용제는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO/2015/007542에 기재된 바와 같은, Y37-K44, R49-Q54, D59-R63, E67-C74, R80, M87-A97, N 127-K129, Q139-M149, K165-K171, R183 및 Q190-N191로부터 선택된 아미노산 또는 아미노산 영역 내의 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다(인간 IL-18 서열을 기반으로 한 넘버링, 진뱅크 수탁 번호 AAV38697, 버전 AAV38697.1, GI:54696650).
- [0263] 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IL-33이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 ST-2 수용체 및 IL-1RAcP에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 ST-2 수용체 및 IL-1RAcP에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다.
- [0264] 실시형태에서, 야생형 IL-33는 서열번호 361의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0265] 이러한 실시형태에서, 변형된 IL-33 작용제는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO/2015/007542에 기재된 바와 같은, I113-Y122, S127-E139, E144-D157, Y163-M183, E200, Q215, L220-C227 및 T260-E269로부터 선택된 아미노산 또는 아미노산 영역 내의 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다(인간 서열을 기반으로 한 넘버링, 진뱅크 수탁 번호 NP\_254274, 버전 NP\_254274.1, GI:15559209).
- [0266] 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 상피 성장 인자(EGF)이다. EGF는 강력한 성장 인자의 패밀리의 구성원이다. 구성원은 EGF, HB-EGF, 및 다른 것, 예컨대, TGF $\alpha$ 와, 암피레굴린, 뉴레굴린, 에피레굴린, 베타셀룰린을 포함한다. EGF 패밀리 수용체는 EGFR(ErbB1), ErbB2, ErbB3 및 ErbB4를 포함한다. 이들은 동종이량체 및/또는 이종이량체 수용체 아형으로서 기능할 수 있다. 상이한 EGF 패밀리 구성원은 다양한 수용체 아형에 대해 차등적인 선택성을 나타낸다. 예를 들어, EGF는 ErbB1/ErbB1, ErbB1/ErbB2, ErbB4/ErbB2 및 일부 다른 이종이량체성 아형과 연관된다. HB-EGF는 또한 ErbB4/4와 회합되지만, 유사한 패턴을 갖는다. EGF(EGF-유사) 성장 인자 신호전달의 조절은 긍정적으로 또는 부정적으로, 고려할 수 있는 치료적 이익이 있다. 예를 들어, EGFR 신호전달의 저해



는 EGFR 신호전달이 주요 성장 촉진 신호를 구성하는 다양한 암의 치료에서 이익이 있다. 대안적으로, EGFR 신호전달의 자극은 예를 들어, 상처 치유(급성 및 만성), 구강 점막염(방사선 요법을 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 각종 암 요법의 주요 부작용)을 촉진하는데 있어서 치료적 이익이 있다.

[0267] 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 ErbB1, ErbB2, ErbB3, 및/또는 ErbB4에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성을 갖는다. 이러한 실시형태는 예를 들어, 상처를 치료하는 방법에서 용도가 발견된다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 하나 이상의 ErbB1, ErbB2, ErbB3, 및 ErbB4에 결합하며 수용체의 활성도를 길항작용한다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 수용체의 활성도가 약화된 양식으로 길항작용되도록 하는 ErbB1, ErbB2, ErbB3 및/또는 ErbB4에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 이러한 실시형태는 예를 들어, 암의 치료에서의 용도가 발견된다. 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 ErbB1에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. ErbB1은 카이나제 저해제의 치료용 표적이며 - 이들 대부분은 매우 선택적인 것은 아니기 때문에 (예를 들어, 게피티닙, 에를로티닙, 아파티닙, 브리가티닙 및 이코티닙) 부작용을 갖는다. 일부 실시형태에서, 약화된 길항 ErbB1 신호전달은 보다 정확하며 EGF에 대한 수용체를 표적화하는 다른 작용제보다 부작용을 거의 갖지 않는다.

[0268] 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 ErbB1에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도(예를 들어, 길항작용, 예컨대, 하나 이상의 돌연변이의 결과인 자연 길항작용 활성도 또는 길항작용 활성도, 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 2015/007520 참고) 및/또는 ErbB4 또는 이것이 상호작용할 수 있는 다른 아형에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 표적화 모이어티를 통한 특이적 표적화를 통해서, 저해-연관 부작용과 잠재적으로 관련된 다른 수용체 아형에 맞물리지 않지만, ErbB1/ErbB1 수용체 활성화의 세포-선택적인 억제(길항작용, 예를 들어, 하나 이상의 돌연변이의 결과인 자연 길항작용 활성도 또는 길항작용 활성도, 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 2015/007520 참고)가 달성될 수 있다. 따라서, 체내 모든 세포 유형에서 EGFR 활성도를 저해하는, EGFR 카이나제 저해와 대조적으로, 이러한 작제물은 감소된 부작용으로 세포-선택적인(예를 들어, 수용체의 증폭, 과발현 등으로 인한 활성화된 EGFR 신호전달을 보유한 종양 세포) 항-EGFR(ErbB1) 약물 효과를 제공할 것 있다.

[0269] 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 ErbB4 및/또는 이것이 상호작용할 수 있는 다른 아형에 대해 감소된 친화성 및/또는 활성도(예를 들어, 효능작용)를 갖는다. 표적화 모이어티를 통한 특이적 표적 세포에 대한 표적화를 통해, ErbB1 신호전달의 선택적인 활성화가 달성된다(예를 들어, 상피 세포). 이러한 작제물은, 일부 실시형태에서, 특히 만성 병태의 치료 및 치료제의 국소 적용 이외의 적용(예를 들어, 전신 상처 치유)에 대해 감소된 부작용을 갖는 상처의 치료(상처 치유 촉진)에서 용도가 발견된다.

[0270] 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 인슐린 또는 인슐린 유사체이다. 일부 실시형태에서, 변형된 인슐린 또는 인슐린 유사체는 인슐린 수용체 및/또는 IGF1 또는 IGF2 수용체에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 인슐린 또는 인슐린 유사체는 인슐린 수용체 및/또는 IGF1 또는 IGF2 수용체에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 인슐린 수용체에서 약화된 반응은 당뇨병, 비만, 대사 장애 등을 제어하도록 하지만 IGF1 또는 IGF2 수용체로부터의 떨어지는 것은 전-암 효과(pro-cancer effect)를 회피한다.

[0271] 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 인슐린-유사 성장 인자-I 또는 인슐린-유사 성장 인자-II(IGF-1 또는 IGF-2)이다. 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IGF-1이다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 인슐린 수용체 및/또는 IGF1 수용체에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 IGF1 수용체에 결합하여 수용체의 활성도를 길항작용할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 수용체의 활성도가 약화된 양식으로 길항작용되도록 하는 IGF1 수용체에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 인슐린 수용체 및/또는 IGF1 수용체에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 수용체의 활성도가 약화된 양식으로 길항되도록 하는 IGF2 수용체에 대해 감소된 친화도 및/또는 활성도를 갖는다. 일 실시형태에서, 변형된 신호전달체는 인슐린 수용체에 대해 실질적으로 감소된 또는 제거된 친화도 및/또는 활성도를 가지며 따라서 인슐린 신호전달을 방해하지 않는다. 각종 실시형태에서, 이는 암 치료에 적용된다. 각종 실시형태에서, 본 작용제는 IR 아이소폼 A가 암 치료에 대해 내성을 유발하는 것을 방지할 수 있다.

[0272] 일 실시형태에서, 본 발명의 키메라 단백질은 본 명세서에 기재된 변형된 또는 돌연변이체 신호전달체 중 임의의 것과 함께, (i) Clec9A에 대한 표적화 모이어티 및 (ii) 종양 세포에 대해 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다. 실시형태에서, 본 발명의 키메라 단백질은 수지상 세포 상의 Clec9A에 대해 지향되는 표적화 모이어티 및

종양 세포 상의 PD-L1 또는 PD-L2에 대해 지향되는 제2의 표적화 모이어티를 갖는다.

- [0273] 일 실시형태에서, 본 발명의 키메라 단백질은 본 명세서에 기재된 변형된 또는 돌연변이체 인터페론 중 임의의 것과 함께, (i) Clec9A에 대한 표적화 모이어티 및 (ii) 면역관문 저해제 마커에 대해 지향되는 표적화 모이어티를 갖는다. 실시형태에서, 본 발명의 키메라 단백질은 수지상 세포 상의 Clec9A에 대해 지향되는 표적화 모이어티 및 PD-L1에 대해 지향되는 제2의 표적화 모이어티를 갖는다.
- [0274] 각종 실시형태에서, 신호전달제는 독소 또는 독성 효소이다. 일부 실시형태에서, 독소 또는 독성 효소는 식물 및 박테리아로부터 유래된다. 예시적인 독소 또는 독성 효소는 디프테리아 독소, 슈도모나스 독소, 안트락스 독소, 리보솜-불활성화 단백질(RIP), 예컨대, 리신 및 사포린, 모텍신, 아브린, 겔로닌, 및 포크 위드(pok weed) 항바이러스 단백질을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 추가의 독소는 전체 개시내용이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Mathew et al., (2009) Cancer Sci 100(8): 1359-65]에 개시된 것을 포함한다. 이러한 실시형태에서, 본 발명의 키메라 단백질은 세포-유형 특이적인 방식으로 세포 사멸을 유도하기 위해 활용될 수 있다. 이러한 실시형태에서, 독소는 변형, 예를 들어, 돌연변이되어 본 명세서의 다른 신호전달제와 함께 기술된 바와 같이, 약화된 효과에 대한 독소의 친화도 및/또는 활성도를 감소시킬 수 있다.
- [0275] 신호전달제와의 다중특이적 키메라 및 융합물
- [0276] 각종 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는 본 명세서에 기재된 바와 같은 1종 이상의 신호전달제 및/또는 하나 이상의 추가 표적화 모이어티를 갖는 키메라 또는 융합물의 부분이다. 따라서, 본 발명은 하나 이상의 신호전달제, Clec9A에 대한 표적화 모이어티, 및/또는 하나 이상의 추가의 표적화 모이어티를 포함하는 키메라 또는 융합 단백질을 제공한다.
- [0277] 각종 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는 다중특이적이고, 즉, Clec9A 결합제는 2개 이상의 표적(예를 들어, 항원, 또는 수용체, 또는 에피토프)을 인식하여 이에 결합하는 인식 도메인을 갖는 2개 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 이러한 실시형태에서, Clec9A 결합제는 동일한 항원 또는 상이한 항원 상의 2개 이상의 에피토프를 인식하고 이에 결합하는 인식 도메인을 갖는 2개 이상의 표적화 모이어티를 포함할 수 있다. 각종 실시형태에서, 이러한 다중-특이적 Clec9A 결합제는 증가된 결합활성 및/또는 개선된 선택성과 같은 유리한 특성을 나타낸다. 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는 2개의 표적화 모이어티를 포함하고, 이중특이적이며, 즉, 동일한 항원 또는 상이한 항원 상의 2개의 에피토프에 결합하고, 이를 인식한다.
- [0278] 각종 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합제는 본 명세서에 기재된 바와 같은 항체 또는 항체 유도체인 각각의 표적화 모이어티를 갖는 2개 이상의 표적화 모이어티를 포함한다. 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합제는 Clec9A에 대한 항원 인식 도메인을 포함하는 적어도 하나의 VHH 및 종양 항원에 대한 인식 도메인을 포함하는 하나의 항체 또는 항체 유도체를 포함한다.
- [0279] 각종 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합제는 상이한 항원 또는 수용체를 표적화하는 2개 이상의 표적화 모이어티를 가지며, 하나의 표적화 모이어티는 이의 항원 또는 수용체에 대해 약화될 수 있고, 예를 들어, 표적화 모이어티는 이의 항원 또는 수용체에 낮은 친화도 또는 결합활성으로 결합한다(예를 들어, 다른 표적화 모이어티가 이의 항원 또는 수용체에 대해 갖는 친화도 또는 결합활성보다 낮은 친화도 또는 결합활성 포함, 예를 들어, 결합 친화도 사이의 차이는 약 10배, 또는 25배, 또는 50배, 또는 100배, 또는 300배, 또는 500배, 또는 1000배, 또는 5000배일 수 있고; 예를 들어, 보다 낮은 친화도 또는 결합활성 표적화 모이어티는 이의 항원 또는 수용체에 중간-내지 높은-nM 또는 낮은-내지 중간-μM 범위에서 결합할 수 있는 반면, 보다 높은 친화도 또는 결합활성 표적화 모이어티는 이의 항원 또는 수용체에 중간-내지 높은-pM 또는 낮은-내지 중간-nM 범위에서 결합할 수 있다) 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합제는 다수의 항원 또는 수용체에 대해 지향되는 약화된 표적화 모이어티를 포함하고, 이는 관심대상 세포에 대한 표적화를 개선시키며(예를 들어, 다른 표적화 모이어티를 통해), 요법에 대해 표적화되지 않은 것(예를 들어, 이러한 실시형태에서 제공된 것보다 더 높은 친화도에서 다수의 항원 또는 수용체에 결합함으로써)을 포함하는, 다수 유형의 세포에 걸쳐 효과를 예방할 수 있다.
- [0280] 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합제는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 작제될 수 있다(예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 9,067,991, 미국 특허 공개 20110262348 및 국제 특허 공개 WO 2004/041862 참고). 예시적인 실시형태에서, 2개 이상의 표적화 모이어티를 포함하는 본 발명의 다중특이적 Clec9A 작용제는 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Blattler et al., Biochemistry 24,1517-1524] 및 EP294703에 기재된 바와 같이 아미노산 잔기를 유기 유도체화제와 반응시킴으로써, 화학적 가

교결합에 의해 작제할 수 있다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 2개 이상의 표적화 모이어티를 포함하는 다중 특이적 Clec9A 결합제는 유전적 융합, 즉, 개별 표적화 모이어티의 폴리펩타이드를 포함하는 단일 폴리펩타이드를 작제함으로써 작제된다. 예를 들어, Clec9A에 대한 항원 인식 도메인을 갖는 제1 VHH 및 종양 항원에 대한 인식 도메인을 갖는 제2의 항체 또는 항체 유도체를 암호화하는 단일의 폴리펩타이드 작제물이 형성될 수 있다. 2가 또는 다가 VHH 폴리펩타이드 작제물을 생산하는 방법은, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된, PCT 특허 출원 WO 96/34103에 개시되어 있다. 추가의 예시적인 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합제는 링커를 사용하여 작제될 수 있다. 예를 들어, Clec9A에 대한 항원 인식 도메인을 갖는 제1 VHH의 카복시-말단은 종양 항원에 대한 인식 도메인을 갖는 제2의 항체 또는 항체 유도체의 아미노-말단에 연결될 수 있다(또는 그 역도 가능). 사용될 수 있는 예시적인 링커는 본 명세서에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제의 성분은 링커의 사용없이 서로 직접 연결되어 있다.

[0281] 각종 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합제는 Clec9A 및 하나 이상의 면역 세포에서 발견되는 하나 이상의 항원을 인식하여 이에 결합하며, 이것은 비제한적으로 거핵구(megakaryocyte), 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 단핵구, 대식세포, 자연 세포, T 림프구(예를 들어, 세포독성 T 림프구, T 헬퍼 세포, 자연 세포 T 세포), B 림프구, 형질 세포, 수지상 세포, 또는 이의 하위세트(subset)를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제는 관심대상 항원에 특이적으로 결합하며 하나 이상의 면역 세포를 효과적으로 직접 또는 간접적으로 모집한다.

[0282] 각종 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합제는 Clec9A 및 종양 세포에서 발견되는 하나 이상의 항원을 인식하여 이에 결합한다. 이러한 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는 종양 세포 또는 종양 미세환경에 면역 세포를 직접 또는 간접적으로 모집할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는 면역 세포, 예를 들어, 종양 세포를 사멸시키고/시키거나 억제할 수 있는 면역 세포(예를 들어, CTL)를 작용 부위(예컨대, 비제한적인 예의 방식으로, 종양 미세환경)에 직접적으로 또는 간접적으로 모집할 수 있다.

[0283] 일부 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는 종양의 면역 공격이 선호되도록 면역 세포의 균형을 이동시키는 것에 관련된 방법에서 용도가 발견되거나 발견될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 Clec9A 결합제는 종양을 사멸시키고/시키거나 억제시킬 수 있는 세포(예를 들어, T 세포, 세포독성 T 림프구, T 헬퍼 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 항-종양 대식세포(예를 들어, M1 대식세포), 호중구, B 세포, 및 수지상 세포 또는 이의 하위세트)를 선호하고, 종양을 보호하는 세포(예를 들어, 골수-유래된 억제인자 세포(myeloid-derived suppressor cell: MDSC), 조절성 T 세포(Treg); 종양 연관 호중구(TAN), M2 대식세포, 종양 연관 대식세포(TAM), 또는 이의 하위세트)에 반대되게 임상의 중요 부위에 면역 세포의 비를 이동시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는 효과기 T 세포 대 조절성 T 세포의 비를 증가시킬 수 있다.

[0284] 일부 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합제는 종양 세포와 연관된 항원에 특이적으로 결합하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 종양 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 모집한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 종양 세포의 모집은 사멸시키고/시키거나 억제할 수 있는 1종 이상의 효과기 세포(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 면역 세포)에 대한 것이다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 예를 들어, 종양 및 Clec9A -양성 면역 세포(예를 들어, 수지상 세포) 상의 각각의 항원과 상호작용하는 2개의 표적화 모이어티에 의해서 종양 세포에 T 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 모집한다.

[0285] 종양 세포, 또는 암 세포는 세포 또는 조직의 제어되지 않는 성장 및/또는 세포 생존에 있어서 비정상적인 증가 및/또는 신체 기관 및 시스템의 정상 기능화를 방해하는 세포사멸의 저해를 지칭한다. 예를 들어, 종양 세포는 양성 및 악성 암, 용종(polyp), 과형성(hyperplasia)뿐만 아니라 휴면 상태의 종양 또는 미소전이(micrometastasis)를 포함한다. 예시적인 종양 세포는 하기의 세포를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: 기저 세포 암종, 담즙관암; 방광암; 골암; 뇌 및 중추 신경계암; 유방암; 복막의 암; 자궁경부암; 용모막암; 결장 및 직장암; 연결 조직암; 소화계의 암; 자궁내막암; 식도암; 눈암(eye cancer); 두경부의 암; 위암(위장암 포함); 교아세포종; 간 암종; 간세포암; 상피내 신생물; 신장 또는 신암; 후두암; 백혈병; 간암; 폐암(예를 들어, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평 암종); 흑색종; 골수종; 신경아세포종; 구강암(입술, 혀, 입, 및 인두); 난소암; 췌장암; 전립선암; 망막모세포종; 횡문근육종; 직장암; 호흡계의 암; 타액선 암종; 육종; 피부암; 편평 세포암; 위암; 고환 암; 갑상선암; 자궁 또는 자궁내막암; 비뇨기계의 암; 음문암; 호지킨 림프종(Hodgkin lymphoma) 및 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)을 포함하는 림프종뿐만 아니라, B-세포 림프종(저 등급/여포성 비-호지킨 림프종(NHL) 포함); 소 림프구성(SL) NHL; 중간 등급/여포성 NHL; 중간 등급의 확산성 NHL; 고 등급의 면역아세포성 NHL; 고 등급의 림프아구성 NHL; 고 등급의 작은 비-절단된 세포



(high grade small non-cleaved cell) NHL; 벌키병(bulky disease) NHL; 외투 세포 림프종(mantle cell lymphoma); AIDS-관련 림프종; 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom's Macroglobulinemia); 만성 림프성 백혈병(CLL); 급성 림프모구성 백혈병(ALL); 모발 세포 백혈병; 만성 골수아구성 백혈병; 뿐만 아니라 다른 암종 및 육종; 및 이식 후 림프구증식성 장애(PTLD) 뿐만 아니라, 모반종과 관련된 비정상적인 혈관 증식, 부종(예를 들어, 뇌 종양과 관련된 것), 및 메이그 증후군(Meigs' syndrome).

[0286] 종양 세포, 또는 암 세포는 또한 암종, 예컨대, 다양한 아형, 예를 들어, 선암종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 및 이행 세포 암종), 육종(예를 들어, 골 및 연 조직 포함), 백혈병(예를 들어, 급성 골수성, 급성 림프아구성, 만성 골수, 만성 림프아구성, 및 모발 세포 포함), 림프종 및 골수종(예를 들어, 호지킨 및 비-호지킨 림프종, 경쇄, 비-분비성, MGUS, 및 형질세포종), 및 중추 신경계암(예를 들어, 뇌(예를 들어, 신경교종(예를 들어, 별아교세포종, 희소돌기아교세포종, 및 뇌실막종), 수막종, 뇌하수체 선종, 및 신경종, 및 척수 종양(예를 들어, 수막종 및 신경섬유종)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0287] 예시적인 종양 항원은 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: MART-1/Melan-A, gp100, 다이펩티딜 펩티다제 IV(DPP4), 아테노신 데아미나제-결합 단백질(ADA), 사이클로필린 b, 결장직장 관련 항원(CRC)-0017-1A/GA733, 암배아 항원(CEA) 및 이의 면역원성 에피토프 CAP-1 및 CAP-2, etv6, aml1, 전립선 특이적 항원(PSA) 및 이의 면역원성 에피토프 PSA-1, PSA-2, 및 PSA-3, 전립선-특이적인 막 항원(PSMA), T-세포 수용체/CD3-제타쇄, MAGE-패밀리의 종양 항원(예를 들어, MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A5, MAGE-A6, MAGE-A7, MAGE-A8, MAGE-A9, MAGE-A10, MAGE-A11, MAGE-A12, MAGE-Xp2 (MAGE-B2), MAGE-Xp3 (MAGE-B3), MAGE-Xp4 (MAGE-B4), MAGE-C1, MAGE-C2, MAGE-C3, MAGE-C4, MAGE-C5), GAGE-패밀리의 종양 항원(예를 들어, GAGE-1, GAGE-2, GAGE-3, GAGE-4, GAGE-5, GAGE-6, GAGE-7, GAGE-8, GAGE-9), BAGE, RAGE, LAGE-1, NAG, GnT-V, MUM-1, CDK4, 타이로시나제, p53, MUC 패밀리, HER2/neu, p21ras, RCAS1, α-페토단백질, E-카드헤린, α-카테닌, β-카테닌, γ-카테닌, p120ctn, gp100 Pmel117, PRAME, NY-ESO-1, cdc27, 선종성 결장 폴립증 단백질(APC), 포드린(fodrin), 콘넥신(Connexin) 37, Ig-유전형, p15, gp75, GM2 및 GD2 강글리오시드, 바이러스 생성물, 예를 들어, 인간 파필로마 바이러스 단백질, Smad 패밀리의 종양 항원, lmp-1, NA, EBV-암화된 핵 항원(EBNA)-1, 뇌 글리코젠 포스포릴라제, SSX-1, SSX-2(HOM-MEL-40), SSX-1, SSX-4, SSX-5, SCP-1 CT-7, c-erbB-2, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD37, CD56, CD70, CD74, CD138, AGS16, MUC1, GPNMB, Ep-CAM, PD-L1, PD-L2, PMSA 및 BCMA(TNFRSF17). 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체는 이들 종양 항원 중 하나 이상에 결합하는 표적화 모이어티를 포함한다.

[0288] 일부 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 종양 세포 상의 항원뿐만 아니라 Clec9A를 인식하고 이에 결합한다. 일부 실시형태에서, 다중특이적 Clec9A 결합체는 종양 세포 또는 종양 미세환경으로 CTL을 직접 또는 간접적으로 모집한다.

[0289] 각종 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 2개의 상이한 세포(예를 들어, 시냅스를 만들기 위한) 또는 동일한 세포(예를 들어, 보다 집약된 신호전달체 효과를 얻기 위해서)를 표적화하는 표적화 모이어티를 갖는다.

[0290] 일부 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 T 세포와 회합되는 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 T 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 모집한다. 실시형태에서, 항원 인식 도메인은 효과기 T 세포에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 항원 인식 도메인은 효과기 T 세포를 예를 들어, 일부 실시형태에서, 치료 부위(예를 들어, 1종 이상의 질환 세포 또는 치료 효과를 위해서 조절되는 세포를 갖는 자리)에 직접적으로 또는 간접적으로 모집한다. 예시적인 효과기 T 세포는 세포독성 T 세포(예를 들어, αβ TCR, CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD45RO<sup>+</sup>); CD4<sup>+</sup> 효과기 T 세포(예를 들어, αβ TCR, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CCR7<sup>+</sup>, CD62Lhi, IL-7R/CD127<sup>+</sup>); CD8<sup>+</sup> 효과기 T 세포(예를 들어, αβ TCR, CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CCR7<sup>+</sup>, CD62Lhi, IL-7R/CD127<sup>+</sup>); 효과기 기억 T 세포(예를 들어, CD62Llow, CD44<sup>+</sup>, TCR, CD3<sup>+</sup>, IL-7R/CD127<sup>+</sup>, IL-15R<sup>+</sup>, CCR7low); 중심 기억 T 세포(예를 들어, CCR7<sup>+</sup>, CD62L<sup>+</sup>, CD27<sup>+</sup>; 또는 CCR7hi, CD44<sup>+</sup>, CD62Lhi, TCR, CD3<sup>+</sup>, IL-7R/CD127<sup>+</sup>, IL-15R<sup>+</sup>); CD62L<sup>+</sup> 효과기 T 세포; CD8<sup>+</sup> 효과기 기억 T 세포(TEM), 예컨대, 초기 효과기 기억 T 세포(CD27<sup>+</sup> CD62L<sup>-</sup>) 및 후기 효과기 기억 T 세포(CD27<sup>-</sup> CD62L<sup>-</sup>)(각각 TemE 및 TemL); CD127<sup>+</sup>CD25(low/-) 효과기 T 세포; CD127<sup>-</sup>CD25<sup>-</sup> 효과기 T 세포; CD8<sup>+</sup> 줄기세포 기억 효과기 세포(TSCM)(예를 들어, CD44(low)CD62L(high)CD122(high)sca<sup>+</sup>); TH1 효과기 T-세포(예를 들어,

CXCR3<sup>+</sup>, CXCR6<sup>+</sup> 및 CCR5<sup>+</sup>; 또는  $\alpha\beta$  TCR, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, IL-12R<sup>+</sup>, IFN $\gamma$ R<sup>+</sup>, CXCR3<sup>+</sup>), TH2 효과기 T 세포(예를 들어, CCR3<sup>+</sup>, CCR4<sup>+</sup> 및 CCR8<sup>+</sup>; 또는  $\alpha\beta$  TCR, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, IL-4R<sup>+</sup>, IL-33R<sup>+</sup>, CCR4<sup>+</sup>, IL-17RB<sup>+</sup>, CRTH2<sup>+</sup>); TH9 효과기 T 세포(예를 들어,  $\alpha\beta$  TCR, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>); TH17 효과기 T 세포(예를 들어,  $\alpha\beta$  TCR, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, IL-23R<sup>+</sup>, CCR6<sup>+</sup>, IL-1R<sup>+</sup>); CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup> 효과기 T 세포, ICOS<sup>+</sup> 효과기 T 세포; CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup> 효과기 T 세포; 및 IL-2, IL-4 및/또는 IFN- $\gamma$ 를 분비하는 효과기 T 세포를 포함한다.

[0291] 예시적인 관심대상 T 세포 항원은 예를 들어, (그리고 적용 가능한 경우 세포의 도메인 포함) 하기를 포함한다: CD8, CD3, SLAMF4, IL-2R $\alpha$ , 4-1BB/TNFRSF9, IL-2 R  $\beta$ , ALCAM, B7-1, IL-4 R, B7-H3, BLAME/SLAMFS, CEACAM1, IL-6 R, CCR3, IL-7 R $\alpha$ , CCR4, CXCR1/IL-S RA, CCR5, CCR6, IL-10R  $\alpha$ , CCR 7, IL-1 0 R  $\beta$ , CCRS, IL-12 R  $\beta$  1, CCR9, IL-12 R  $\beta$  2, CD2, IL-13 R  $\alpha$  1, IL-13, CD3, CD4, ILT2/CDS5j, ILT3/CDS5k, ILT4/CDS5d, ILT5/CDS5a, 루테그린  $\alpha$  4/CD49d, CDS, 인테그린  $\alpha$  E/CD103, CD6, 인테그린  $\alpha$  M/CD 11 b, CDS, 인테그린  $\alpha$  X/CD11c, 인테그린  $\beta$  2/CD1S, KIR/CD15S, CD27/TNFRSF7, KIR2DL1, CD2S, KIR2DL3, CD30/TNFRSFS, KIR2DL4/CD15Sd, CD31/PECAM-1, KIR2DS4, CD40 리간드/TNFSF5, LAG-3, CD43, LAIR1, CD45, LAIR2, CDS3, 류코트라이엔 B4-R1, CDS4/SLAMF5, NCAM-L1, CD94, NKG2A, CD97, NKG2C, CD229/SLAMF3, NKG2D, CD2F-10/SLAMF9, NT-4, CD69, NTB-A/SLAMF6, 일반  $\gamma$  체/IL-2 R  $\gamma$ , 오스테오펀틴, CRACC/SLAMF7, PD-1, CRTAM, PSGL-1, CTLA-4, RANK/TNFRSF11A, CX3CR1, CX3CL1, L-셀렉틴, CXCR3, SIRP  $\beta$  1, CXCR4, SLAM, CXCR6, TCCR/WSX-1, DNAM-1, 티모포이에틴, EMMPRIN/CD147, TIM-1, EphB6, TIM-2, Fas/TNFRSF6, TIM-3, Fas 리간드/TNFSF6, TIM-4, Fc $\gamma$  RIII/CD16, TIM-6, TNFR1/TNFRSF1A, 그라눌라이신, TNF RIII/TNFRSF1B, TRAIL R1/TNFRSF10A, ICAM-1/CD54, TRAIL R2/TNFRSF10B, ICAM-2/CD102, TRAILR3/TNFRSF10C, IFN- $\gamma$  R1, TRAILR4/TNFRSF10D, IFN- $\gamma$  R2, TSLP, IL-1 R1 및 TSLP R. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체는 이들 예시적인 T 세포 항원 중 하나 이상에 결합하는 표적화 모이어티를 포함한다.

[0292] 일부 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 4개의 "프레임워크 영역" 또는 FR 및 3개의 "상보성 결정 영역" 또는 CDR을 갖는 단일 아미노산 쇄를 포함하는 VHH인 CD8에 대한 표적화 모이어티를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 CDR 사이에 위치된 가변 도메인 내의 영역을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항원 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 아미노산 서열을 함유하는 VHH 내의 가변 영역을 지칭한다.

[0293] 각종 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 적어도 하나의 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3 서열을 포함하는 가변 도메인을 갖는 CD8에 대한 VHH를 포함한다.

[0294] 일부 실시형태에서, CDR1 서열은 서열번호 362 또는 (서열번호 18)로부터 선택된다.

[0295] 일부 실시형태에서, CDR2 서열은 서열번호 363 또는 (서열번호 364)로부터 선택된다.

[0296] 일부 실시형태에서, CDR3 서열은 서열번호 365 또는 (서열번호 366) 또는 (서열번호 367)로부터 선택된다.

[0297] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 하기 서열 R3HCD27(서열번호 368) 또는 R3HCD129(서열번호 369) 또는 R2HCD26(서열번호 370)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0298] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 하기에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3 서열을 포함하는 가변 도메인을 갖는 VHH를 포함한다.

[0299] 일부 실시형태에서, CDR1 서열은 서열번호 371 내지 서열번호 438 또는 서열번호 52로부터 선택된다.

[0300] 일부 실시형태에서, CDR2 서열은 서열번호 439 내지 서열번호 507로부터 선택된다.

[0301] 일부 실시형태에서, CDR3 서열은 서열번호 508 내지 서열번호 576으로부터 선택된다.

[0302] 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 하기 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다: 1CDA 7(서열번호 577) 또는 1CDA 12(서열번호 578) 또는 1CDA 14(서열번호 579) 또는 1CDA 15(서열번호 580) 또는 1CDA 17(서열번호 581) 또는 1CDA 18(서열번호 582) 또는 1CDA 19(서열번호 583) 또는 1CDA 24(서열번호 584) 또는 1CDA 26(서열번호 585) 또는 1CDA 28(서열번호 586) 또는 1CDA 37(서열번호 587) 또는 1CDA 43(서열번호 588) 또는 1CDA 45(서열번호 589) 또는 1CDA 47(서열번호 590) 또는 1CDA 48(서열번호 591) 또는 1CDA 58(서열번호 592) 또는 1CDA 65(서열번호 593) 또는 1CDA 68(서열번호 594) 또는 1CDA 73(서열번호 595) 또는 1CDA 75(서열번호 596) 또는 1CDA 86(서열번호 597) 또는 1CDA 87(서열번호 598) 또는 1CDA 88(서열번호 599) 또는 1CDA 89(서열



번호 600) 또는 1CDA 92(서열번호 601) 또는 1CDA 93(서열번호 602) 또는 2CDA 1(서열번호 603) 또는 2CDA 5(서열번호 604) 또는 2CDA 22(서열번호 605) 또는 2CDA 28(서열번호 606) 또는 2CDA 62(서열번호 607) 또는 2CDA 68(서열번호 608) 또는 2CDA 73(서열번호 609) 또는 2CDA 74(서열번호 610) 또는 2CDA 75(서열번호 611) 또는 2CDA 77(서열번호 612) 또는 2CDA 81(서열번호 613) 또는 2CDA 87(서열번호 614) 또는 2CDA 88(서열번호 615) 또는 2CDA 89(서열번호 616) 또는 2CDA 91(서열번호 617) 또는 2CDA 92(서열번호 618) 또는 2CDA 93(서열번호 619) 또는 2CDA 94(서열번호 620) 또는 2CDA 95(서열번호 621) 또는 3CDA 3(서열번호 622) 또는 3CDA 8(서열번호 623) 또는 3CDA 11(서열번호 624) 또는 3CDA 18(서열번호 625) 또는 3CDA 19(서열번호 626) 또는 3CDA 21(서열번호 627) 또는 3CDA 24(서열번호 628) 또는 3CDA 28(서열번호 629) 또는 3CDA 29(서열번호 630) 또는 3CDA 31(서열번호 631) 또는 3CDA 32(서열번호 632) 또는 3CDA 33(서열번호 633) 또는 3CDA 37(서열번호 634) 또는 3CDA 40(서열번호 635) 또는 3CDA 41(서열번호 636) 또는 3CDA 48(서열번호 637) 또는 3CDA 57(서열번호 638) 또는 3CDA 65(서열번호 639) 또는 3CDA 70(서열번호 640) 또는 3CDA 73(서열번호 641) 또는 3CDA 83(서열번호 642) 또는 3CDA 86(서열번호 643) 또는 3CDA 88(서열번호 644) 또는 3CDA 90(서열번호 645). 각종 예시적인 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 말단 히스티딘 태그 서열(즉, HHHHHH; 서열번호 324)이 없는 상기 서열 중 임의의 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0303] 일부 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 HA 태그(즉, YPYDVPDYGS; 서열번호 325)가 없는 서열번호 577-645(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0304] 일부 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 서열번호 AAA 링커(즉, AAA)가 없는 서열번호 577-645(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0305] 일부 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 AAA 링커, HA 태그 및 말단 히스티딘 태그 서열(즉, AAAYPYDVPDYGSHHHHHH; 서열번호 326)이 없는 서열번호 577-645(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 전문가 참조에 의해 포함된 미국 특허 공개 2014/0271462에 기재된 아미노산 서열을 포함한다. 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 전문가 참조에 의해 포함된 미국 특허 공개 2014/0271462의 표 0.1, 표 0.2, 표 0.3, 및/또는 도 1A 내지 도 12I에 기재된 아미노산 서열을 포함한다. 각종 실시형태에서, CD8 표적화 모이어티는 하기에 제공된 바와 같은 서열번호 646 또는 647의 HCDR1의 HCDR1 및/또는 서열번호 646 또는 647의 HCDR1의 HCDR2 및/또는 서열번호 646 또는 647의 HCDR1의 HCDR3 및/또는 서열번호 648의 LCDR1의 LCDR1 및/또는 서열번호 648의 LCDR1의 LCDR2 및/또는 서열번호 648의 LCDR1의 LCDR3을 포함한다.

[0306] 각종 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 바와 같은 CD8에 대해서 지향되는 표적화 모이어티의 임의의 자연 또는 합성 유사체, 돌연변이체, 변이체, 대립유전자, 동족체 및 오쏘로그(본 명세서에서 모두 "유사체"로 지칭)의 사용을 고려한다. 각종 실시형태에서, CD8에 대해서 지향되는 표적화 모이어티의 아미노산 서열은 아미노산 유사체, 아미노산 유도체 또는 다른 비-고전적인 아미노산을 추가로 포함한다.

[0307] 일부 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합제는 B 세포와 회합되는 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 B 세포를 예를 들어, 일부 실시형태에서, 치료 부위(예를 들어, 1종 이상의 질환 세포 또는 치료 효과를 위해서 조절되는 세포를 갖는 자리)에 직접적으로 또는 간접적으로 모집한다. 예시적인 관심대상 B 세포 항원은 예를 들어, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD37, CD38, CD39, CD40, CD70, CD72, CD73, CD74, CDw75, CDw76, CD77, CD78, CD79a/b, CD80, CD81, CD82, CD83, CD84, CD85, CD86, CD89, CD98, CD126, CD127, CDw130, CD138, CDw150 및 B-세포 성숙 항원(BCMA)을 포함한다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합제는 이들 예시적인 B 세포 항원 중 하나 이상에 결합하는 표적화 모이어티를 포함한다.

[0308] 일부 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합제는 자연 살해 세포와 회합되는 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 자연 살해 세포를 예를 들어, 일부 실시형태에서, 치료 부위(예를 들어, 1종 이상의 질환 세포 또는 치료 효과를 위해서 조절되는 세포를 갖는 자리)에 직접적으로 또는 간접적으로 모집한다. 예시적인 관심대상 자연 살해 세포 항원은 예를 들어 TIGIT, 2B4/SLAMF4, KIR2DS4, CD155/PVR, KIR3DL1, CD94, LMIR1/CD300A, CD69, LMIR2/CD300c, CRACC/SLAMF7, LMIR3/CD300LF, Kir1알파, DNAM-1, LMIR5/CD300LB, Fc-엡실론 RII, LMIR6/CD300LE, Fc- $\gamma$  R1/CD64, MICA, Fc- $\gamma$  RIIB/CD32b, MICB, Fc- $\gamma$  RIIC/CD32c, MULT-1, Fc- $\gamma$  RIIA/CD32a, Nectin-2/CD112, Fc- $\gamma$  RIII/CD16, NKG2A, FcRH1/IRTA5, NKG2C, FcRH2/IRTA4, NKG2D, FcRH4/IRTA1, NKp30, FcRH5/IRTA2, NKp44, Fc-수용체-유사 3/CD16-2, NKp46/NCR1, NKp80/KLRF1, NTB-

A/SLAMF6, Rae-1, Rae-1  $\alpha$ , Rae-1  $\beta$ , Rae-1 델타, H60, Rae-1 엡실론, ILT2/CD85j, Rae-1  $\gamma$ , ILT3/CD85k, TREM-1, ILT4/CD85d, TREM-2, ILT5/CD85a, TREM-3, KIR/CD158, TREML1/TLT-1, KIR2DL1, ULBP-1, KIR2DL3, ULBP-2, KIR2DL4/CD158d 및 ULBP-3을 포함한다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체는 이들 예시적인 NK 세포 항원 중 하나 이상에 결합하는 표적화 모이어티를 포함한다.

[0309]

일부 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 대식세포/단핵구와 회합되는 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 대식세포/단핵구를 예를 들어, 일부 실시형태에서, 치료 부위(예를 들어, 1종 이상의 질환 세포 또는 치료 효과를 위해서 조절되는 세포를 갖는 자리)에 직접적으로 또는 간접적으로 모집한다. 예시적인 관심대상 대식세포/단핵구 항원은 예를 들어 SIRP1a, B7-1/CD80, ILT4/CD85d, B7-H1, ILT5/CD85a, 일반  $\beta$ 쇄, 인테그린  $\alpha$ 4/CD49d, BLAME/SLAMF8, 인테그린  $\alpha$ X/CD11c, CCL6/C10, 인테그린  $\beta$ 2/CD18, CD155/PVR, 인테그린  $\beta$ 3/CD61, CD31/PECAM-1, 라텍신, CD36/SR-B3, 류코트라이엔 B4 R1, CD40/TNFRSF5, LIMP1/ISRB2, CD43, LMIR1/CD300A, CD45, LMIR2/CD300c, CD68, LMIR3/CD300LF, CD84/SLAMF5, LMIR5/CD300LB, CD97, LMIR6/CD300LE, CD163, LRP-1, CD2F-10/SLAMF9, MARCO, CRACC/SLAMF7, MD-1, ECF-L, MD-2, EMMPRIN/CD147, MGL2, 엔도글린/CD105, 오스테오엑티빈/GPNMB, Fc- $\gamma$ RI/CD64, 오스테오펀틴, Fc- $\gamma$ RIIB/CD32b, PD-L2, Fc- $\gamma$ RIIC/CD32c, Siglec-3/CD33, Fc- $\gamma$ RIIA/CD32a, SIGNR1/CD209, Fc- $\gamma$ RIII/CD16, SLAM, GM-CSF R  $\alpha$ , TCCR/WSX-1, ICAM-2/CD102, TLR3, IFN- $\gamma$ R1, TLR4, IFN-감마 R2, TREM-1, IL-1 RII, TREM-2, ILT2/CD85j, TREM-3, ILT3/CD85k, TREML1/TLT-1, 2B4/SLAMF 4, IL-10 R  $\alpha$ , ALCAM, IL-10 R  $\beta$ , 아미노펩티다제N/ANPEP, ILT2/CD85j, 일반  $\beta$ 쇄, ILT3/CD85k, Clq R1/CD93, ILT4/CD85d, CCR1, ILT5/CD85a, CCR2, CD206, 인테그린  $\alpha$ 4/CD49d, CCR5, 인테그린  $\alpha$ M/CD11b, CCR8, 인테그린  $\alpha$ X/CD11c, CD155/PVR, 인테그린  $\beta$ 2/CD18, CD14, 인테그린  $\beta$ 3/CD61, CD36/SR-B3, LAIR1, CD43, LAIR2, CD45, 류코트라이엔 B4-R1, CD68, LIMP1/ISRB2, CD84/SLAMF5, LMIR1/CD300A, CD97, LMIR2/CD300c, CD163, LMIR3/CD300LF, 응고 인자 III/조직 인자, LMIR5/CD300LB, CX3CR1, CX3CL1, LMIR6/CD300LE, CXCR4, LRP-1, CXCR6, M-CSF R, DEP-1/CD148, MD-1, DNAM-1, MD-2, EMMPRIN/CD147, MMR, 엔도글린/CD105, NCAM-L1, Fc- $\gamma$ RI/CD64, PSGL-1, Fc- $\gamma$ RIII/CD16, RP105, G-CSF R, L-셀렉틴, GM-CSF R  $\alpha$ , Siglec-3/CD33, HVEM/TNFRSF14, SLAM, ICAM-1/CD54, TCCR/WSX-1, ICAM-2/CD102, TREM-1, IL-6 R, TREM-2, CXCR1/IL-8 RA, TREM-3 및 TREML1/TLT-1을 포함한다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체는 이들 예시적인 대식세포/단핵구 항원 중 하나 이상에 결합하는 표적화 모이어티를 포함한다.

[0310]

일부 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 수지상 세포와 회합되는 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 수지상 세포를 예를 들어, 일부 실시형태에서, 치료 부위(예를 들어, 1종 이상의 질환 세포 또는 치료 효과를 위해서 조절되는 세포를 갖는 자리)에 직접적으로 또는 간접적으로 모집한다. 예시적인 관심대상 수지상 세포 항원은 예를 들어, CLEC9A, XCR1, RANK, CD36/SRB3, LOX-1/SR-E1, CD68, MARCO, CD163, SR-A1/MSR, CD5L, SREC-1, CL-P1/COLEC12, SREC-II, LIMP1/ISRB2, RP105, TLR4, TLR1, TLR5, TLR2, TLR6, TLR3, TLR9, 4-IBB 리간드/TNFSF9, IL-12/IL-23 p40, 4-아미노-1,8-나프탈리마이드, ILT2/CD85j, CCL21/6ckine, ILT3/CD85k, 8-옥소-dG, ILT4/CD85d, 8D6A, ILT5/CD85a, A2B5, 루테그린  $\alpha$ 4/CD49d, Aag, 인테그린  $\beta$ 2/CD18, AMICA, 란게린, B7-2/CD86, 류코트라이엔 B4 R1, B7-H3, LMIR1/CD300A, BLAME/SLAMF8, LMIR2/CD300c, Clq R1/CD93, LMIR3/CD300LF, CCR6, LMIR5/CD300LB CCR7, LMIR6/CD300LE, CD40/TNFRSF5, MAG/Siglec-4-a, CD43, MCAM, CD45, MD-1, CD68, MD-2, CD83, MDL-1/CLEC5A, CD84/SLAMF5, MMR, CD97, NCAM1, CD2F-10/SLAMF9, 오스테오엑티빈 GPNMB, Chern 23, PD-L2, CLEC-1, RP105, CLEC-2, CLEC-8, Siglec-2/CD22, CRACC/SLAMF7, Siglec-3/CD33, DC-SIGN, DEC-205, Siglec-5, DC-SIGNR/CD299, Siglec-6, DCAR, Siglec-7, DCIR/CLEC4A, Siglec-9, DEC-205, Siglec-10, Dectin-1/CLEC7A, Siglec-F, Dectin-2/CLEC6A, SIGNR1/CD209, DEP-1/CD148, SIGNR4, DLEC, SLAM, EMMPRIN/CD147, TCCR/WSX-1, Fc- $\gamma$ R1/CD64, TLR3, Fc- $\gamma$ RIIB/CD32b, TREM-1, Fc- $\gamma$ RIIC/CD32c, TREM-2, Fc- $\gamma$ RIIA/CD32a, TREM-3, Fc- $\gamma$ RIII/CD16, TREML1/TLT-1, ICAM-2/CD102, DEC205 및 바닐로이드 R1을 포함한다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체는 이들 예시적인 DC 항원 중 하나 이상에 결합하는 표적화 모이어티를 포함한다.

[0311]

각종 실시형태에서, 본 발명의 키메라 단백질은 본 명세서에 개시된 서열 중 임의의 하나와 적어도 60% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 표적화 모이어티를 포함한다. 예를 들어, 키메라 단백질은 본 명세서에 개시된 서열 중 임의의 하나와 적어도 약 60%, 적어도 약 61%, 적어도 약 62%, 적어도 약 63%, 적어도 약 64%, 적어도 약 65%, 적어도 약 66%, 적어도 약 67%, 적어도 약 68%, 적어도 약 69%, 적어도 약 70%, 적어도 약 71%, 적어도 약 72%, 적어도 약 73%, 적어도 약 74%, 적어도 약 75%, 적어도 약 76%, 적어도 약 77%, 적어도 약 78%, 적어도 약 79%, 적어도 약 80%, 적어도 약 81%, 적어도 약 82%, 적어도 약 83%, 적어도 약 84%, 적어도 약 85%, 적

어도 약 86%, 적어도 약 87%, 적어도 약 88%, 적어도 약 89%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100% 동일한 아미노산 서열(예를 들어, 본 명세서에 개시된 서열 중 임의의 하나와 약 60%, 또는 약 61%, 또는 약 62%, 또는 약 63%, 또는 약 64%, 또는 약 65%, 또는 약 66%, 또는 약 67%, 또는 약 68%, 또는 약 69%, 또는 약 70%, 또는 약 71%, 또는 약 72%, 또는 약 73%, 또는 약 74%, 또는 약 75%, 또는 약 76%, 또는 약 77%, 또는 약 78%, 또는 약 79%, 또는 약 80%, 또는 약 81%, 또는 약 82%, 또는 약 83%, 또는 약 84%, 또는 약 85%, 또는 약 86%, 또는 약 87%, 또는 약 88%, 또는 약 89%, 또는 약 90%, 또는 약 91%, 또는 약 92%, 또는 약 93%, 또는 약 94%, 또는 약 95%, 또는 약 96%, 또는 약 97%, 또는 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 서열 동일성)을 포함하는 표적화 모이어티를 포함할 수 있다.

[0312] 일부 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적인 Clec9A 결합체는 거핵구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 또는 이의 하위세트로부터 선택되지만 이들로 제한되지 않는 면역 세포 상의 표적(예를 들어, 항원 또는 수용체)에 특이적으로 결합하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원 인식 도메인은 거핵구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 또는 이의 하위세트를 예컨대, 일부 실시형태에서, 치료 부위(예를 들어, 치료 효과를 위해 조절될 하나 이상의 질환 세포 또는 세포를 갖는 자리)에 직접 또는 간접적으로 모집한다.

[0313] 일부 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 거핵구 및/또는 혈소판과 회합되는 표적(예를 들어, 항원 또는 수용체)에 특이적으로 결합하는 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 예시적인 관심대상 거핵구 및/또는 혈소판 항원은 예를 들어, GP IIb/IIIa, GPIb, vWF, PF4, 및 TSP를 포함한다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체는 이들 예시적인 거핵구 및/또는 혈소판 항원 중 하나 이상에 결합하는 표적화 모이어티를 포함한다.

[0314] 일부 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 적혈구와 회합되는 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 예시적인 관심대상 적혈구 항원은 예를 들어, CD34, CD36, CD38, CD41a(혈소판 당단백질 IIb/IIIa), CD41b(GPIIb), CD71(트랜스페린 수용체), CD105, 글리코포린 A, 글리코포린 C, c-키트(kit), HLA-DR, H2 (MHC-II) 및 레서스 항원을 포함한다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체는 이들 예시적인 적혈구 항원 중 하나 이상에 결합하는 표적화 모이어티를 포함한다.

[0315] 일부 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 비만 세포와 회합되는 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 예시적인 관심대상 비만 세포 항원은 예를 들어, SCFR/CD117, FcεRI, CD2, CD25, CD35, CD88, CD203c, C5R1, CMA1, FCER1A, FCER2, TPSAB1를 포함한다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체는 이들 예시적인 비만 세포 항원 중 하나 이상에 결합하는 표적화 모이어티를 포함한다.

[0316] 일부 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 호염구와 회합되는 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 예시적인 관심대상 호염구 항원은 예를 들어, FcεRI, CD203c, CD123, CD13, CD107a, CD107b 및 CD164를 포함한다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체는 이들 호염구 항원 중 하나 이상에 결합하는 표적화 모이어티를 포함한다.

[0317] 일부 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 호중구와 회합되는 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 예시적인 관심대상 호중구 항원은 예를 들어, 7D5, CD10/CALLA, CD13, CD16(FcγRIII), CD18 단백질(LFA-1, CR3 및 p150, 95), CD45, CD67 및 CD177을 포함한다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체는 이들 호중구 항원 중 하나 이상에 결합하는 표적화 모이어티를 포함한다.

[0318] 일부 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 호산구와 회합되는 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 예시적인 관심대상 호산구 항원은 예를 들어, CD35, CD44 및 CD69를 포함한다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체는 이들 호산구 항원 중 하나 이상에 결합하는 표적화 모이어티를 포함한다.

[0319] 각종 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 당업자에게 공지된 임의의 적절한 항원 또는 세포 표면 마커에 특이적으로 결합하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원 또는 세포 표면 마커는 조직 특이적 마커이다. 예시적인 조직 특이적 마커는 내피 세포 표면 마커,

예컨대, ACE, CD14, CD34, CDH5, ENG, ICAM2, MCAM, NOS3, PECAM1, PROCR, SELE, SELP, TEK, THBD, VCAM1, VWF; 평활근 세포 표면 마커, 예컨대, ACTA2, MYH10, MYH11, MYH9, MYOCD; 섬유아세포(기질) 세포 표면 마커, 예컨대, ALCAM, CD34, COL1A1, COL1A2, COL3A1, FAP, PH-4; 상피 세포 표면 마커, 예컨대, CD1D, K6IRS2, KRT10, KRT13, KRT17, KRT18, KRT19, KRT4, KRT5, KRT8, MUC1, TACSTD1; 신생혈관형성 마커, 예컨대, CD13, TFNA, 알파-v 베타-3( $\alpha_{v\beta_3}$ ), E-셀렉틴; 및 지방세포 표면 마커, 예컨대, ADIPOQ, FABP4 및 RETN을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합제는 이들 항원 중 하나 이상에 결합하는 표적화 모이어티를 포함한다.

[0320] 각종 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합제는 T 세포 상에서 발현되는 면역관문 마커, 예를 들어, PD-1, CD28, CTLA4, ICOS, BTLA, KIR, LAG3, CD137, OX40, CD27, CD40L, TIM3 및 A2aR 중 1종 이상에 특이적으로 결합하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다.

[0321] 각종 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합제는 면역관문 마커, 예를 들어, PD-1/PD-L1 또는 PD-L2, CD28/CD80 또는 CD86, CTLA4/CD80 또는 CD86, ICOS/ICOSL 또는 B7RP1, BTLA/HVEM, KIR, LAG3, CD137/CD137L, OX40/OX40L, CD27, CD40L, TIM3/Ga19 및 A2aR 중 1종 이상에 특이적으로 결합하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다.

[0322] 비제한적인 예로서, 각종 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합제는 (i) CD8; (ii) T 세포 상에서 발현되는 면역관문 마커, 예를 들어, PD-1, CD28, CTLA4, ICOS, BTLA, KIR, LAG3, CD137, OX40, Cd27, CD40L, TIM3 및 A2aR 중 1종 이상에 대해서 지향되는 표적화 모이어티를 포함하고/포함하거나 (iii) 표적화 모이어티는 본 명세서에 기재된 변형된(예를 들어, 돌연변이체) 신호전달제 중 임의의 것과 함께 종양 세포에 대해서 지향된다.

[0323] 각종 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합제는 PD-1에 대해서 지향되는 하나 이상의 표적화 모이어티를 갖는다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제는 PD-1 폴리펩타이드에 선택적으로 결합하는 하나 이상의 표적화 모이어티를 갖는다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제는 PD-1 폴리펩타이드에 선택적으로 결합하는 1종 이상의 항체, 항체 유도체 또는 포맷, 펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 융합 단백질을 포함한다.

[0324] 각종 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합제는 적어도 하나의 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3 서열을 포함하는 가변 도메인을 갖는 PD1에 대한 VHH를 포함한다.

[0325] 일부 실시형태에서, PD1 CDR1 서열은 서열번호 649 내지 서열번호 662로부터 선택된다.

[0326] 일부 실시형태에서, PD1 CDR2 서열은 서열번호 663 내지 서열번호 676로부터 선택된다.

[0327] 일부 실시형태에서, PD1 CDR3 서열은 서열번호 677 내지 서열번호 689로부터 선택된다.

[0328] 각종 예시적인 실시형태에서, PD1 표적화 모이어티는 하기 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다: 2PD23(서열번호 690) 또는 2PD26(서열번호 691) 또는 2PD90(서열번호 692) 또는 2PD106(서열번호 693) 또는 2PD16(서열번호 694) 또는 2PD71(서열번호 695) 또는 2PD152(서열번호 696) 또는 2PD12(서열번호 697) 또는 3PD55(서열번호 698) 또는 3PD82(서열번호 699) 또는 2PD8(서열번호 700) 또는 2PD27(서열번호 701) 또는 2PD82(서열번호 702) 또는 3PD36(서열번호 703).

[0329] 각종 예시적인 실시형태에서, PD1 표적화 모이어티는 말단 히스티딘 태그 서열(즉, HHHHHH; 서열번호 324)이 없는 상기 중 임의의 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0330] 일부 실시형태에서, PD1 표적화 모이어티는 HA 태그(즉, YPYDVPDYGS; 서열번호 325)가 없는 서열번호 690-703(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0331] 일부 실시형태에서, PD1 표적화 모이어티는 서열번호 AAA 링커(즉, AAA)가 없는 서열번호 690-703(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

[0332] 일부 실시형태에서, PD1 표적화 모이어티는 AAA 링커, HA 태그 및 말단 히스티딘 태그 서열(즉, AAAYPYDVPDYGSHHHHHH; 서열번호 326)이 없는 서열번호 690-703(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 실시형태에서, 표적화 모이어티는 항-PD-1 항체 펩브롤리주맵(MK-3475, KEYTRUDA라고도 지칭됨) 또는 이의 단편을 포함한다. 펩브롤리주맵 및 다른 인간화된 항-PD-1 항체는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 문헌[Hamid, et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44], 미국 특허 US 8,354,509 및 국제 특허 공개 WO 2009/114335에 개시되어 있다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방



법에 사용하기 위한 펩트폴리주맵 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 704의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 705의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0333] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 항-PD-1 항체, 니볼루맵(BMS-936558, MDX-1106, ONO-4538, OPDIVO이라고도 지칭됨), 또는 이의 단편을 포함한다. PD-1에 특이적으로 결합하는 니볼루맵(클론 5C4) 및 다른 인간 단클론성 항체는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 8,008,449 및 국제 특허 공개 WO 2006/121168에 개시되어 있다. 예시적인 실시형태에서, 니볼루맵 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 706의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 707의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

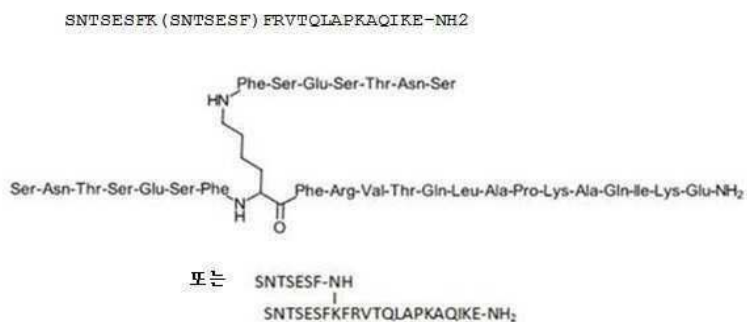
[0334] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 항-PD-1 항체 피딜리주맵(CT-011, hBAT 또는 hBAT-1이라고도 지칭됨) 또는 이의 단편을 포함한다. 피딜리주맵 및 다른 인간화된 항-PD-I 단클론성 항체는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 2008/0025980 및 국제 특허 공개 WO 2009/101611에 개시되어 있다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 미국 특허 US 2008/0025980의 서열번호 15 내지 18: 미국 특허 US 2008/0025980의 서열번호 15(서열번호 708); 미국 특허 US 2008/0025980의 서열번호 16(서열번호 709); 미국 특허 US 2008/0025980의 서열번호 17(서열번호 710); 미국 특허 US 2008/0025980의 서열번호 18(서열번호 711)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 및/또는 미국 특허 US 2008/0025980의 서열번호 20-24: 미국 특허 US 2008/0025980의 서열번호 20(서열번호 712); 미국 특허 US 2008/0025980의 서열번호 21(서열번호 713); 미국 특허 US 2008/0025980의 서열번호 22(서열번호 714); 미국 특허 US 2008/0025980의 서열번호 23(서열번호 715); 미국 특허 US 2008/0025980의 서열번호 24(서열번호 716)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0335] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 US 2008/0025980의 서열번호18을 포함하는 경쇄 및 US 2008/0025980의 서열번호 22를 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0336] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 AMP-514(MEDI-0680이라고도 지칭됨)를 포함한다.

[0337] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 WO2010/027827 국제 특허 공개 WO 2011/066342에 개시된 pd-12-Fc 융합 단백질 AMP-224를 포함한다. 이러한 실시형태에서, 표적화 모이어티는 포함할 수 있다. 국제 특허 공개 WO2010/027827의 서열번호 4를 포함하는 표적화 도메인(서열번호 717) 및/또는 국제 특허 공개 WO2010/027827의 서열번호 83을 포함하는 B7-DC 융합 단백질(서열번호 718)을 포함할 수 있다.

[0338] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 펩타이드 AUNP 12 또는 US 2011/0318373 또는 8,907,053에 개시된 다른 펩타이드 중 임의의 것을 포함한다. 예를 들어, 표적화 모이어티는 서열번호 719의 서열을 갖는 AUNP 12(즉, US 2011/0318373의 화합물 8 또는 서열번호 49)를 포함할 수 있다:



[0339]

[0340] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 2014/0044738에 개시된 바와 같은 항-PD-1 항체 1E3 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 1E3 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 720의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 721의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0341] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 2014/0044738에 개시된 바와 같은 항-PD-1 항체 1E8 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 1E8 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 722의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 723의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0342] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 2014/0044738에 개시된 바와 같은 항-PD-1 항체 1H3 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 1H3 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 724의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 725의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0343] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 예를 들어, 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 8,907,065 및 국제 특허 공개 WO 2008/071447에 개시된 바와 같은 PD-1에 대해서 지향되는 VHH를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, PD-1에 대한 VHH는 US 8,907,065의 서열번호 347 내지 351: US 8,907,065의 서열번호 347(서열번호 726); 미국 특허 US 8,907,065의 서열번호 348(서열번호 727); 미국 특허 US 8,907,065의 서열번호 349(서열번호 728); 미국 특허 US 8,907,065의 서열번호 350(서열번호 729); 미국 특허 US 8,907,065의 서열번호 351(서열번호 730)을 포함한다.
- [0344] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 US2011/0271358 국제 특허 공개 WO2010/036959에 개시된 바와 같은 항-PD-1 항체 또는 이의 단편 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 25 내지 29: 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 25(서열번호 731); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 26(서열번호 732); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 27(서열번호 733); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 28(서열번호 734); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 29(서열번호 735)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 30 내지 33: 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 30(서열번호 736); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 31(서열번호 737); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 32(서열번호 738); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 33(서열번호 739)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0345] 각종 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 TSR-042(테사로사(Tesaro, Inc.)), REGN2810(레저너론 파마슈티컬즈사), PDR001(노바티스 파마슈티컬즈사(노바티스사 Pharmaceuticals)) 및 BGB-A317(바이젠사(BiGene eLtd.))로부터 선택된 PD-1에 대해서 지향되는 1종 이상의 항체, 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [0346] 각종 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 PD-L1에 대해서 지향되는 하나 이상의 표적화 모이어티를 갖는다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합체는 PD-L1 폴리펩타이드에 선택적으로 결합하는 하나 이상의 표적화 모이어티를 갖는다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합체는 PD-L1 폴리펩타이드에 선택적으로 결합하는 1종 이상의 항체, 항체 유도체 또는 포맷, 펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 융합 단백질을 포함한다.
- [0347] 각종 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 적어도 하나의 CDR1, CDR2, 및/또는 CDR3 서열을 포함하는 가변 도메인을 갖는 PD-L1에 대한 VHH를 포함한다.
- [0348] 일부 실시형태에서, PD-L1 CDR1 서열은 서열번호 740 내지 서열번호 770으로부터 선택된다.
- [0349] 일부 실시형태에서, PD-L1 CDR2 서열은 서열번호 771 내지 서열번호 801로부터 선택된다.
- [0350] 일부 실시형태에서, PD-L1 CDR3 서열은 서열번호 802 내지 서열번호 832로부터 선택된다.
- [0351] 각종 예시적인 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 하기 서열로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다: 2LIG2(서열번호 833) 또는 2LIG3(서열번호 834) 또는 2LIG16(서열번호 835) 또는 2LIG22(서열번호 836) 또는 2LIG27(서열번호 837) 또는 2LIG29(서열번호 838) 또는 2LIG30(서열번호 839) 또는 2LIG34(서열번호 840) 또는 2LIG35(서열번호 841) 또는 2LIG48(서열번호 842) 또는 2LIG65(서열번호 843) 또는 2LIG85(서열번호 844) 또는 2LIG86(서열번호 845) 또는 2LIG89(서열번호 846) 또는 2LIG97(서열번호 847) 또는 2LIG99(서열번호 848) 또는 2LIG109(서열번호 849) 또는 2LIG127(서열번호 850) 또는 2LIG139(서열번호 851) 또는 2LIG176(서열번호 852) 또는 2LIG189(서열번호 853) 또는 3LIG3(서열번호 854) 또는 3LIG7(서열번호 855) 또는 3LIG8(서열번호 856) 또는 3LIG9(서열번호 857) 또는 3LIG18(서열번호 858) 또는 3LIG20(서열번호 859) 또는 3LIG28(서열번호 860) 또는 3LIG29(서열번호 861) 또는 3LIG30(서열번호 862) 또는 3LIG33(서열번호 863).
- [0352] 각종 예시적인 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 말단 히스티딘 태그 서열(즉, HHHHHH; 서열번호 324)이 없는 상기 서열 중 임의의 하나로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0353] 일부 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 HA 태그(즉, YPYDVPDYGS; 서열번호 325)가 없는 서열번호 833 내지 863(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0354] 일부 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 서열번호 AAA 링커(즉, AAA)가 없는 서열번호 833 내지 863(상기

에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.

- [0355] 일부 실시형태에서, PD-L1 표적화 모이어티는 AAA 링커, HA 태그 및 말단 히스티딘 태그 서열(즉, AAAYPYDVPDYGSHHHHHH; 서열번호 326)이 없는 서열번호 833 내지 863(상기에 제공됨)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 실시형태에서, 표적화 모이어티는 항-PD-L1 항체 MEDI4736(두발루맙이라고도 지칭됨) 또는 이의 단편을 포함한다. MEDI4736은 PD-L1에 대해 선택적이고 PD-1 및 CD80 수용체에 대한 PD-L1의 결합을 차단한다. 본 발명에 제공된 방법에서 사용하기 위한 MEDI4736 및 이의 항원-결합 단편은 중쇄 및 경쇄 또는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. MEDI4736의 서열은 전문가 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO/2016/06272에 개시되어 있다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 (서열번호 864)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 865의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0356] 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에서 사용하기 위한 MEDI4736 또는 이의 항원-결합 단편은 국제 특허 공개 WO/2016/06272의 서열번호 4(서열번호 866)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 국제 특허 공개 WO/2016/06272의 서열번호 3(서열번호 867)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0357] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 항-PD-L1 항체 아테졸리주맙(MPDL3280A, RG7446이라고도 지칭됨) 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 아테졸리주맙 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 868의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 869의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0358] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 항-PD-L1 항체 아벨루맙(MSB0010718C라고도 지칭됨) 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 아벨루맙 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 870의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및/또는 서열번호 871의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0359] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 2013/0309250 및 국제 특허 공개 WO2007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 BMS-936559(12A4, MDX-1105라고도 지칭됨), 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 BMS-936559 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 872의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 873의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0360] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 2013/0309250 및 국제 특허 공개 WO2007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 3G10 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 3G10 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 874의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 875의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0361] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 2013/0309250 및 국제 특허 공개 WO2007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 10A5 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 10A5 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 876의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 877의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0362] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 2013/0309250 및 국제 특허 공개 WO2007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 5F8 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 5F8 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 878의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 879의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0363] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 2013/0309250 및 국제 특허 공개 WO2007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 10H10 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 10H10 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 880의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 881의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

- [0364] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 2013/0309250 및 국제 특허 공개 W02007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 1B12 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 1B12 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 882의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 883의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0365] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 2013/0309250 및 국제 특허 공개 W02007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 7H1 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 7H1 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 884의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 885의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0366] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 2013/0309250 및 국제 특허 공개 W02007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 11E6 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 11E6 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 886의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 887의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0367] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 2013/0309250 및 국제 특허 공개 W02007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 12B7 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 12B7 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 888의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 889의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0368] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 2013/0309250 및 국제 특허 공개 W02007/005874에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 13G4 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 13G4 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 890의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 891의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0369] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 2014/0044738에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 1E12 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 1E12 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 892의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 893의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0370] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 2014/0044738에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 1F4 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 1F4 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 894의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 895의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0371] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 2014/0044738에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 2G11 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 2G11 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 896의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 897의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0372] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 2014/0044738에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 3B6 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 3B6 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 898의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 899의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0373] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 2014/0044738 국제 특허 공개 W02012/145493에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 3D10 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 3D10 또는 이의 항원-결합 단편은 서열번호 900)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 서열번호 901의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.



- [0374] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 US2011/0271358 국제 특허 공개 WO2010/036959에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 US2011/0271358의 서열번호 34 내지 38: 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 34(서열번호 902); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 35(서열번호 903); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 36(서열번호 904); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 37(서열번호 905); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 38(서열번호 906)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 US2011/0271358의 서열번호 39 내지 42: 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 39(서열번호 907); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 40(서열번호 908); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 41(서열번호 909); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 42(서열번호 910)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0375] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 WO 2011/066389, 미국 특허 US8,779,108 및 US2014/0356353에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 2.7A4 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 2.7A4 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2011/066389의 서열번호 2(서열번호 911)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 WO 2011/066389의 서열번호 7(서열번호 912)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0376] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 WO 2011/066389, 미국 특허 미국 특허 US8,779,108 및 US2014/0356353에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 2.9D10 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 2.9D10 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2011/066389의 서열번호 12(서열번호 913)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 WO 2011/066389의 서열번호 17(서열번호 914)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0377] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 WO 2011/066389, 미국 특허 미국 특허 US8,779,108 및 US2014/0356353에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 2.14H9 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 2.14H9 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2011/066389의 서열번호 22(서열번호 915)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 WO 2011/066389의 서열번호 27(서열번호 916)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0378] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 WO 2011/066389, 미국 특허 US8,779,108 및 US2014/0356353에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 2.20A8 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 2.20A8 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2011/066389의 서열번호 32(서열번호 917)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 WO 2011/066389의 서열번호 37(서열번호 918)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0379] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 WO 2011/066389, 미국 특허 US8,779,108 및 US2014/0356353에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 3.15G8 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 3.15G8 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2011/066389의 서열번호 42(서열번호 919)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 WO 2011/066389의 서열번호 47(서열번호 920)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0380] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 WO 2011/066389, 미국 특허 US8,779,108 및 US2014/0356353에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 3.18G1 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 3.18G1 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2011/066389의 서열번호 52(서열번호 921)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 WO 2011/066389의 서열번호 57(서열번호 922)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0381] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 WO 2011/066389, 미국 특허 US8,779,108, 및 US2014/0356353, 및 US2014/0356353에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 2.7A40PT 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 2.7A40PT 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2011/066389의 서열번호 62(서열번호 923)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 WO 2011/066389의 서열번호 67(서열번호 924)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0382] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 WO

2011/066389, 미국 특허 US8,779,108 및 US2014/0356353에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 2.14H90PT 또는 이의 단편을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 2.14H90PT 또는 이의 항원-결합 단편은 국제 특허 공개 WO 2011/066389의 서열번호 72(서열번호 925)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및/또는 국제 특허 공개 WO 2011/066389의 서열번호 77(서열번호 926)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0383] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO2016/061142에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 국제 특허 공개 WO2016/061142의 서열번호 18, 30, 38, 46, 50, 54, 62, 70 및 78: 국제 특허 공개 WO2016/061142의 서열번호 18(서열번호 927); WO2016/061142의 서열번호 30(서열번호 928); 국제 특허 공개 WO2016/061142의 서열번호 38(서열번호 929); WO2016/061142의 서열번호 46(서열번호 930); 국제 특허 공개 WO2016/061142의 서열번호 50(서열번호 931); 국제 특허 공개 WO2016/061142의 서열번호 54(서열번호 932); 국제 특허 공개 WO2016/061142의 서열번호 62(서열번호 933); 국제 특허 공개 WO2016/061142의 서열번호 70(서열번호 934); 국제 특허 공개 WO2016/061142의 서열번호 78(서열번호 935)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 국제 특허 공개 WO2016/061142의 서열번호 22, 26, 34, 42, 58, 66, 74, 82 및 86: 국제 특허 공개 WO2016/061142의 서열번호 22(서열번호 936); 국제 특허 공개 WO2016/061142의 서열번호 26(서열번호 937); 국제 특허 공개 WO2016/061142의 서열번호 34(서열번호 938); 국제 특허 공개 WO2016/061142의 서열번호 42(서열번호 939); 국제 특허 공개 WO2016/061142의 서열번호 58(서열번호 940); 국제 특허 공개 WO2016/061142의 서열번호 66(서열번호 941); WO2016/061142의 서열번호 74(서열번호 942); 국제 특허 공개 WO2016/061142의 서열번호 82(서열번호 943); 국제 특허 공개 WO2016/061142의 서열번호 86(서열번호 944)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다

[0384] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO2016/022630에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 및 46: 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 2(서열번호 945); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 6(서열번호 946); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 10(서열번호 947); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 14(서열번호 948); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 18(서열번호 949); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 22(서열번호 950); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 26(서열번호 951); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 30(서열번호 952); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 34(서열번호 953); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 38(서열번호 954); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 42(서열번호 955); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 46(서열번호 956)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 WO2016/022630의 서열번호 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 및 48: 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 4(서열번호 957); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 8(서열번호 958); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 12(서열번호 959); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 16(서열번호 960); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 20(서열번호 961); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 24(서열번호 962); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 28(서열번호 963); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 32(서열번호 964); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 36(서열번호 965); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 40(서열번호 966); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 44(서열번호 967); 국제 특허 공개 WO2016/022630의 서열번호 48(서열번호 968)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0385] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO2015/112900에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 WO 2015/112900의 서열번호 38, 50, 82 및 86: WO2015/112900의 서열번호 38(서열번호 969); 국제 특허 공개 WO 2015/112900의 서열번호 50(서열번호 970); 국제 특허 공개 WO 2015/112900의 서열번호 82(서열번호 971); 국제 특허 공개 WO 2015/112900의 서열번호 86(서열번호 972)으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 WO 2015/112900의 서열번호 42, 46, 54, 58, 62, 66, 70, 74 및 78: WO2015/112900의 서열번호 42(서열번호 973); 국제 특허 공개 WO 2015/112900의 서열번호 46(서열번호 974); 국제 특허 공개 WO 2015/112900의 서열번호 54(서열번호 975); 국제 특허 공개 WO 2015/112900의 서열번호 58(서열번호 976); 국제 특허 공개 WO 2015/112900의 서열번호 62(서열번호 977); 국제 특허 공개 WO 2015/112900의 서열번호 66(서열번호 978); 국제 특허 공개 WO 2015/112900의 서열번호 70(서열번호 979); 국제 특허 공개 WO 2015/112900의 서열번호 74(서열번호 980); 국제 특허 공개 WO 2015/112900의 서열번호 78(서

열번호 981)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

- [0386] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 WO 2010/077634 및 미국 특허 US 8,217,149에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항-PD-L1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 국제 특허 공개 WO 2010/077634의 서열번호 20(서열번호 982)의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 영역 및/또는 국제 특허 공개 WO 2010/077634의 서열번호 21(서열번호 983)의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0387] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 20120039906에 개시된 바와 같은 CNCM 수탁 번호 CNCM I-4122, CNCM I-4080 및 CNCM I-4081 하에 접근 가능한 하이브리도마로부터 수득 가능한 항-PD-L1 항체 중 임의의 하나를 포함한다.
- [0388] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 예를 들어, 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 8,907,065 국제 특허 공개 WO 2008/071447에 개시된 바와 같은 PD-L1에 대해서 지향되는 VHH를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, PD-L1에 대한 VHH는 미국 특허 US 8,907,065의 서열번호 394 내지 399: 미국 특허 US 8,907,065의 서열번호 394(서열번호 984); 미국 특허 US 8,907,065의 서열번호 395(서열번호 985); 미국 특허 US 8,907,065의 서열번호 396(서열번호 986); 미국 특허 US 8,907,065의 서열번호 397(서열번호 987); 미국 특허 US 8,907,065의 서열번호 398(서열번호 988); 미국 특허 US 8,907,065의 서열번호 399(서열번호 989)를 포함한다.
- [0389] 각종 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 PD-L2에 대해서 지향되는 하나 이상의 표적화 모이어티를 갖는다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합체는 PD-L2 폴리펩타이드에 선택적으로 결합하는 하나 이상의 표적화 모이어티를 갖는다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합체는 PD-L2 폴리펩타이드에 선택적으로 결합하는 1종 이상의 항체, 항체 유도체 또는 포맷, 펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 융합 단백질질을 포함한다.
- [0390] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 예를 들어, 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 미국 특허 US 8,907,065 국제 특허 공개 WO 2008/071447에 개시된 바와 같은 PD-L2에 대해서 지향되는 VHH를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, PD-L2에 대한 VHH는 미국 특허 US 8,907,065의 서열번호 449 내지 455: 미국 특허 US 8,907,065의 서열번호 449(서열번호 990); 미국 특허 US 8,907,065의 서열번호 450(서열번호 991); 미국 특허 US 8,907,065의 서열번호 451(서열번호 992); 미국 특허 US 8,907,065의 서열번호 452(서열번호 993); 미국 특허 US 8,907,065의 서열번호 453(서열번호 994); 미국 특허 US 8,907,065의 서열번호 454(서열번호 995); 미국 특허 US 8,907,065의 서열번호 455(서열번호 996)를 포함한다.
- [0391] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 US2011/0271358 국제 특허 공개 WO2010/036959에 개시된 바와 같은 항-PD-L2 항체 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 사용하기 위한 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 US2011/0271358의 서열번호 43 내지 47: 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 43(서열번호 997); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 44(서열번호 998); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 45(서열번호 999); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 46(서열번호 1000); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 47(서열번호 1001)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 US2011/0271358의 서열번호 48 내지 51: 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 48(서열번호 1002); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 49(서열번호 1003); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 50(서열번호 1004); 미국 특허 US2011/0271358의 서열번호 51(서열번호 1005)로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0392] 각종 실시형태에서, 본 발명의 표적화 모이어티는, 본 명세서에 개시된 서열 중 임의의 것과 적어도 약 60%, 적어도 약 61%, 적어도 약 62%, 적어도 약 63%, 적어도 약 64%, 적어도 약 65%, 적어도 약 66%, 적어도 약 67%, 적어도 약 68%, 적어도 약 69%, 적어도 약 70%, 적어도 약 71%, 적어도 약 72%, 적어도 약 73%, 적어도 약 74%, 적어도 약 75%, 적어도 약 76%, 적어도 약 77%, 적어도 약 78%, 적어도 약 79%, 적어도 약 80%, 적어도 약 81%, 적어도 약 82%, 적어도 약 83%, 적어도 약 84%, 적어도 약 85%, 적어도 약 86%, 적어도 약 87%, 적어도 약 88%, 적어도 약 89%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100% 동일한(예를 들어, 본 명세서에 개시된 서열 중 임의의 것과 약 60%, 또는 약 61%, 또는 약 62%, 또는 약 63%, 또는 약 64%, 또는 약 65%, 또는 약 66%, 또는 약 67%, 또는 약 68%, 또는 약 69%, 또는 약 70%, 또는 약 71%, 또는 약 72%, 또는 약 73%, 또는 약 74%, 또는 약 75%, 또는 약 76%, 또는 약 77%, 또는 약 78%, 또는 약 79%, 또는 약 80%, 또는 약

81%, 또는 약 82%, 또는 약 83%, 또는 약 84%, 또는 약 85%, 또는 약 86%, 또는 약 87%, 또는 약 88%, 또는 약 89%, 또는 약 90%, 또는 약 91%, 또는 약 92%, 또는 약 93%, 또는 약 94%, 또는 약 95%, 또는 약 96%, 또는 약 97%, 또는 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 서열 동일성) PD-1, PD-L1, 및/또는 PD-L2를 표적화하는 서열을 포함할 수 있다.

[0393] 각종 실시형태에서, 본 발명의 표적화 모이어티는 본 명세서에 개시된 바와 같은 PD-1, PD-L1, 및/또는 PD-L2를 표적화하는 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 상보성 결정 영역(CDR), 및 프레임워크 영역 서열의 임의의 조합물을 포함할 수 있다.

[0394] PD-1, PD-L1 및/또는 PD-L2에 선택적으로 결합하거나 이를 표적화하는 추가적인 항체, 항체 유도체 또는 포맷, 펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 융합 단백질은 전체 개시내용이 본 명세서에 참조에 의해 포함된 국제 특허 공개 WO 2011/066389, 미국 특허 US 2008/0025980, US 2013/0034559, US 8,779,108, US 2014/0356353, US 8,609,089, US 2010/028330, US 2012/0114649, WO 2010/027827, WO 2011/066342, US 8,907,065, WO 2016/062722, WO 2009/101611, WO2010/027827, WO 2011/066342, WO 2007/005874, WO 2001/014556, US2011/0271358, WO 2010/036959, WO 2010/077634, US 8,217,149, US 2012/0039906, WO 2012/145493, US 2011/0318373, 미국 특허 8,779,108, US 20140044738, WO 2009/089149, WO 2007/00587, WO 2016061142, WO 2016,02263, WO 2010/077634, WO 2015/112900에 개시되어 있다.

[0395] 각종 실시형태에서, 본 발명의 기술의 다중특이적 Clec9A 결합체는 신호 조절성 단백질  $\alpha$ -1(SIRP1 $\alpha$ )에 대한 표적화 모이어티를 포함한다. SIRP1 $\alpha$ (SIRP $\alpha$ 로도 공지됨)는 저해성(SIRP $\alpha$ ), 활성화(SIRP $\beta$ ), 비신호전달(SIRP $\gamma$ ) 및 가용성(SIRP $\delta$ ) 구성원을 포함하는 세포 면역 수용체의 패밀리에 속한다. SIRP1 $\alpha$ 는 대식세포, 과립구, 골수성 수지상 세포(DC), 비만 세포, 및 이들의 전구체, 예를 들어, 조혈 줄기세포를 비롯한, 골수 세포 상에서 주로 발현된다. SIRP1 $\alpha$ 는 광범위하게 발현되는 막관통 당단백질 CD47과 상호작용하여 식세포작용을 조절하는 저해성 수용체로서 작용한다. 특히, 표적 세포 상에서 발현되는 CD47에 의한 대식세포 상의 SIRP1 $\alpha$ 의 결합은 표적 세포의 식세포작용을 부정적으로 조절하는 저해성 신호를 생성한다.

[0396] 각종 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 대식세포 상의 SIRP1 $\alpha$ 를 특이적으로 인식하여 이에 결합하는 표적화 모이어티이다.

[0397] 각종 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 단핵구 상의 SIRP1 $\alpha$ 를 특이적으로 인식하여 이에 결합하는 표적화 모이어티이다.

[0398] 각종 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 TAM(종양 연관된 대식세포) 상의 SIRP1 $\alpha$ 를 특이적으로 인식하여 이에 결합하는 표적화 모이어티이다.

[0399] 각종 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 비제한적으로 cDC2 및 pDC를 비롯한 수지상 세포 상의 SIRP1 $\alpha$ 를 특이적으로 인식하여 이에 결합하는 표적화 모이어티이다.

[0400] 각종 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 SIRP1 $\alpha$ 를 인식하는 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 실시형태에서, 인식 도메인은 SIRP1 $\alpha$  상에 존재하는 1종 이상의 선형 에피토프를 인식한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 선형 에피토프는 SIRP1 $\alpha$  상에 존재하는 아미노산의 임의의 연속 서열을 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, 인식 도메인은 SIRP1 $\alpha$  상에 존재하는 1종 이상의 입체구조 에피토프를 인식한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 입체구조 에피토프는 항원 인식 도메인에 의해서 인식될 수 있는 특징부 및/또는 형상 및/또는 3차 구조를 갖는 3차원 표면을 형성하는 아미노산(비연속일 수 있음)의 하나 이상의 섹션을 지칭한다.

[0401] 일부 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 SIRP1 $\alpha$ 의 전장 및/또는 성숙한 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체, 또는 돌연변이체에 결합할 수 있다. 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$ 는 인간 SIRP1 $\alpha$ 이다. 각종 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 단량체, 이량체, 이종이량체, 다량체 및 연관 형태를 포함하는, 인간 SIRP1 $\alpha$ 의 임의의 형태에 결합할 수 있다. 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 SIRP1 $\alpha$ 의 단량체 형태에 결합한다. 또 다른 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 SIRP1 $\alpha$ 의 이량체 형태에 결합한다.

[0402] 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 인간 SIRP1 $\alpha$  상에 존재하는 1종 이상의 에피토프를 인식하는 인식 도메인을 포함한다. 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 신호 펩타이드 서열을 갖는 인간 SIRP1 $\alpha$ 를 인식하는 인식 도메인을 포함한다. 예시적인 인간 SIRP1 $\alpha$  폴리펩타이드는 서열번호 1006이다.



- [0403] 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 신호 펩타이드 서열이 없는 인간 SIRP1 $\alpha$ 를 인식하는 인식 도메인을 포함한다. 신호 펩타이드 서열이 없는 예시적인 인간 SIRP1 $\alpha$  폴리펩타이드는 서열번호 1007이다.
- [0404] 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 인간 SIRP1 $\alpha$  아이소폼 2를 암호화하는 폴리펩타이드를 인식하는 인식 도메인을 포함한다(서열번호 1008).
- [0405] 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 인간 SIRP1 $\alpha$  아이소폼 4를 암호화하는 폴리펩타이드를 인식하는 인식 도메인을 포함한다(서열번호 1009).
- [0406] 각종 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질-기반 작용제, 예컨대, 항체 또는 이의 유도체일 수 있다. 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 항체를 포함한다. 각종 실시형태에서, 항체는 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 전장 다량체 단백질이다. 각각의 중쇄는 하나의 가변 영역(예를 들어, V<sub>H</sub>) 및 적어도 3개의 불변 영역(예를 들어, CH<sub>1</sub>, CH<sub>2</sub> 및 CH<sub>3</sub>)을 포함하고, 각각의 경쇄는 하나의 가변 영역(V<sub>L</sub>) 및 하나의 불변 영역(C<sub>L</sub>)을 포함한다. 가변 영역은 항체의 특이성을 결정한다. 각각의 가변 영역은 4개의 상대적으로 보존된 프레임워크 영역(FR)이 측접된 상보성 결정 영역(CDR)으로 또한 공지된 3개의 초가변 영역을 포함한다. CDR1, CDR2, 및 CDR3으로 지칭되는 3개의 CDR은 항체 결합 특이성에 기여한다. 일부 실시형태에서, 항체는 키메라 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 인간화된 항체이다.
- [0407] 일부 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 항체 유도체 또는 포맷을 포함한다. 일부 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 미국 특허 또는 특허 공보 US 7,417,130, US 2004/132094, US 5,831,012, US 2004/023334, US 7,250,297, US 6,818,418, US 2004/209243, US 7,838,629, US 7,186,524, US 6,004,746, US 5,475,096, US 2004/146938, US 2004/157209, US 6,994,982, US 6,794,144, US 2010/239633, US 7,803,907, US 2010/119446 및/또는 US 7,166,697(이들의 내용은 전문이 참조에 의해서 본 명세서에 포함됨)에 기재된 바와 같이, 단일-도메인 항체, 재조합 중쇄 만의 항체(VHH), 단일 쇠 항체(scFv), 상어 중쇄만의 항체(VNAR), 미세단백질(시스테인 노트 단백질, 노틴), 다편; 테트라벡틴; 어피바디; 트랜스바디; 안티칼린; 아드벡틴; 아펠린; 마이크로바디; 압터머; 알터라제; 가소성 항체; 필로머; 스트라도바디; 맥시바디; 예비바디; 피노머, 아르마딜로 반복 단백질, 쿠니즈 도메인, 아비머, 아트리머, 프로바디, 이뮤노바디, 트라이오맷, 트로이바디; 펩바디; 박시바디, 유니바디; 아피머; 듀오바디, Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 펩타이드 모방체 분자, 또는 합성 분자인 표적화 모이어티를 포함한다(또한 문헌[Storz MABs. 2011 May-Jun; 3(3): 310-317] 참고).
- [0408] 일 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화는 예를 들어, VHH 항체, 예컨대, 낙타, 상어 또는 설계된 VHH를 생산하는 유기체로부터의 단일-도메인 항체를 포함한다. VHH는 자연 발생 중쇄 항체의 고유한 구조적 및 기능적 특성을 함유하는 항체-유래된 치료용 단백질이다. VHH 기술은 경쇄가 없는 낙타로부터의 완전 기능성 항체를 기반으로 한다. 이러한 중쇄 항체는 단일 가변 도메인(V<sub>H</sub>H) 및 2개의 불변 도메인(CH<sub>2</sub> 및 CH<sub>3</sub>)을 함유한다.
- [0409] 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 VHH를 포함한다. 일부 실시형태에서, VHH는 인간화된 VHH 또는 낙타화된 VHH이다.
- [0410] 일부 실시형태에서, VHH는 완전 인간 V<sub>H</sub> 도메인, 예를 들어, HUMABODY(크레센도 바이오로지스스사, 영국 캠브리지 소재)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 완전 인간 V<sub>H</sub> 도메인, 예를 들어, HUMABODY는 1가, 2가 또는 3가이다. 일부 실시형태에서, 완전 인간 V<sub>H</sub> 도메인, 예를 들어, HUMABODY는 단일특이적 또는 다중특이적, 예컨대, 단일특이적, 이중특이적 또는 삼중특이적이다. 예시적인 완전 인간 V<sub>H</sub> 도메인, 예를 들어, HUMABODIES는 예를 들어, 전체 개시내용이 참고로 포함된 국제 특허 공개 WO 2016/113555 국제 특허 공개 WO2016/113557에 기재되어 있다.
- [0411] 예를 들어, 일부 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 SIRP1 $\alpha$ 에 선택적으로 결합하는 1종 이상의 항체, 항체 유도체 또는 포맷, 펩타이드 또는 폴리펩타이드, VHH, 또는 융합 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 SIRP1 $\alpha$ 에 특이적으로 결합하는 항체 또는 유도체를 포함한다. 일부 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 SIRP1 $\alpha$ 에 특이적으로 결합하는 낙타 중쇄 항체(VHH)이다.
- [0412] 각종 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 SIRP1 $\alpha$ 를 인식하고 이에 결합한다고 공지된 중쇄, 경쇄, 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 상보성 결정 영역(CDR), 및 프레임워크 영역 서열의 임의의 조합물을 포함할 수 있다.
- [0413] 각종 실시형태에서, 본 발명의 기술은 본 명세서에 기재된 바와 같은 SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티의 임의의 자연

또는 합성 유사체, 돌연변이체, 변이체, 대립유전자, 동족체 및 오쏘로그(본 명세서에서 모두 "유사체"로 지칭)의 사용을 고려한다. 각종 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티의 아미노산 서열은 아미노산 유사체, 아미노산 유도체 또는 다른 비-고전적인 아미노산을 추가로 포함한다.

[0414] 각종 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 SIRP1 $\alpha$ 를 인식하고 이에 결합한다고 공지된 임의의 표적화 모이어티 서열에 대해서 하나 이상의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 각종 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 SIRP1 $\alpha$ 를 인식하고 이에 결합한다고 공지된 임의의 표적화 서열과 관련하여 1개 또는 2개 또는 3개 또는 4개 또는 5개 또는 6개 또는 7개 또는 8개 또는 9개 또는 10개 또는 15개, 20개, 30개, 70개 또는 50개의 아미노산 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 돌연변이는 치환, 삽입, 결실 및 절두로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0415] 일부 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 아미노산 치환이며, 보존적 및/또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다.

[0416] "보존적 치환"은 예를 들어, 관련된 아미노산 잔기의 극성, 전하, 크기, 용해도, 소수성, 친수성, 및/또는 양극성 특성에서의 유사성을 기반으로 할 수 있다. 20개의 자연 발생 아미노산은 다음의 6개의 표준 아미노산 군으로 군화될 수 있다: (1) 소수성: Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr; Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5) 쇠 배향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro; 및 (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0417] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "보존적 치환"은 상기에 나타난 6개의 표준 아미노산 군의 동일한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다. 예를 들어, Asp의 Glu에 의한 교환은 이렇게 변형된 폴리펩타이드 내에 하나의 음성 전하를 보유한다. 또한, 글리신 및 프롤린은  $\alpha$ -나선을 방해하는 능력을 기반으로 서로에 대해 치환될 수 있다.

[0418] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "비-보존적 치환"은 상기에 나타난 6개의 표준 아미노산 군 (1) 내지 (6)의 상이한 군 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다.

[0419] 각종 실시형태에서, 치환은 또한 비-전통적인 아미노산을 포함할 수 있다. 예시적인 비-전통적인 아미노산은 셀레노시스테인, 피롤라이신, *N*-폼일메티오닌  $\beta$ -알라닌, GABA 및  $\delta$ -아미노레불린산, 4-아미노벤조산(PABA), 일반적인 아미노산의 D-이성질체, 2,4-다이아미노부티르산,  $\alpha$ -아미노 아이소부티르산, 4-아미노부티르산, Abu, 2-아미노 부티르산,  $\gamma$ -Abu,  $\epsilon$ -Ahx, 6-아미노 헥산산, Aib, 2-아미노 아이소부티르산, 3-아미노 프로피온산, 오르니틴, 노르류신, 노르발린, 하이드록시프롤린, 사르코신, 시트룰린, 호모시트룰린, 시스테산, t-부틸글리신, t-부틸알라닌, 페닐글리신, 사이클로헥실알라닌,  $\beta$ -알라닌, 플루오로-아미노산, 디자인어 아미노산, 예컨대,  $\beta$  메틸 아미노산, C  $\alpha$ -메틸 아미노산, N  $\alpha$ -메틸 아미노산, 및 아미노산 유사체를 일반적으로 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0420] 각종 실시형태에서, 아미노산 돌연변이는 표적화 모이어티의 CDR(예를 들어, CDR1, CDR2 또는 CDR3 영역) 내에 존재할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 아미노산 변경은 표적화 모이어티의 프레임워크 영역(FR)(예를 들어, FR1, FR2, FR3 또는 FR4 영역) 내에 존재할 수 있다.

[0421] 아미노산 서열의 변형은 당업계에 공지된 임의의 기술, 예컨대, 부위-지시된 돌연변이유발 또는 PCR 기반 돌연변이유발을 사용하여 달성할 수 있다. 이러한 기술은 예를 들어, 문헌[Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Plainview, N.Y., 1989 및 Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1989]에 기재되어 있다.

[0422] 각종 실시형태에서, 돌연변이는 SIRP1 $\alpha$ 를 특이적으로 인식하고 이에 결합하는 SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는다. 각종 실시형태에서, 돌연변이는 SIRP1 $\alpha$ 에 특이적으로 결합하고, SIRP1 $\alpha$ 를 기능적으로 조절(예컨대, 부분적으로 또는 완전히 중화)하지 않는 표적화 모이어티의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는다.

[0423] 각종 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 관심대상 항원, 즉, SIRP1 $\alpha$ 에 결합하지만, 이것을 기능적으로 조절하지 않는다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 항원을 단순히 표적화하지만, 항원이 갖는 생물학적 효과를 실질적으로 기능적으로 조절(예를 들어, 실질적으로 저해, 감소 또는 중화)하지 않는다. 각종 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 생물학적 활성도에 중요한 항원 부위(예를 들어, 항원의 활성 부위)로부터 물리적으로 떨어져 있는 에피토프에 결합한다.

- [0424] 다른 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 관심대상 항원, 즉, SIRP1 $\alpha$ 에 결합하고, 이것을 기능적으로 조절한다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, SIRP1 $\alpha$  표적화 모이어티는 항원, 즉, SIRP1 $\alpha$ 를 표적화하고, 항원이 갖는 생물학적 효과를 기능적으로 조절(예를 들어, 저해, 감소 또는 중화)한다. 기능성 조절과 함께 이러한 결합은 본 발명의 키메라 단백질이 효과기 항원을 통해 필요한 부위에 활성 면역 세포를 직접 또는 간접적으로 모집하는데 사용되는 방법을 포함하는 본 발명의 다양한 실시형태에서의 용도를 찾을 수 있다.
- [0425] 각종 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 예를 들어, DC 상의 XCR1에 특이적으로 결합하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 다중특이적 Clec9A 결합체는 XCL1의 전부 또는 부분을 포함하는 항원 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 포함한다.
- [0426] 각종 실시형태에서, 다중특이적 Clec9A 결합체는 비세포 구조의 부분인 표적(예를 들어, 항원, 수용체)에 특이적으로 결합하는 인식 도메인을 갖는 표적화 모이어티를 갖는다. 일부 실시형태에서, 항원 또는 수용체는 무손상 세포 또는 세포 구조의 통합 성분이 아니다. 일부 실시형태에서, 항원 또는 수용체는 세포의 항원 또는 수용체이다. 일부 실시형태에서, 표적은 DNA 또는 RNA, 예를 들어, 괴사성 종양 세포로부터 방출된 DNA 또는 콜레스테롤과 같은 세포의 침착물을 포함하는, 핵산을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 비-단백질성, 비-세포 마커이다.
- [0427] 일부 실시형태에서, 관심대상 표적(예를 들어, 항원, 수용체)은 기질 또는 세포외 매트릭스(ECM) 또는 이와 연관된 마커의 비-세포 성분의 일부이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 기질은 조직 또는 기관의 연결성 및 지지성 프레임워크를 지칭한다. 기질은 세포외 매트릭스(ECM) 및 세포외 분자와 함께 세포의 컴파일(compilation), 예컨대, 섬유아세포/근섬유아세포, 신경교, 상피, 지방, 면역, 혈관, 평활근 및 면역 세포를 포함할 수 있다. 각종 실시형태에서, 관심대상 표적(예를 들어, 항원, 수용체)은 기질의 비-세포 성분의 일부, 예컨대, 세포외 매트릭스 및 세포외 분자이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, ECM은 모든 조직 및 기관내에 존재하는 비-세포 성분을 지칭한다. ECM은 비제한적으로 단백질, 당단백질, 프로테오글리칸, 및 다당류를 포함하는 생화학적으로 구별되는 성분의 큰 수집물로 구성된다. ECM의 이러한 성분은 일반적으로 인접한 세포에 의해 생산되고, 배출작용(exocytosis)을 통해 ECM 내로 분비된다. 일단 분비되면, ECM 성분은 보통 응집하여 거대분자의 복잡한 네트워크를 형성한다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 키메라 단백질은 ECM의 임의의 성분 상에 위치한 표적(예를 들어, 항원 또는 수용체 또는 비-단백질성 분자)을 인식하는 표적화 모이어티를 포함한다. ECM의 예시적인 성분은 비제한적으로 프로테오글리칸, 비-프로테오글리칸 다당류, 섬유, 및 다른 ECM 단백질 또는 ECM 비-단백질, 예컨대, 다당류 및/또는 지질, 또는 ECM 관련된 분자(예를 들어, 단백질 또는 비-단백질, 예컨대, 다당류, 핵산 및/또는 지질)을 포함한다.
- [0428] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 ECM 프로테오글리칸 상의 표적(예를 들어, 항원, 수용체)을 인식한다. 프로테오글리칸은 글리코실화된 단백질이다. 기본적인 프로테오글리칸 단위는 하나 이상의 공유결합으로 부착된 글리코사미노글리칸(GAG) 쇄를 보유한 코어 단백질(core protein)을 포함한다. 프로테오글리칸은 양으로 하전된 나트륨 이온(Na<sup>+</sup>)을 끌어들이는 순음성 전하(net negative charge)를 가지며 이는 삼투압을 통해 물 분자를 끌어들이어서, ECM 및 수화된 잔류 세포를 유지시킨다. 프로테오글리칸은 또한 ECM 내에서 성장 인자를 트랩(trap) 및 저장하는 것을 도울 수 있다. 본 발명의 키메라 단백질에 의해 표적화될 수 있는 예시적인 프로테오글리칸은 헤파린 설페이트, 콘드로이틴 설페이트, 및 케라틴 설페이트를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 표적화 모이어티는 하이알루론산과 같은 비-프로테오글리칸 다당류에서 표적(예를 들어, 항원, 수용체)을 인식한다.
- [0429] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 ECM 섬유 상의 표적(예를 들어, 항원, 수용체)을 인식한다. ECM 섬유는 콜라겐 섬유 및 엘라스틴 섬유를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 콜라겐 또는 콜라겐 섬유 상의 하나 이상의 에피토프를 인식한다. 콜라겐은 ECM에서 가장 풍부한 단백질이다. 콜라겐은 원섬유성 단백질로서 ECM 내에 존재하며 잔류 세포에 구조적 지지체를 제공한다. 하나 이상의 실시형태에서 표적화 모이어티는 비제한적으로, 원섬유성 콜라겐(타입 I, II, III, V, XI), 파시트(facit) 콜라겐(타입 IX, XII, XIV), 단쇄 콜라겐(타입 VIII, X), 기저막 콜라겐(타입 IV), 및/또는 콜라겐 타입 VI, VII 또는 XIII을 포함하는 ECM 내에 존재하는 다양한 유형의 콜라겐을 인식하고, 이에 결합한다. 엘라스틴 섬유는 조직에 탄성을 제공함으로써 필요한 경우 이들이 신장된 후 이들의 본래 상태로 되돌아오도록 한다. 일부 실시형태에서, 표적 모이어티는 엘라스틴 또는 엘라스틴 섬유 상의 하나 이상의 에피토프를 인식한다.
- [0430] 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 비제한적으로 테나신(tenascin), 피브로넥틴, 피브린, 라미닌, 또는 니도겐/엔타틴을 포함하는 1종 이상의 ECM 단백질을 인식한다.

- [0431] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 테나신을 인식하고, 이에 결합한다. 당단백질의 테나신(TN) 패밀리는 적어도 4개의 구성원인, 테나신-C, 테나신-R, 테나신-X, 및 테나신-W를 포함한다. 테나신 단백질의 주요 구조는 동일한 연속적인 서열 내에 정돈된 몇몇 일반적인 모티프를 포함한다: 아미노-말단 헵타드 반복부(heptad repeat), 상피 성장 인자(EGF)-유사 반복부, 피브로넥틴 타입 III 도메인 반복부 및 카복실-말단 피브리노겐-유사 구형 도메인. 각각의 단백질 구성원은 EGF-유사 및 피브로넥틴 타입 III 반복부의 수 및 특성에 있어서 전형적인 변이와 연관된다. 아이소폼 변이체는 또한 테나신-C와 관련하여 특별하게 존재한다. 테나신-C의 27개 초과 스플라이스 변이체 및/또는 아이소폼은 공지되어 있다. 특별한 실시형태에서, 표적화 모이어티는 테나신-CA1을 인식하고 이에 결합한다. 유사하게, 테나신-R은 또한 다양한 스플라이스 변이체 및 아이소폼을 갖는다. 테나신-R은 일반적으로 이량체 또는 삼량체로서 존재한다. 테나신-X는 테나신 패밀리의 가장 큰 구성원이고, 삼량체로서 존재하는 것으로 공지되어 있다. 테나신-W는 삼량체로서 존재한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 테나신 단백질 상의 하나 이상의 에피토프를 인식한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 테나신 단백질의 단량체 및/또는 이량체 및/또는 삼량체 및/또는 육량체 형태를 인식한다.
- [0432] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 피브로넥틴을 인식하고, 이에 결합한다. 피브로넥틴은 세포를 ECM 상의 콜라겐 섬유와 연결시켜, 세포가 ECM을 통해 이동하도록 하는 당단백질이다. 인테그린에 대한 결합시, 피브로넥틴은 접하지 않아서 기능성 이량체를 형성한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 피브로넥틴의 단량체 및/또는 이량체 형태를 인식한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 피브로넥틴 상의 하나 이상의 에피토프를 인식한다. 예시적인 실시형태에서, 표적화 모이어티는 피브로넥틴 세포의 도메인 A(EDA) 또는 피브로넥틴 세포의 도메인 B(EDB)를 인식한다. 상승된 수준의 EDA는 건선, 류마티스 관절염, 당뇨병, 및 암을 포함하는 다양한 질환 및 장애와 관련되어 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 EDA 아이소폼을 함유하는 피브로넥틴을 인식하며 키메라 단백질을 암 세포를 포함하는 질환이 있는 세포에 대해 표적화하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 EDB 아이소폼을 함유하는 피브로넥틴을 인식한다. 각종 실시형태에서, 이러한 표적화 모이어티는 키메라 단백질을 종양 신생혈관형성을 포함하는 종양 세포에 대해 표적화하기 위해 이용될 수 있다.
- [0433] 일 실시형태에서, 표적화 모이어티는 피브린을 인식하고 이에 결합한다. 피브린은 ECM의 매트릭스 네트워크에서 흔히 발견되는 다른 단백질 물질이다. 피브린은 피브리노겐이 중합되도록 하는 피브리노겐 상의 프로테아제 트롬빈의 작용에 의해 형성된다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 피브린 상의 하나 이상의 에피토프를 인식한다. 일부 실시형태에서, 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 피브린의 단량체 형태뿐만 아니라 중합된 형태를 인식한다.
- [0434] 일 실시형태에서, 표적화 모이어티는 라미닌을 인식하고 이에 결합한다. 라미닌은 기본 라미나의 주요 성분이며, 이는 세포 및 기관에 대한 단백질 네트워크 기초이다. 라미닌은  $\alpha$ -쇄,  $\beta$ -쇄, 및  $\gamma$ -쇄를 함유하는 이중삼량체 단백질이다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 라미닌 상의 하나 이상의 에피토프를 인식한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 라미닌의 단량체, 이량체 형태뿐만 아니라 삼량체 형태를 인식한다.
- [0435] 실시형태에서, 표적화 모이어티는 니도겐 또는 엔타틴을 인식하여 이에 결합한다. 니도겐/엔타틴은 고도로 보존된, 설페이트화된 당단백질의 패밀리아. 이들은 기저막의 주요 구조적 성분을 구성하며 기저막에서 라미닌 및 콜라겐 IV 네트워크와 연결되도록 기능한다. 이러한 패밀리의 구성원은 니도겐-1 및 니도겐-2를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 표적화 모이어티는 니도겐-1 및/또는 니도겐-2 상의 에피토프를 인식한다.
- [0436] 각종 실시형태에서, 표적화 모이어티는 본 명세서에 기재된 임의의 표적(예를 들어, ECM 단백질)에 존재하는 에피토프를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 단백질 상에 존재하는 하나 이상의 선형 에피토프를 인식한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 선형 에피토프는 단백질 상에 존재하는 아미노산의 임의의 연속 서열을 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, 항원-인식 도메인은 단백질 상에 존재하는 하나 이상의 입체구조 에피토프를 인식한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 입체구조 에피토프는 항원 인식 도메인에 의해서 인식될 수 있는 특징부 및/또는 형상 및/또는 3차 구조를 갖는 3차원 표면을 형성하는 아미노산(비연속일 수 있음)의 하나 이상의 섹션을 지칭한다.
- [0437] 각종 실시형태에서, 표적화 모이어티는 본 명세서에 기재된 표적 중 임의의 것(예를 들어, ECM 단백질)의 전장 및/또는 성숙한 형태 및/또는 아이소폼 및/또는 스플라이스 변이체 및/또는 단편 및/또는 다른 자연 발생 또는 합성 유사체, 변이체, 또는 돌연변이체에 결합할 수 있다. 각종 실시형태에서, 표적화 모이어티는 본 명세서에 기재된 임의의 형태의 단백질, 예를 들어, 단량체, 이량체, 삼량체, 사량체, 이중이량체, 다량체 및 회합된 형태에 결합할 수 있다. 각종 실시형태에서, 표적화 모이어티는 본 명세서에 기재된 단백질의 임의의 번역후 변형



된 형태, 예를 들어, 글리코실화되고/되거나 인산화된 형태에 결합할 수 있다.

[0438] 각종 실시형태에서, 표적화 모이어티는 세포외 분자, 예를 들어, DNA를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 DNA를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 실시형태에서, DNA는 피사성 또는 세포자멸사성 종양 세포 또는 다른 질환이 있는 세포로부터의 세포외 공간으로 이동한다.

[0439] 각종 실시형태에서, 표적화 모이어티는 죽상경화성 플라크(atherosclerotic plaque)와 관련된 하나 이상의 비-세포 구조를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 2개 유형의 죽상경화성 플라크가 공지되어 있다. 피브로-지질(피브로-지방) 플라크는 동맥의 내막 아래의 지질-함유 세포(lipid-laden cell)의 축적을 특징으로 한다. 내피 아래에는 플라크의 죽상경화성 코어를 덮는 섬유성 캡(fibrous cap)이 존재한다. 코어는 상승된 조직 콜레스테롤 및 콜레스테롤 에스터 함량, 피브린, 프로테오글리칸, 콜라겐, 엘라스틴 및 세포 부스러기를 갖는 지질-함유 세포(대식세포 및 평활근 세포)를 포함한다. 발달한 플라크에서, 플라크의 중심 코어는 일반적으로 세포외 콜레스테롤 침착물(죽은 세포로부터 방출됨)을 포함하며, 이는 빈, 바늘-유사 틈(needle-like cleft)을 갖는 콜레스테롤 결정의 부위를 형성한다. 플라크의 주변에는 보다 젊은 발포성 세포(foamy cell) 및 모세관이 존재한다. 섬유성 플라크는 또한 동맥의 벽 내에 내막 아래에 국지화되어 벽의 비후화 및 확장 및 때때로 근육층의 일부 위축과 함께 관강의 반점이 많은 국지화된 좁아짐을 초래한다. 섬유성 플라크는 콜라겐 섬유(호산구성), 칼슘(친헤마톡실린성(hematoxylinophilic)) 및 지질-함유 세포의 침전물을 함유한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 이러한 플라크의 하나 이상의 비-세포 성분, 예를 들어, 피브린, 프로테오글리칸, 콜라겐, 엘라스틴, 세포 부스러기, 및 칼슘 또는 기타 무기물 침착물 또는 침전물을 인식하여 이에 결합한다. 일부 실시형태에서, 세포 부스러기는 죽은 세포로부터 방출된 핵산, 예컨대, DNA 또는 RNA이다.

[0440] 각종 실시형태에서, 표적화 모이어티는 신경변성 질환과 연관된 뇌 플라크 내에서 발견되는 하나 이상의 비-세포 구조를 인식하는 항원 인식 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 알츠하이머병을 갖는 환자의 뇌에서 발견된 아밀로이드 플라크 내에 위치하는 하나 이상의 비-세포 구조를 인식하여 이에 결합한다. 예를 들어, 표적화 모이어티는 아밀로이드 플라크의 주요 성분인, 펩타이드 아밀로이드 베타를 인식하여 이에 결합한다. 일부 실시형태에서, 표적화 모이어티는 헌팅턴병을 갖는 환자에서 발견된 뇌 플라크 내에 위치한 하나 이상의 비-세포 구조를 인식하여 이에 결합한다. 각종 실시형태에서, 표적화 모이어티는 다른 신경변성 또는 근골격 질환, 예를 들어, 루이소체 치매(Lewy body dementia) 및 봉입체 근염(inclusion body myositis)과 관련된 플라크에서 발견된 하나 이상의 비-세포 구조를 인식하여 이에 결합한다.

[0441] 링커 및 작용기

[0442] 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체는 하나 이상의 작용기, 잔기, 또는 모이어티를 포함할 수 있다. 각종 실시형태에서, 하나 이상의 작용기, 잔기, 또는 모이어티는 본 명세서에 기재된 임의의 신호전달체 또는 표적화 모이어티에 부착되거나 유전적으로 융합된다. 일부 실시형태에서, 이러한 작용기, 잔기 또는 모이어티는 본 발명의 Clec9A 결합체에 대한 하나 이상의 목적하는 특성 또는 기능성을 부여한다. 이러한 작용기 및 이들을 Clec9A 결합체에 도입하는 기술은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1980)] 참고).

[0443] 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체는 또 다른 작용제에 접합되고/되거나 융합되어 반감기를 연장시키거나 또는 약력학적 및 약동학적 특성을 달리 개선시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합체는 PEG, XTEN(예를 들어, rPEG로서), 폴리시알산(POLYXEN), 알부민(예를 들어, 인간 혈청 알부민 또는 HAS), 엘라스틴-유사 단백질(ELP), PAS, HAP, GLK, CTP, 트랜스페린 등 중 하나 이상과 융합되거나 접합될 수 있다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합체는 항체 또는 항체 단편, 예를 들어, Fc 단편과 융합되거나 접합될 수 있다. 예를 들어, 키메라 단백질은 인간 면역글로불린(Ig) G의 Fc 도메인의 N-말단 또는 C-말단에 융합될 수 있다. 각종 실시형태에서, 각각의 개별 키메라 단백질은 전문가 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[BioDrugs (2015) 29:215-239]에 기재된 하나 이상의 작용제에 융합된다.

[0444] 일부 실시형태에서, 작용기, 잔기, 또는 모이어티는 적합한 약리학적으로 허용 가능한 중합체, 예컨대, 폴리(에틸렌글리콜)(PEG) 또는 이의 유도체(예컨대, 메톡시폴리(에틸렌글리콜) 또는 mPEG)를 포함한다. 일부 실시형태에서, PEG 모이어티의 부착은 Clec9A 결합 단백질의 반감기를 증가시키고/시키거나 면역원성을 감소시킨다. 일반적으로, 폐길화의 임의의 적합한 형태, 예컨대, 항체 및 항체 단편(단일 도메인 항체, 예를 들어, VHH를 포함하지만 이들로 한정되지 않음)에 대해 당업계에 사용되는 폐길화가 사용될 수 있다(예를 들어, 전문가 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌 [Chapman, Nat. Biotechnol., 54, 531-545 (2002); by Veronese and Harris, Adv. Drug Deliv. Rev. 54, 453-456 (2003), by Harris and Chess, Nat. Rev. Drug Discov., 2, (2003)] 국

제 특허 공개 WO/04060965 참고). 단백질의 폐길화를 위한 다양한 시약이 또한 예를 들어, 넥타 써라퓨틱스(Nektar Therapeutics)(미국 소재)으로부터 상업적으로 이용 가능하다. 일부 실시형태에서, 부위-지향되는 폐길화를 특허 시스테인-잔기를 통해 사용된다(예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Yang et al., Protein Engineering, 16, 10, 761-770 (2003)] 참고). 예를 들어, 이러한 목적을 위해, PEG는 본 발명의 Clec9A 결합제에서 자연 발생 시스테인 잔기에 부착될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는 PEG의 부착을 위한 하나 이상의 시스테인 잔기를 적합하게 도입하도록 변형되거나, PEG의 부착을 위한 하나 이상의 시스테인 잔기를 포함하는 아미노산 서열은 당업계에 공지된 기술을 사용하여, Clec9A 결합제의 아미노-및/또는 카복시-말단에 융합될 수 있다.

[0445] 일부 실시형태에서, 작용기, 잔기, 또는 모이어티는 N-연결된 또는 O-연결된 글리코실화를 포함한다. 일부 실시형태에서, N-연결된 또는 O-연결된 글리코실화는 공-번역성(co-translational) 및/또는 번역후 변형의 일부로서 도입된다.

[0446] 일부 실시형태에서, 작용기, 잔기, 또는 모이어티는 하나 이상의 검출가능한 표지 또는 다른 신호-생성 기 또는 모이어티를 포함한다. 이것을 부착하고, 이것을 사용하고, 이것을 검출하기에 적합한 표지 및 기술은 당업계에 공지되어 있으며, 형광 표지(예컨대, 플루오레세인, 아이소티오사이아네이트, 로다민, 피코에리트린, 피코사이아닌, 알로피코사이아닌, o-프탈데하이드, 및 플루오레스카민(fluorescamine) 및 형광 금속, 예컨대, Eu 또는 란타늄으로부터의 다른 금속), 인광성 표지, 화학발광 표지 또는 생물발광 표지(예를 들어, 루미날, 아이소루미날, 써로매틱 아크리딘 염색제(theromatic acridinium ester), 이미다졸, 아크리딘염, 옥살레이트 염, 다이옥세탄 또는 GFP 및 이의 유사체), 방사성-동위원소, 금속, 금속 킬레이트 또는 금속 양이온 또는 다른 금속 또는 생체내, 시험관내 또는 동소(in situ) 진단 및 영상화에서 사용하기에 특히 적합한 다른 금속 또는 금속 양이온뿐만 아니라 발색단 및 효소(예를 들어, 말레이트 데하이드로게나제, 스타필로코쿠스 뉴클레아제, 델타-스테로이드 아이소머라제, 효모 알코올 데하이드로게나제, 알파-글리세로포스페이트 데하이드로게나제, 트리오스 포스페이트 아이소머라제, 바이오틴아비딘 퍼옥시다제, 호스라디쉬 퍼옥시다제, 알칼린 포스파타제, 아스파라기나제, 글루코스 옥시다제, 베타-갈락토시다제, 리보뉴클레아제, 유레아제, 카탈라제, 글루코스-VI-포스페이트 데하이드로게나제, 글루코아밀라제 및 아세틸콜린 에스테라제)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 다른 적합한 표지는 NMR 또는 ESR 분광법을 사용하여 검출할 수 있는 모이어티를 포함한다. 본 발명의 이러한 표지된 VHH 및 폴리펩타이드는 특정 표지의 선택에 따라서, 시험관내, 생체내 또는 동소내 검정(그 자체로 공지된 면역검정, 예를 들어, ELISA, RIA, EIA 및 다른 "샌드위치 검정" 등을 포함함)뿐만 아니라 생체내 진단 및 영상화 목적을 위해서 사용될 수 있다.

[0447] 일부 실시형태에서, 작용기, 잔기, 또는 모이어티는 Clec9A 결합제에 부착되거나 유전적으로 융합된 태그(tag)를 포함한다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제는 단일의 태그 또는 다수의 태그를 포함할 수 있다. 태그는 예를 들어, Clec9A 또는 임의의 다른 관심대상 항원, 예를 들어, 종양 항원에 대한 Clec9A 결합제의 결합을 저해하거나 방지하지 않는 펩타이드, 당 또는 DNA 분자일 수 있다. 각종 실시형태에서, 태그는 적어도 약 3 내지 5 개 아미노산 길이, 5 내지 8개의 아미노산 길이, 8 내지 12개의 아미노산 길이, 12 내지 15개의 아미노산 길이, 또는 15 내지 20개의 아미노산 길이일 수 있다. 예시적인 태그는 예를 들어, 미국 특허 공개 US2013/0058962에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 태그는 친화성 태그, 예컨대, 글루타티온-S-트랜스퍼라제(GST) 및 히스티딘(His) 태그이다. 실시형태에서, Clec9A 결합제는 His 태그를 포함한다.

[0448] 일부 실시형태에서, 작용기, 잔기, 또는 모이어티는 예를 들어, 금속 또는 금속성 양이온 중 하나를 킬레이팅하기 위한 킬레이팅기를 포함한다. 적합한 킬레이팅기는 예를 들어, 다이에틸렌트라이아미노펜타아세트산(DTPA) 또는 에틸렌다이아민테트라아세트산(EDTA)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0449] 일부 실시형태에서, 작용기, 잔기, 또는 모이어티는 특이적 결합쌍의 일부분인 작용기, 예를 들어, 바이오틴-(스트렙트)아비딘 결합 쌍을 포함한다. 이러한 작용기는 본 발명의 Clec9A 결합제를 즉, 결합쌍의 형성을 통해서 결합쌍의 다른 절반부에 결합되는 또 다른 단백질, 폴리펩타이드 또는 화학적 화합물에 연결시키기 위해서 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 Clec9A 결합제는 바이오틴에 접합될 수 있고, 아비딘 또는 스트렙타비딘에 접합된 또 다른 단백질, 폴리펩타이드, 화합물 또는 담체에 연결될 수 있다. 예를 들어, 이러한 접합된 Clec9A 결합제는 예를 들어, 진단 시스템에서 리포터(reporter)로서 사용될 수 있으며, 여기서 검출 가능한 신호-생성제는 아비딘 또는 스트렙타비딘에 접합된다. 이러한 결합쌍은 예를 들어, 또한 Clec9A 결합제를 약제학적 목적에 적합한 담체를 비롯한 담체에 결합시키는데 사용될 수 있다. 하나의 비제한적 예는 문헌[Cao and Suresh, Journal of Drug Targeting, 8, 4, 257 (2000)]에 기재된 리포솜 제형이다. 이러한 결합쌍을 또한 사

용하여 치료 활성제를 Clec9A 결합체에 연결할 수 있다.

- [0450] 일부 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합체는 선택적으로 하나 이상의 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합체는 각각의 결합 영역 및/또는 표적화 모이어티를 연결하는 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합체는 각각의 신호전달제 및 표적화 모이어티(또는 하나를 초과하는 표적화 모이어티의 경우, 표적화 모이어티 중 하나에 대해서 신호전달제)를 연결하는 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 본 명세서에 기재된 바와 같은 다양한 작용기, 잔기 또는 모이어티를 Clec9A 결합체에 연결하는데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 링커는 결합 영역 및 결합 단백질의 안정성, 배향, 결합, 중화 및/또는 제거에 영향을 주지 않거나 감소시키지 않는 단일 아미노산 또는 복수의 아미노산이다. 각종 실시형태에서, 링커는 펩타이드, 단백질, 당 또는 핵산으로부터 선택된다.
- [0451] 일부 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합체는 표적화 모이어티 및 신호전달제를 연결하는 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 키메라 단백질은 신호전달제 내에 링커를 포함한다(예를 들어, 단일쇄 TNF의 경우, 이것은 2개의 링커를 포함하여 삼량체를 생성한다).
- [0452] 본 발명은 다양한 링커 서열의 사용을 고려한다. 각종 실시형태에서, 링커는 자연 발생 다중-도메인 단백질일 수 있거나 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Chichili *et al.*, (2013), Protein Sci. 22(2):153-167, Chen *et al.*, (2013), Adv Drug Deliv Rev. 65(10):1357-1369]에 기재된 바와 같은 실험적 링커이다. 일부 실시형태에서, 링커는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Chen *et al.*, (2013), Adv Drug Deliv Rev. 65(10):1357-1369 및 Crasto *et al.*, (2000), Protein Eng. 13(5):309-312]에 기재된 것과 같은 링커 설계 데이터베이스 및 컴퓨터 프로그램을 사용하여 설계할 수 있다. 각종 실시형태에서, 링커는 기능성일 수 있다. 예를 들어, 비제한적으로, 링커는 본 발명의 Clec9A 결합체의 접합 및/또는 안전성을 개선시키고/시키거나, 발현을 개선시키고/시키거나, 약동학을 개선시키고/시키거나, 생물활성도를 개선시키도록 기능할 수 있다.
- [0453] 일부 실시형태에서, 링커는 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 링커는 약 100개 미만의 아미노산 길이이다. 예를 들어, 링커는 약 100, 약 95, 약 90, 약 85, 약 80, 약 75, 약 70, 약 65, 약 60, 약 55, 약 50, 약 45, 약 40, 약 35, 약 30, 약 25, 약 20, 약 19, 약 18, 약 17, 약 16, 약 15, 약 14, 약 13, 약 12, 약 11, 약 10, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3, 또는 약 2개 미만의 아미노산 길이이다. 일부 실시형태에서, 링커는 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 링커는 약 100개 초과인 아미노산 길이이다. 예를 들어, 링커는 약 100, 약 95, 약 90, 약 85, 약 80, 약 75, 약 70, 약 65, 약 60, 약 55, 약 50, 약 45, 약 40, 약 35, 약 30, 약 25, 약 20, 약 19, 약 18, 약 17, 약 16, 약 15, 약 14, 약 13, 약 12, 약 11, 약 10, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3, 또는 약 2개 초과인 아미노산 길이이다. 일부 실시형태에서, 링커는 가용성이다. 또 다른 실시형태에서, 링커는 강직성이다.
- [0454] 일부 실시형태에서, 링커 길이는 표적화 모이어티 및 신호전달제의 이의 수용체에 대한 효율적인 결합을 허용한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 링커 길이는 동일한 세포 상의 수용체에 대한 표적화 모이어티 및 신호전달제 중 하나의 효율적인 결합뿐만 아니라 또 다른 세포에 대한 다른 표적화 모이어티의 효율적인 결합을 허용한다. 예시적인 세포의 쌍은 본 명세서 다른 곳에 제공되어 있다.
- [0455] 일부 실시형태에서 링커 길이는 동일한 세포 상의 수용체에 대한 표적화 모이어티 및 신호전달제 중 하나의 결합 부위 사이의 최소 거리와 적어도 동일하다. 일부 실시형태에서 링커 길이는 동일한 세포 상의 표적화 모이어티 및 신호전달제 중 하나의 결합 부위 사이의 최소 길이의 적어도 2배, 또는 적어도 3배, 또는 적어도 4배, 또는 5배, 또는 10배, 또는 20배, 또는 25배, 또는 50배이다.
- [0456] 일부 실시형태에서, 링커는 2개의 표적화 모이어티를 서로에 연결하고, 이러한 링커는 짧은 길이를 갖고, 링커는 표적화 모이어티 및 신호전달제를 연결하고, 이러한 링커는 2개의 표적화 모이어티를 연결하는 링커보다 더 길다. 예를 들어, 2개의 표적화 모이어티를 연결하는 링커와 표적화 모이어티 및 신호전달제를 연결하는 링커 간의 아미노산 길이의 차이는 약 100, 약 95, 약 90, 약 85, 약 80, 약 75, 약 70, 약 65, 약 60, 약 55, 약 50, 약 45, 약 40, 약 35, 약 30, 약 25, 약 20, 약 19, 약 18, 약 17, 약 16, 약 15, 약 14, 약 13, 약 12, 약 11, 약 10, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3, 또는 약 2개 아미노산 길이일 수 있다. 일부 실시형태에서, 링커는 가용성이다. 또 다른 실시형태에서, 링커는 강직성이다.
- [0457] 각종 실시형태에서, 링커는 실질적으로 글리신 및 세린 잔기(예를 들어, 약 30%, 또는 약 40%, 또는 약 50%, 또는 약 60%, 또는 약 70%, 또는 약 80%, 또는 약 90%, 또는 약 95%, 또는 약 97%의 글리신 및 세린)를

포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 링커는  $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$ 이고, 식 중,  $n$ 은 약 1 내지 약 8, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8(서열번호 1010 내지 1017)이다. 실시형태에서, 링커 서열은 GGSGSGGGSGGGGS(서열번호 1018)이다. 추가의 예시적인 링커는 서열 LE, GGGGS(서열번호 1010),  $(\text{GGGGS})_n(n=1-4)$ (서열번호 1010 내지 1013),  $(\text{Gly})_8$ (서열번호 1019),  $(\text{Gly})_6$ (서열번호 1020),  $(\text{EAAAK})_n(n=1-3)$ (서열번호 1021 내지 1023),  $\text{A}(\text{EAAAK})_n(n=2-5)$ (서열번호 1024 내지 1027),  $\text{AEAAAKEAAKA}$ (서열번호 1024),  $\text{A}(\text{EAAAK})_4\text{ALEA}(\text{EAAAK})_4\text{A}$ (서열번호 1028),  $\text{PAPAP}$ (서열번호 1029),  $\text{KESGSVSSEQLAQFRSLD}$ (서열번호 1030),  $\text{EGKSSGSGSESKST}$ (서열번호 1031),  $\text{GSAGSAAGSGEF}$ (서열번호 1032) 및  $(\text{XP})_n$ ( $X$ 는 임의의 아미노산, 예를 들어, Ala, Lys 또는 Glu를 지정함)을 갖는 링커를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 각종 실시형태에서, 링커는  $(\text{GGS})_n(n=1-20)$ (서열번호 1033 내지 서열번호 1052)이다. 일부 실시형태에서, 링커는  $G$ 이다. 일부 실시형태에서, 링커는  $\text{AAA}$ 이다. 일부 실시형태에서, 링커는  $(\text{GGGS})_n(n=9-20)$ (서열번호 1053 내지 1064)이다.

[0458] 일부 실시형태에서, 링커는 GGGSE(서열번호 1065), GSESG(서열번호 1066), GSEGS(서열번호 1067), GEGSGEGSSGEGSSSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGS(서열번호 1068), 및 4개의 아미노산 간격마다 무작위로 배치된 G, S 및 E의 링커 중 하나 이상이다.

[0459] 일부 실시형태에서, Clec9A 결합체는 변형된 신호전달체에 연결된다. 각종 예시적인 실시형태에서, Clec9A 결합체는 변형된 IFN $\alpha$ 2에 연결된다. 예의 방식으로, 일부 실시형태에서, 변형된 IFN $\alpha$ 2에 연결된 Clec9A 결합체는 R1CHCL50-링커-hIFN $\alpha$ 2\_R149A 또는 3LEC89--링커-hIFN $\alpha$ 2\_R149A로 표현되고, 여기서 링커는 상기에 개시된 링커 중 임의의 것이다.

[0460] 일부 실시형태에서, 링커는 항체(예를 들어, 하위부류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4, 및 IgA1 및 IgA2)을 포함하는, IgG, IgA, IgD, 및 IgE)의 힌지 영역이다. 각종 실시형태에서, 링커는 항체(예를 들어, 하위부류(예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4, 및 IgA1 및 IgA2)를 포함하는 IgG, IgA, IgD, 및 IgE)의 힌지 영역이다. IgG, IgA, IgD, 및 IgE 부류 항체에서 발견되는 힌지 영역은 가요성 스페이서로서 작용하여, Fab 부위가 공간내에서 자유로이 이동하는 것을 허용한다. 불변 영역과 대조적으로, 힌지 도메인은 구조적으로 다양하여, 서열 및 길이 둘 다에 있어 변이성으로 인해 다양하다. 예를 들어, 힌지 영역의 길이 및 가요성은 IgG 하위부류 중에서 다양하다. IgG1의 힌지 영역은 아미노산 216 내지 231을 포함하며, 이것은 자유롭게 구부러져서, Fab 단편은 이들의 대칭 축에 대해서 회전할 수 있으며 2개의 중쇄간 다이설파이드 브리지 중 첫 번째에서 중심에 있는 구체 내에서 이동할 수 있다. IgG2는 12개의 아미노산 잔기 및 4개의 다이설파이드 브리지를 갖는, IgG1보다 더 짧은 힌지를 갖는다. IgG2의 힌지 영역은 글리신 잔기가 없고, 비교적 짧고, 추가의 중쇄간 다이설파이드 브리지에 의해서 안정화된, 강직성 폴리-프롤린 이중 나선을 함유한다. 이러한 특성은 IgG2 분자의 가요성을 제한한다. IgG3은 이의 고유한 연장된 힌지 영역(IgG1 힌지 길이의 약 4배임)에 의해 다른 하위부류와 상이하며, 62개의 아미노산(21개의 프롤린 및 11개의 시스테인을 포함)을 함유하며, 가요성 폴리-프롤린 이중 나선을 형성한다. IgG3에서, Fab 단편은 Fc 단편과 비교적 멀리 떨어져서, 분자에게 보다 큰 가요성을 제공한다. IgG3 내의 연장된 힌지는 또한 다른 하위부류와 비교하여 이의 보다 큰 분자량에 대한 책임이 있다. IgG4의 힌지 영역은 IgG1의 영역보다 더 짧으며 이의 가요성은 IgG1과 IgG2 사이의 중간이다. 힌지 영역의 가요성은  $\text{IgG3} > \text{IgG1} > \text{IgG4} > \text{IgG2}$ 의 순서로 크게 감소한다.

[0461] 결정학적 연구에 따라서, 변이성으로 인해 힌지 영역은 기능적으로 3개 영역으로 추가로 세분될 수 있다: 상부 힌지 영역, 코어 영역, 및 하부 힌지 영역(문헌[Shin *et al.*, 1992 *Immunological Reviews* 130:87] 참고. 상부 힌지 영역은  $C_{H1}$ 의 카복실 말단으로부터 움직임을 제한하는 힌지 내 제1 잔기, 일반적으로 2개의 중쇄 사이에 쇠간 다이설파이드 결합을 형성하는 제1 시스테인 잔기까지의 아미노산을 포함한다. 상부 힌지 영역의 길이는 항체의 분절 가요성과 상관관계가 있다. 코어 힌지 영역은 중간 다이설파이드 브리지를 함유하고, 하부 힌지 영역은  $C_{H2}$  도메인의 아미노 말단 단부를 결합시키고  $C_{H2}$  내의 잔기를 포함한다. 위와 동일(Id.). 야생형 인간 IgG1의 코어 힌지 영역은 서열 Cys-Pro-Pro-Cys(서열번호 1069)를 함유하며, 이는 다이설파이드 결합 형성에 의해 이량체화되는 경우, 피벗(pivot)으로서 작용함으로써 가요성을 부여하는 것으로 여겨진 환식 옥타펩타이드를 생성한다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 링커는 임의의 항체(예를 들어, 하위부류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4, 및 IgA1 및 IgA2)를 포함하는 IgG, IgA, IgD, 및 IgE)의 상부 힌지 영역, 코어 영역, 및 하부 힌지 영역 중 1개, 또는 2개, 또는 3개를 포함한다. 힌지 영역은 또한 하나 이상의 글리코실화 부위를 함유할 수 있으며, 이는 다수의 구조적으로 구별되는 유형의 탄수화물 부착을 위한 부위를 포함한다. 예를 들어, IgA1은 힌지 영역의 17-아미노산 분절 내에 5개의 글리코실화 부위를 함유하여, 장 프로테아제에 대한 힌지 영역 폴리펩



타이드의 내성을 부여하는데, 이는 분비성 면역글로불린에 대한 유리한 특성으로 고려된다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 링커는 하나 이상의 글리코실화 부위를 포함한다. 각종 실시형태에서, 링커는 인간 IgG4 항체의 힌지-CH2-CH3 도메인이다.

[0462] 바람직한 경우, 본 발명의 Clec9A 결합체는 C<sub>H</sub>2 및 C<sub>H</sub>3 도메인 중 하나 또는 둘 다, 및 선택적으로 힌지 영역을 포함하는 항체 Fc 영역에 연결될 수 있다. 예를 들어, Fc 영역에 대해 단일 뉴클레오타이드 서열로서 연결된 본 발명의 Clec9A 결합체를 암호화하는 벡터가 이러한 폴리펩타이드를 제조하는데 사용될 수 있다.

[0463] 일부 실시형태에서, 링커는 합성 링커, 예컨대, PEG이다.

[0464] 각종 실시형태에서, 링커는 기능성일 수 있다. 예를 들어, 비제한적으로, 링커는 본 발명의 Clec9A 결합체의 접힘 및/또는 안전성을 개선시키고/시키거나, 발현을 개선시키고/시키거나, 약동학을 개선시키고/시키거나, 생물활성도를 개선시키도록 기능할 수 있다. 또 다른 예에서, 링커는 Clec9A 결합체를 특정 세포 유형 또는 위치에 표적화하는 기능을 할 수 있다.

[0465] Clec9A 결합체의 변형 및 생산

[0466] 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체는 VHH인 표적화 모이어티를 포함한다. 각종 실시형태에서, VHH는 특정 생물학적 공급원 또는 특정 제조 방법에 제한되지 않는다. 예를 들어, VHH는 일반적으로 (1) 자연 발생 중쇄 항체의 V<sub>H</sub>H 도메인의 단리에 의해서; (2) 자연 발생 V<sub>H</sub>H 도메인을 암호화하는 뉴클레오타이드의 발현에 의해서; (3) 자연 발생 V<sub>H</sub>H 도메인의 "인간화"에 의해서 또는 이러한 인간화된 V<sub>H</sub>H 도메인을 암호화하는 핵산의 발현에 의해서; (4) 임의의 동물 종으로부터, 예컨대, 포유동물 종, 예컨대, 인간으로부터의 자연 발생 VH 도메인의 "낙타화(camelization)"에 의해서, 또는 이러한 낙타화된 VH 도메인을 암호화하는 핵산의 발현에 의해서; (5) 당업계에 기재된 바와 같은 "도메인 항체" 또는 "Dab"의 "낙타화"에 의해서, 또는 이러한 낙타화된 VH 도메인을 암호화하는 핵산의 발현에 의해서; (6) 당업계에 공지된 단백질, 폴리펩타이드 또는 다른 아미노산 서열을 제조하기 위한 합성 또는 반-합성 기술에 의해서; (7) 당업계에 공지된 핵산 합성을 위한 기술을 사용하는 VHH를 암호화하는 핵산을 제조한 후, 이렇게 수득된 핵산을 발현함으로써; 및/또는 (8) 상기 중 하나 이상의 임의의 조합에 의해서 수득될 수 있다.

[0467] 실시형태에서, Clec9A 결합체는 인간 Clec9A에 대해 지향되는 자연 발생 중쇄 항체의 V<sub>H</sub>H 도메인에 상응하는 VHH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 V<sub>H</sub>H 서열은 일반적으로 낙타(Camelid)의 종을 Clec9A 분자로 적합하게 면역화시킴으로써(즉, Clec9A에 대해 지향되는 면역 반응 및/또는 중쇄 항체를 상승시키기 위하여), 낙타로부터 적합한 생물학적 샘플(예를 들어, 혈액 샘플, 또는 B-세포의 임의의 샘플)을 수득함으로써, 그리고 임의의 적합하게 공지된 기술을 사용하여, 샘플로부터 출발하여 Clec9A에 대해 지향되는 V<sub>H</sub>H 서열을 생성함으로써 생성되거나 수득될 수 있다. 일부 실시형태에서, Clec9A에 대한 자연 발생 V<sub>H</sub>H 도메인은 하기 라이브러리를 예를 들어, Clec9A 또는 이의 적어도 일부분, 단편, 항원성 결정인자 또는 에피토프를 당업계에 공지된 1종 이상의 스크리닝 기술을 사용하여 스크리닝함으로써, 낙타 V<sub>H</sub>H 서열의 미경험(naive) 라이브러리로부터 획득될 수 있다. 이러한 라이브러리는 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 W09937681, W00190190, W003025020 및 W003035694에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 미경험 V<sub>H</sub>H 라이브러리로부터 유래된 개선된 합성 또는 반-합성 라이브러리는, 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 W00043507에 기재된 바와 같은, 무작위 돌연변이생성 및/또는 CDR 서플링과 같은 기술에 의해 미경험 VHH 라이브러리로부터 획득된 V<sub>H</sub>H 라이브러리가 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, Clec9A에 대해 지향되는 V<sub>H</sub>H 서열을 획득하기 위한 또 다른 기술은 중쇄 항체를 발현할 수 있는(즉, Clec9A에 대해 지향되는 면역 반응 및/또는 중쇄 항체를 상승시키기 위하여) 트랜스제닉 포유동물을 적합하게 면역화시키고, 트랜스제닉 포유동물로부터의 적합한 생물학적 샘플(예를 들어, 혈액 샘플, 또는 B-세포의 임의의 샘플)을 획득하고, 이어서 임의의 적합하게 공지된 기술을 사용하여, 샘플로부터 출발하여 Clec9A에 대해 지향되는 V<sub>H</sub>H 서열을 생성시키는 것을 포함한다. 예를 들면, 이러한 목적을 위해서, 국제 특허 공개 W002085945 및 W004049794호(전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨)에 기재된 추가의 방법 및 기술 및 중쇄 항체-발현 마우스가 사용될 수 있다.

[0468] 실시형태에서, Clec9A 결합체는 즉, 자연 발생 V<sub>H</sub>H 서열의 아미노산 서열 내의(및 특히 프레임워크 서열 내의) 하나 이상의 아미노산 잔기를 인간으로부터의 종래의 4-쇄 항체로부터의 VH 도메인 내의 상응하는 위치(들)에서 발생하는 아미노산 잔기 중 하나 이상에 의해서 대체함으로써, "인간화된" VHH를 포함한다. 이는 당업계에 공지

된 인간화 기술을 사용하여 수행할 수 있다. 일부 실시형태에서, 가능한 인간화 치환 또는 인간화 치환의 조합은 당업계에 공지된 방법, 예를 들어, VHH의 서열과 자연 발생 인간 VH 도메인의 서열을 비교함으로써 측정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간화 치환은 생성된 인간화된 VHH가 여전히 유리한 기능적 특성을 보유하도록 선택된다. 일반적으로, 인간화의 결과로서, 본 발명의 VHH는 상응하는 자연 발생 V<sub>H</sub>H 도메인과 비교하여, 우호적인 특성, 예를 들어, 감소된 면역원성과 같은 유리한 특성을 여전히 보유하지만, 보다 "인간-유사성"이 될 수 있다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 인간화된 VHH는 당업계에 공지된 임의의 적합한 방식으로 획득될 수 있고, 따라서 출발 물질로서 자연 발생 V<sub>H</sub>H 도메인을 포함하는 폴리펩타이드를 사용하여 획득된 폴리펩타이드로 엄격하게 제한되지 않는다.

[0469] 실시형태에서, Clec9A 결합체는 즉, 종래의 4-쇄 항체로부터의 자연 발생 VH 도메인의 아미노산 서열 내의 하나 이상의 아미노산 잔기를 낙타의 중쇄 항체의 V<sub>H</sub>H 도메인 내의 상응하는 위치(들)에서 발생하는 하나 이상의 아미노산 잔기에 의해서 대체함으로써, "낙타화"된 VHH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 "낙타화" 치환은 VH-VL 계면을 형성하고/하거나 이에 존재하는 아미노산 위치, 및/또는 소위 낙타과 특징적 잔기(Camelidae hallmark residue)에 삽입된다(예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 국제 특허 공개 W09404678 참조). 일부 실시형태에서, 낙타화된 VHH를 생성하거나 설계하기 위한 출발 물질 또는 출발 점으로서 사용되는 VH 서열은 포유동물로부터의 VH 서열, 예를 들어, 인간의 VH 서열, 예를 들어, VH3 서열이다. 각종 실시형태에서, 낙타화된 VHH는 당업계에 공지된 임의의 적합한 방식(즉, 상기 (1) 내지 (8)에서 나타난 바와 같음)으로 획득될 수 있으므로 출발 물질로서 자연 발생 VH 도메인을 포함하는 폴리펩타이드를 사용하여 수득된 폴리펩타이드에 엄격하게 제한되지 않는다.

[0470] 각종 실시형태에서, "인간화" 또는 "낙타화" 둘 모두는 자연 발생 V<sub>H</sub>H 도메인 또는 VH 도메인 각각을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 제공한 후, 당업계에 공지된 방식으로 뉴클레오타이드 서열 내의 하나 이상의 코돈을 새로운 뉴클레오타이드 서열이 각각 인간화된" 또는 "낙타화된" VHH를 암호화하도록 하는 방식으로 변화시킴으로써 수행할 수 있다. 이어서 이러한 핵산은 당업계에 공지된 방식으로 발현되어, 본 발명의 목적한 VHH를 제공할 수 있다. 대안적으로, 자연 발생 V<sub>H</sub>H 도메인 또는 VH 도메인 각각의 아미노산 서열을 기반으로 하여, 본 발명의 목적하는 인간화된 또는 낙타화된 VHH의 아미노산 서열을 설계하고, 이어서 당업계의 펩타이드 합성을 위한 기술을 사용하여 새로(de novo) 합성할 수 있다. 또한, 자연 발생 V<sub>H</sub>H 도메인 또는 VH 도메인 각각의 아미노산 서열 또는 뉴클레오타이드 서열을 기반으로 하여, 목적하는 인간화된 또는 낙타된 VHH를 각각 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 설계하고, 이어서 당업계에 공지된 핵산 합성을 위한 기술을 사용하여 새로 합성할 수 있으며, 그 후 이렇게 수득된 핵산을 당업계에 공지된 방식으로 발현시켜, 본 발명의 목적한 VHH를 제공할 수 있다. 자연 발생 VH 서열 또는 V<sub>H</sub>H 서열로부터 출발하여, 본 발명의 VHH 및/또는 이를 암호화하는 핵산을 수득하기 위한 다른 적합한 방법 및 기술은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 하나 이상의 자연 발생 VH 서열(예를 들어, 하나 이상의 FR 서열 및/또는 CDR 서열), 하나 이상의 자연 발생 V<sub>H</sub>H 서열의 하나 이상의 부분(예를 들어, 하나 이상의 FR 서열 또는 CDR 서열) 및/또는 하나 이상의 합성 또는 반-합성 서열을 적합한 방식으로 조합함으로써 본 발명의 VHH 또는 이를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 또는 핵산을 제공할 수 있다.

[0471] 본 발명의 Clec9A 결합체를 생산하는 방법은 본 명세서에 기재되어 있다. 예를 들어, 본 발명의 키Clec9A 결합체는 암호화하는 DNA 서열은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 화학적으로 합성될 수 있다. 합성 DNA 서열을 예를 들어, 발현 제어 서열을 비롯한 다른 적절한 뉴클레오타이드 서열에 결합시킴으로써, 목적하는 Clec9A 결합체를 암호화하는 유전자 발현 작제물을 생산할 수 있다. 따라서, 각종 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 Clec9A 결합체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 단리된 핵산을 제공한다.

[0472] 본 발명의 Clec9A 결합체를 암호화하는 핵산은 발현 벡터 내로 혼입(결찰)될 수 있으며, 이는 형질주입, 형질전환, 또는 형질도입 기술을 통해 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 Clec9A 결합체를 암호화하는 핵산은 레트로바이러스 형질도입에 의해 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 예시적인 숙주 세포는 이. 콜라이(*E.coli*) 세포, 중국 햄스터 난소(Chinese hamster ovary: CHO) 세포, 인간 배아 신장 293(HEK 293) 세포, HeLa 세포, 새끼 햄스터 신장(BHK) 세포, 원숭이 신장 세포(COS), 인간 간세포 암종 세포(예를 들어, Hep G2), 및 골수종 세포이다. 형질전환된 숙주 세포는 숙주 세포가 본 발명의 Clec9A 결합체를 암호화하는 유전자를 발현하도록 하는 조건 하에서 성장될 수 있다. 따라서, 각종 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 Clec9A 결합체를 암호화하는 핵산을 포함하는 발현 벡터를 제공한다. 각종 실시형태에서, 본 발명은 이러한 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 추가로 제공한다.

- [0473] 구체적 발현 및 정제 조건은 사용된 발현 시스템에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 유전자가 이. 콜라이 내에서 발현되는 경우, 이는 먼저 적합한 박테리아 프로모터로부터 하류에 가공된 유전자, 예컨대, Trp 또는 Tac, 및 원핵 세포 신호 서열을 위치시킴으로써 발현 벡터 내로 클로닝된다. 다른 예에서, 가공된 유전자가 진핵 숙주 세포, 예컨대, CHO 세포 내에서 발현되는 경우, 이것은 먼저 예를 들어, 적합한 진핵세포 프로모터, 분비 신호, 인핸서 및 다양한 인트론을 함유하는 발현 벡터 내로 삽입된다. 유전자 작제물은 형질주입, 형질전환, 또는 형질도입 기술을 사용하여 숙주 세포 내로 도입될 수 있다.
- [0474] 본 발명의 Clec9A 결합제는 단백질의 발현을 허용하는 조건 하에서 Clec9A 결합제를 암호화하는 발현 벡터가 형질주입된 숙주 세포를 성장시킴으로써 생산될 수 있다. 발현 후, 단백질은 당업계에 널리 공지된 기술, 예를 들어, 친화도 태그, 예를 들어, 글루타티온-S-트랜스퍼라제(GST) 및 히스티딘 태그를 사용하거나 크로마토그래피에 의해 수거하고 정제될 수 있다. 실시형태에서, Clec9A 결합제는 His 태그를 포함한다. 실시형태에서, Clec9A 결합제는 His 태그 및 His 태그의 절단을 허용하기 위한 단백질분해 부위를 포함한다.
- [0475] 따라서, 각종 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 Clec9A 결합제를 암호화하는 핵산을 제공한다. 각종 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 Clec9A 결합제를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다.
- [0476] 각종 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제 또는 이를 포함하는 키메라 단백질은 생체내, 예를 들어, 환자에서 발현될 수 있다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제 또는 이를 포함하는 키메라 단백질은 본 발명의 Clec9A 결합제 또는 이를 포함하는 키메라 단백질을 암호화하는 핵산의 형태로 투여될 수 있다. 각종 실시형태에서, 핵산은 DNA 또는 RNA이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제 또는 이를 포함하는 키메라 단백질은 변형된 mRNA, 1종 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 mRNA에 의해서 암호화된다. 일부 실시형태에서, 변형된 mRNA는 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 8,278,036에서 발견되는 하나 이상의 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형된 mRNA는 m5C, m5U, m6A, s2U,  $\psi$  및 2'-O-메틸-U 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 본 키메라 단백질 중 하나 이상을 암호화하는 변형된 mRNA를 투여하는 것에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 포함하는 유전자 요법 벡터에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 이를 포함하는 유전자 요법 방법에 관한 것이다. 각종 실시형태에서, 핵산은 종양용해성 바이러스(oncolytic virus), 예를 들어, 아데노바이러스, 레오바이러스, 홍역, 단순 포진, 뉴캐슬병 바이러스(Newcastle disease virus) 또는 박시니아(Vaccinia)의 형태이다.
- [0477] 약제학적으로 허용 가능한 염 및 부형제
- [0478] 본 명세서에 기재된 Clec9A 결합제(및/또는 임의의 다른 치료제)는 충분히 염기성인 작용기를 보유할 수 있으며, 이것은 무기산 또는 유기산, 또는 카복실기와 반응할 수 있고, 이것 무기 또는 유기 염기와 반응하여, 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 산 부가 염은 당업계에 널리 공지된 바와 같은, 약제학적으로 허용 가능한 산으로부터 형성된다. 이러한 염은 예를 들어, 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[*Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977)] 및 *The Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use*. P. H. Stahl and C. G. Wermuth (eds.), Verlag, Zurich (Switzerland) 2002]에 열거된 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0479] 약제학적으로 허용 가능한 염은 비-제한적 예로서, 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 나이트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르테이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말레이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 폼에이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 캄포르설포네이트, 파모에이트, 페닐아세테이트, 트라이플루오로아세테이트, 아크릴레이트, 클로로벤조에이트, 다이나이트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, o-아세톡시벤조에이트, 나프탈렌-2-벤조에이트, 아이소부티레이트, 페닐부티레이트,  $\alpha$ -하이드록시부티레이트, 부탄-1,4-다이카복실레이트, 헥신-1,4-다이카복실레이트, 카프레이트, 카프릴레이트, 신나메이트, 글리콜레이트, 헵타노에이트, 히푸레이트, 말레이트, 하이드록시말레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 니코티네이트, 프탈레이트, 테라프탈레이트, 프로피올레이트, 프로피오네이트, 페닐프로피오네이트, 세바케이트, 수베레이트, p-브로모벤젠설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 에틸설포네이트, 2-하이드록시에틸설포네이트, 메틸설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 나프탈렌-1,5-설포네이트, 자일렌설포네이트, 및 타르타레이트 염을 포함한다.
- [0480] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 또한 산성 작용기, 예를 들어, 카복실산 작용기, 및 염기를 갖는 본 발

명의 화합물의 염을 지칭한다. 적합한 염기는 알칼리 금속, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 및 리튬의 수산화물; 알칼리 토금속, 예를 들어, 칼슘 및 마그네슘의 수산화물; 다른 금속, 예를 들어, 알루미늄 및 아연의 수산화물; 암모니아, 및 유기 아민, 예를 들어, 치환되지 않거나 하이드록시-치환된 모노-, 다이-, 또는 트라이-알킬아민, 다이사이클로헥실아민; 트라이부틸 아민; 피리딘; N-메틸, N-에틸아민; 다이에틸아민; 트리에틸아민; 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-OH-저급 알킬아민), 예를 들어, 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민, 2-하이드록시-3차-부틸아민, 또는 트리스-(하이드록시메틸)메틸아민, N,N-다이-저급 알킬-N-(하이드록실-저급 알킬)-아민, 예를 들어, N,N-다이메틸-N-(2-하이드록시에틸)아민 또는 트라이-(2-하이드록시에틸)아민; N-메틸-D-글루카민; 및 아미노산, 예를 들어, 아르기닌, 라이신 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0481] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태이다.

[0482] 약제학적 조성물 및 제형

[0483] 각종 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 Clec9A 결합제(및/또는 임의의 다른 치료제) 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 Clec9A 결합제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 임의의 다른 치료제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 추가 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 Clec9A 결합제 및 본 명세서에 기재된 임의의 다른 치료제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 임의의 약제학적 조성물은 대상체에게 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물의 성분으로서 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 적합한 양의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 선택적으로 포함하여 적절한 투여용 형태를 제공할 수 있다.

[0484] 각종 실시형태에서, 약제학적 부형제는 액체, 예를 들어, 물 및 석유, 동물, 식물성, 또는 합성 기원의 것을 포함하는 오일, 예를 들어, 땅콩 오일, 대두 오일, 광유, 참기름 등일 수 있다. 약제학적 부형제는 예를 들면, 염수, 아카시아 검, 젤라틴, 전분 페이스트, 활석, 케라틴, 콜로이드성 실리카, 우레아 등일 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 증점제, 윤활제, 및 착색제를 사용할 수 있다. 일 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 대상체에게 투여되는 경우 멸균성이다. 물은 본 명세서에 기재된 임의의 작용제가 정맥내 투여되는 경우 유용한 부형제이다. 염수 용액 및 수성 텍스트로스와 및 글리세롤 용액은 또한 구체적으로 주사 가능한 용액을 위한 액체 부형제로서 사용될 수 있다. 적합한 약제학적 부형제는 또한 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 곡물, 백악, 실리카겔, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 염화나트륨, 건조 탈지 우유, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 본 명세서에 기재된 임의의 작용제는 경우에 따라, 또한 소량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 포함할 수 있다. 적합한 약제학적 부형제의 다른 예는 본 명세서에 참조에 의해 포함된 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro eds., 19th ed. 1995)]에 기재되어 있다.

[0485] 본 발명은 다양한 제형으로 기재된 약제학적 조성물(및/또는 추가의 치료제)를 포함한다. 본 명세서에 기재된 임의의 본 발명의 약제학적 조성물(및/또는 추가의 치료제)는 용액, 현탁제, 에멀션, 점적액, 정제, 환제, 펠렛, 캡슐, 액체를 함유하는 캡슐, 젤라틴 캡슐, 분말, 지속-방출성 제형, 좌제, 에멀션, 에어로졸, 스프레이, 현탁제, 동결건조된 분말, 동결된 현탁제, 건조된 분말의 형태, 또는 사용에 적합한 임의의 다른 형태를 취할 수 있다. 일 실시형태에서, 조성물은 캡슐의 형태로 존재한다. 또 다른 실시형태에서, 조성물은 정제의 형태로 존재한다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 연질-겔 캡슐 형태로 제형화된다. 추가의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 젤라틴 캡슐의 형태로 제형화된다. 추가의 또 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 액체로서 제형화된다.

[0486] 필요한 경우, 본 발명의 약제학적 조성물(및/또는 추가의 작용제)은 또한 가용화제를 포함할 수 있다. 또한, 작용제는 당업계에 공지된 적합한 비히클 또는 전달 장치로 전달될 수 있다. 본 명세서에 요약한 병용 요법은 단일 전달 비히클 또는 전달 장치로 동시-전달될 수 있다.

[0487] 본 발명의 본 발명의 약제학적 조성물(및/또는 추가의 작용제)을 포함하는 제형은 편리하게는 단위 투여형으로 존재할 수 있고, 약학 분야에 널리 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 이러한 방법은 일반적으로 치료제를 하나 이상의 보조 성분을 구성하는, 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 전형적으로, 제형은 치료제를 액체 담체, 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 함께 균일하게 그리고 친밀하게 회합시키고, 이어서 필요할 경우 생성물을 목적하는 제형의 투여형으로 성형(예를 들어, 습식 또는 건식 과립화, 분말 블렌드 등, 그 후 당업계에 공지된 통상의 방법을 사용한 타정)함으로써 제조한다.



- [0488] 각종 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 임의의 약제학적 조성물(및/또는 추가의 작용제)는 본 명세서에 기재된 투여 방식을 위해 조정된 조성물로서 일상적인 과정에 따라 제형화된다.
- [0489] 투여 경로는 예를 들어, 경구, 피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외, 설하, 비강내, 뇌내, 질내, 경피, 직장, 흡입에 의해, 또는 국소를 포함한다. 투여는 국지적 또는 전신일 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여는 경구로 수행한다. 또 다른 실시형태에서, 투여는 비경구 주사에 의해서 진행된다. 투여 방식은 의사의 판단에 남겨질 수 있으며, 부분적으로 의학적 병태의 부위에 좌우된다. 대부분의 경우에서, 투여는 본 명세서에 기재된 임의의 작용제의 혈류 내로의 방출을 야기한다.
- [0490] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 Clec9A 결합제는 경구 투여용으로 조정된 조성물로서 일상적인 절차에 따라 제형화된다. 경구 전달용 조성물은 정제, 로젠지, 수성 또는 오일성 현탁제, 과립, 분말, 에멀션, 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르(elixir)의 형태일 수 있다. 경구 투여된 조성물은 1종 이상의 작용제, 예를 들어, 감미제, 예를 들면, 프룩토스, 아스파탐 또는 사카린; 풍미제, 예를 들어, 페퍼민트, 윈터그린의 오일, 또는 체리; 착색제; 및 보존제를 포함함으로써, 약제학적으로 기호성이 있는 제제를 제공할 수 있다. 더욱이, 정제형 또는 환제형에 서, 조성물은 위장관내에서 분해 및 흡수를 지연시키기 위해 코팅됨으로써 연장된 기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공할 수 있다. 본 명세서에 기재된 삼투압적으로 활성으로 구동되는 임의의 Clec9A 결합제 주변의 선택적으로 투과성인 막은 또한 경구 투여된 조성물에 적합하다. 이러한 후자의 플랫폼에서, 캡슐 주변 환경으로부터의 유체는 구동 화합물에 의해 흡수되고, 이러한 구동 화합물은 팽윤되어 작용제 또는 작용제 조성물을 구멍을 통해 전이시킨다. 이러한 전달 플랫폼은 즉시 방출형 제형의 스파이킹된 프로파일(spiked profile)과는 대조적인 것으로서 필수적으로 0차수의 전달 프로파일을 제공할 수 있다. 시간-지연된 물질, 예를 들어, 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리세롤 스테아레이트가 또한 유용할 수 있다. 경구 조성물은 표준 부형제, 예컨대, 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산 마그네슘, 나트륨 사카린, 셀룰로스, 및 탄산마그네슘을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 부형제는 약제학적 등급이다. 활성 화합물에 더하여, 현탁제는 현탁화제, 예컨대, 에톡실화된 아이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 솔비탄 에스터, 미세결정성 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가, 트라가칸트 등 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0491] 비경구 투여(예를 들어, 정맥내, 근육내, 복강내, 피하 및 동맥내 주사 및 주입)용으로 적합한 투여형은 예를 들어, 용액, 현탁제, 분산제, 에멀션 등을 포함한다. 이들은 또한 멸균 고체 조성물(예를 들어, 동결건조된 조성물)의 형태로 제조될 수 있으며, 이는 사용 직전에 멸균 주사 가능한 매질 속에 용해되거나 현탁될 수 있다. 이들은 예를 들어, 당업계에 공지된 현탁화제 또는 분산제를 포함할 수 있다. 비경구 투여용으로 적합한 제형 성분은 멸균 희석제, 예를 들어, 주사용수, 멸균 용액, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아, 예를 들어, 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산 또는 아황산나트륨; 킬레이트제, 예를 들어, EDTA; 완충제, 예를 들어, 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트; 및 강직성 조절용 작용제, 예를 들어, 염화나트륨 또는 텍스트로스를 포함한다.
- [0492] 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리학적 염수, 정균수(bacteriostatic water), Cremophor ELTM(바스프사(BASF), 미국 뉴저지주 파르시파나 소재) 또는 인산염 완충 염수(PBS)를 포함한다. 담체는 제조 및 저장 조건 하에서 안정할 수 있으며, 미생물에 대해 보존되어야 한다. 담체는 용매 또는 예를 들어, 물, 에탄올, 글리콜(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜) 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 분산 매질일 수 있다.
- [0493] 본 명세서에 제공된 조성물은 단독으로 또는 다른 적합한 성분과 함께, 흡입을 통해 투여될 에어로졸 제형(즉, "네블라이징되는")으로 제조될 수 있다. 에어로졸 제형은 가압된 허용 가능한 추진제, 예를 들어, 다이클로로다이플루오로메탄, 프로판, 질소 등 중에 위치할 수 있다.
- [0494] 본 명세서에 기재된 임의의 본 발명의 약제학적 조성물(및/또는 추가의 작용제)는 제어-방출 또는 지연-방출 수단에 의해 또는 당업자에게 널리 알려진 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 예는 미국 특허 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 및 5,733,556에 기술된 것을 포함하지만 이들로 제한되지 않으며, 이들 각각은 이의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된다. 이러한 투여형은 예를 들어, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드로프로필메틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 다른 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 막, 삼투압 시스템, 다층 코팅, 미세입자, 리포솜, 미세구, 또는 이들의 조합을 사용하여 1종 이상의 활성 성분의 제어된- 또는 지속된-방출을 제공함으로써 다양한 비율로 목적한 방출 프로파일을 제공하는데 유용할 수 있다. 당업자에게 공지된 적합한 제어된- 또는 지속된-방출 제형, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 것은 본 명세서에 기재된 작용제의 활성 성분과 함

게 사용하기 위해 용이하게 선택될 수 있다. 따라서, 본 발명은 경구 투여용으로 적합한 단일 단위 투여형, 예를 들어, 비제한적으로, 정제, 캡슐, 겔캡(gelcap), 및 제어된- 또는 지속된-방출을 위해 채택된 카플렛(caplet)을 제공한다.

- [0495] 활성 성분의 제어된- 또는 지속된 방출은 다양한 조건, 예를 들어, 그러나 이에 제한되지 않는 pH에서의 변화, 온도에 있어서의 변화, 적절한 과장의 광에 의한 자극, 효소의 농도 또는 이용성, 물의 농도 또는 이용가능성, 또는 다른 생리학적 조건 또는 화합물에 의해 자극될 수 있다.
- [0496] 또 다른 실시형태에서, 제어된-방출 시스템은 치료될 표적 영역에 근접하게 위치시킴으로써, 전신 용량의 분획(fraction) 만을 필요로 할 수 있다(예를 들어, 문헌[Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)] 참고). 문헌[Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533]의 검토에서 논의된 다른 제어된-방출 시스템을 사용할 수 있다.
- [0497] 약제학적 제형은 바람직하게는 멸균성이다. 멸균은 예를 들어, 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 달성할 수 있다. 조성물이 동결건조되는 경우, 필터 멸균화를 동결건조 및 재구성 전 또는 후에 수행할 수 있다.
- [0498] 투여 및 투여량
- [0499] 본 발명에 따라 투여될 본 발명에 기재된 Clec9A 결합제 및/또는 임의의 치료제의 급성 용량은 특정 투여형 및 투여 방식에 따라 달라질 것임을 인지할 것이다. Clec9A 결합제의 작용을 변형시킬 수 있는 많은 인자(예를 들어, 체중, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배출 속도, 대상체의 상태, 약물 조합, 유전적 성형 및 반응 민감성)이 당업자에 의해 고려될 수 있다. 투여는 연속적으로 또는 하나 이상의 별개의 용량으로 최대 허용된 용량 내에서 수행될 수 있다. 제공된 세트의 상태에 대한 최적의 투여 속도는 통상의 투여량 투여 시험을 사용하여 당업자에 의해 확인될 수 있다.
- [0500] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 Clec9A 결합제 및/또는 임의의 치료제의 적합한 투여량은 약 0.01mg/kg 내지 약 10g/대상체의 체중 kg, 약 0.01mg/kg 내지 약 1g/대상체의 체중 kg, 약 0.01mg/kg 내지 약 100mg/대상체의 체중 kg, 약 0.01mg/kg 내지 약 10mg/대상체의 체중 kg, 예를 들어, 약 0.01mg/kg, 약 0.02mg/kg, 약 0.03mg/kg, 약 0.04mg/kg, 약 0.05mg/kg, 약 0.06mg/kg, 약 0.07mg/kg, 약 0.08mg/kg, 약 0.09mg/kg, 약 0.1mg/kg, 약 0.2mg/kg, 약 0.3mg/kg, 약 0.4mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.6mg/kg, 약 0.7mg/kg, 약 0.8mg/kg, 약 0.9mg/kg, 약 1mg/kg, 약 1.1mg/kg, 약 1.2mg/kg, 약 1.3mg/kg, 약 1.4mg/kg, 약 1.5mg/kg, 약 1.6mg/kg, 약 1.7mg/kg, 약 1.8mg/kg, 약 1.9mg/kg, 약 2mg/kg, 약 3mg/kg, 약 4mg/kg, 약 5mg/kg, 약 6mg/kg, 약 7mg/kg, 약 8mg/kg, 약 9mg/kg, 약 10mg/체중 kg, 약 100mg/체중 kg, 약 1g/체중 kg, 약 10g/체중 kg(이들 사이의 임의의 값 및 범위 포함)의 범위이다.
- [0501] 본 명세서에 기재된 Clec9A 결합제 및/또는 임의의 치료제의 개별 용량은 예를 들어, 단위 투여형당 약 0.01mg 내지 약 100g, 약 0.01mg 내지 약 75g, 약 0.01mg 내지 약 50g, 약 0.01mg 내지 약 25g, 약 0.01mg 내지 약 10g, 약 0.01mg 내지 약 7.5g, 약 0.01mg 내지 약 5g, 약 0.01mg 내지 약 2.5g, 약 0.01mg 내지 약 1g, 약 0.01mg 내지 약 100mg, 약 0.1mg 내지 약 100mg, 약 0.1mg 내지 약 90mg, 약 0.1mg 내지 약 80mg, 약 0.1mg 내지 약 70mg, 약 0.1mg 내지 약 60mg, 약 0.1mg 내지 약 50mg, 약 0.1mg 내지 약 40mg의 활성 성분, 약 0.1mg 내지 약 30mg, 약 0.1mg 내지 약 20mg, 약 0.1mg 내지 약 10mg, 약 0.1mg 내지 약 5mg, 약 0.1mg 내지 약 3mg, 약 0.1mg 내지 약 1mg, 또는 단위 투여형당 약 5mg 내지 약 80mg을 함유하는 단위 투여형으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 단위 투여형은 약 0.01mg, 약 0.02mg, 약 0.03mg, 약 0.04mg, 약 0.05mg, 약 0.06mg, 약 0.07mg, 약 0.08mg, 약 0.09mg, 약 0.1mg, 약 0.2mg, 약 0.3mg, 약 0.4mg, 약 0.5mg, 약 0.6mg, 약 0.7mg, 약 0.8mg, 약 0.9mg, 약 1mg, 약 2mg, 약 3mg, 약 4mg, 약 5mg, 약 6mg, 약 7mg, 약 8mg, 약 9mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 200mg, 약 500mg, 약 1g, 약 2.5g, 약 5g, 약 10g, 약 25g, 약 50g, 약 75g, 약 100g(이들 사이의 임의의 값 및 범위 포함)일 수 있다.
- [0502] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 Clec9A 결합제 및/또는 치료제는 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 100g, 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 75g, 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 50g, 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 25g, 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 10g, 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 7.5g, 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 5g, 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 2.5g, 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 1g, 일 단위로 약 0.01mg 내지 약 100mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 100mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 95mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 90mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 85mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 80mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 75mg, 일 단위로 약 0.1mg 내

지 약 70mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 65mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 60mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 55mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 50mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 45mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 40mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 35mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 30mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 25mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 20mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 15mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 10mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 5mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 3mg, 일 단위로 약 0.1mg 내지 약 1mg, 또는 일 단위로 약 5mg 내지 약 80mg의 양으로 투여된다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합제는 약 0.01mg, 약 0.02mg, 약 0.03mg, 약 0.04mg, 약 0.05mg, 약 0.06mg, 약 0.07mg, 약 0.08mg, 약 0.09mg, 약 0.1mg, 약 0.2mg, 약 0.3mg, 약 0.4mg, 약 0.5mg, 약 0.6mg, 약 0.7mg, 약 0.8mg, 약 0.9mg, 약 1mg, 약 2mg, 약 3mg, 약 4mg, 약 5mg, 약 6mg, 약 7mg, 약 8mg, 약 9mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg, 약 200mg, 약 500mg, 약 1g, 약 2.5g, 약 5g, 약 7.5g, 약 10g, 약 25g, 약 50g, 약 75g, 약 100g(이들 사이의 임의의 값 및 범위 포함)일 단위 용량으로 투여된다.

[0503] 본 발명의 특정 실시형태에 따라서, 본 명세서에 기재된 Clec9A 결합제 및/또는 치료제를 포함하는 약제학적 조성물은 예를 들어, 1일 1회 초과(예를 들어, 매일 약 2회, 약 3회, 약 4회, 약 5회, 약 6회, 약 7회, 약 8회, 약 9회, 또는 약 10회), 1일당 약 1회, 약 격일당, 약 3일마다, 주당 약 1회, 2주당 약 1회, 매달마다 약 1회, 2개월마다 약 1회, 3개월마다 약 1회, 6개월마다 약 1회, 또는 매년 약 1회 투여될 수 있다.

[0504] 비용 요법 및 추가 치료제

[0505] 각종 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 추가의 치료제(들)과 함께 공동 투여된다. 공동 투여는 동시 또는 순차적일 수 있다.

[0506] 일 실시형태에서, 본 발명의 추가의 치료제 및 Clec9A 결합제는 대상체에게 동시에 투여된다. 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 "동시에"는 추가의 치료제 및 Clec9A 결합제가 약 60분 이하, 예를 들어, 약 30분 이하, 약 20분 이하, 약 10분 이하, 약 5분 이하, 또는 약 1분 이하의 시간 분리로 투여됨을 의미한다. 추가 치료제 및 Clec9A 결합제의 투여는 단일 제형(예를 들어, 추가 치료제 및 Clec9A 결합제를 포함하는 제형) 또는 별개의 제형(예를 들어, 추가 치료제를 포함하는 제1 제형 및 Clec9A 결합제를 포함하는 제2 제형)의 동시 투여에 의해 이루어질 수 있다.

[0507] 동시-투여는 치료제의 투여 시간이 추가 치료제 및 Clec9A 결합제의 약리학적 활성도가 시간내에 오버랩됨으로써 조합된 치료 효과를 발휘하는 경우에는, 치료제가 동시에 투여될 필요가 없다. 예를 들어, 추가 치료제 및 Clec9A 결합제는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "순차적으로"는 추가 치료제 및 Clec9A 결합제가 약 60분 이상의 시간 분리로 투여됨을 의미한다. 예를 들어, 추가 치료제와 Clec9A 결합제의 순차적 투여 사이의 시간은 약 60분 이상, 약 2시간 이상, 약 5시간 이상, 약 10시간 이상, 약 1일 이상, 약 2일 이상, 약 3일 이상, 약 1주 이상의 이격, 약 2주 이상의 이격, 또는 약 1개월 이상 이격될 수 있다. 최적의 투여 시간은 대사를, 배출, 및/또는 투여되는 추가 치료제 및 Clec9A 결합제의 약동학적 활성도에 의존할 것이다. 추가 치료제 또는 Clec9A 결합제 세포를 먼저 투여할 수 있다.

[0508] 동시-투여는 또한 치료제가 동일한 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 필요는 없다. 오히려, 이러한 치료제는 임의의 적절한 경로, 예를 들어, 비경구로 또는 비-경구로 투여될 수 있다.

[0509] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 Clec9A 결합제는 또 다른 치료제와 동시-투여되는 경우 상승적으로 작용한다. 이러한 실시형태에서, Clec9A 결합제 및 추가 치료제는 작용제가 단독요법의 맥락에서 사용되는 경우 사용된 용량보다 더 낮은 용량으로 투여될 수 있다.

[0510] 일부 실시형태에서, 본 발명은 추가 치료제로서 화학치료제에 관한 것이다. 예를 들어, 비제한적으로, 본 발명의 Clec9A 결합제 및 화학치료제의 이러한 조합은 본 명세서의 어딘가에 기술된 바와 같이, 암의 치료에 있어서의 용도가 발견된다. 화학치료제의 예는 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: 알킬화제, 예컨대, 티오테라피 및 시토크산(CYTOXAN) 사이클로포스파마이드; 알킬 설포네이트, 예컨대, 부설판, 임프로셀판 및 피로셀판; 아지리딘, 예컨대, 벤조도파, 카보퀴온, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민, 예컨대, 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포르아마이드, 트라이에틸렌티오포스포르아마이드 및 트리메틸올로멜라민; 아세토게닌(예를 들어, 불라타신 및 불라타시논); 캅토테신(합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리 스타틴; CC-1065(이의 아조젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토포신(예를 들어, 크립토포신 1 및 크립토포신 8); 돌라스타틴; 두오카르마이신(합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘

레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스폰기스타틴; 질소 머스타드, 예컨대, 클로람부실, 클로마프진, 클로로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노뱌비진, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라실 머스타드; 나이트로소유레아, 예컨대, 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라니무스틴; 항생제, 예컨대, 에네디인 항생제(예를 들어, 칼리체아미신, 특히 칼리체아미신감말 및 칼리체아미신 오메갈(예를 들어, 문헌 [Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994) 참고]; 다이네미신, 예를 들어, 다이네미신 A; 비포스포네이트, 예를 들어, 클로드로네이트; 에스퍼라미신; 뿐만 아니라 에오키르지노스타틴 발색단 및 관련 크로모단백질 에네디인 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비진, 카미노마이신, 카르지노필린, 클로로마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르루이신, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN) 독소루비신(몰폴리노-독소루비신, 사이아노몰폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 테옥시 독소루비신 포함), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예를 들어, 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사산물, 예컨대, 메토틱렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체, 예를 들어, 데놈테린, 메토틱렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 푸린 유사체, 예를 들어, 플루다라빈, 6-머캅토프린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예를 들어, 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 다이테옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로젠, 예를 들어, 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오 스타탄, 테스톨락톤; 항-아드레날, 예를 들어, 미노글루테스이미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충제, 예컨대, 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐루라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 테메콜신; 디아지쿠온; 엘포르미틴; 엘리프티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 마이탄시노이드, 예컨대, 마이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; PSK 다당류 복합체(JHS 내추럴 프러덕츠사(JHS Natural Products), 미국 오레곤주 유젠 소재); 라족산; 리족산; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리초테센(예를 들어, T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미탈락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어, TAXOL 파클리탁셀(브리스톨 마이어스 스쿼 온콜로지사(Bristol-Myers Squibb Oncology), 뉴저지주 프린스턴 소재), ABRAXANE 크레모포-무함유, 파클리탁셀의 알부민-가공된 나노입자 제형(아메리칸 파마슈티컬 파트너스사(American Pharmaceutical Partners), 미국 샤움버그 111. 소재), 및 TAXOTERE 독세탁셀(롱 프랑 로러사(Rhone-Poulenc Rorer), 프랑스 안토니 소재); 클로란부실(chloranbucil); GEMZAR 겐시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토프린; 메토틱렉세이트; 백금 유사체, 예를 들어, 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포사이드(VP-16); 이포스파미드; 미톡산 트론; 빈크리스틴; NAVELBINE. 비노렐빈; 노반트론; 테니포사이드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 크셀로다; 이반드로네이트; 이리노테칸(Camptosar, CPT-11)(이리노테칸과 5-FU 및 류코보린의 치료 요법 포함); 토포이소머라제 저해제 RFS 2000; 다이플루오로메틸오르니틴(DMFO); 레티노이드, 예컨대, 레티노산; 카페시타빈; 콤프레타스타틴; 류코보린(LV); 옥살리플라틴 치료 요법(FOLFOX)을 포함하는 옥살리플라틴; 라파티닙(Tykerb); PKC- $\alpha$ 의 저해제, Raf, H-Ras, EGFR(예를 들어, 세포 증식을 감소시키는 에를로티닙(Tarceva)) 및 VEGF-A) 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체. 또한, 치료 방법은 방사선의 사용을 추가로 포함할 수 있다. 또한, 치료 방법은 추가로 광역학 요법의 사용을 추가로 포함할 수 있다.

[0511] 따라서, 일부 실시형태에서, 본 발명은 Clec9A 결합제 및 화학치료제를 사용하는 병용 요법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 화학치료제로 치료 중인 환자에게 Clec9A 결합제를 투여하는 것에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 화학치료제는 DNA-인터칼레이팅제(intercalating agent), 예컨대, 비제한적으로, 독소루비신, 시스플라틴, 다우노루비신 및 에피루비신이다. 실시형태에서, DNA-인터칼레이팅제는 독소루비신이다.

[0512] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 결합제는 독소루비신과 공동 투여되는 경우 상승적으로 작용한다. 예시적인 실시형태에서, Clec9A 결합제는 종양 또는 암을 치료에 사용하기 위해서 독소루비신과 공동 투여되는 경우 상승작용적으로 작용한다. 예를 들어, Clec9A 결합제와 독소루비신의 공동 투여는 종양 또는 암을 감소 또는 제거하거나 종양 또는 암의 성장 및/또는 진행 및/또는 전이를 둔화시키도록 상승작용적으로 작용한다. 예시적인 실시형태에서, Clec9A 결합제와 독소루비신의 조합물은 단독요법의 맥락에서 단독으로 사용되는 작용제와 비교하는 경우 개선된 안전성 프로파일을 나타낼 수 있다. 예시적인 실시형태에서, Clec9A 결합제 및 독소루비신은 작용제



가 단독요법의 맥락에서 사용되는 경우 사용된 용량보다 더 낮은 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제는 돌연변이된 인터페론, 예컨대, 돌연변이된 IFN $\alpha$ 를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 돌연변이된 IFN $\alpha$ 는 서열번호 337 또는 서열번호 338을 참고하여 148, 149 및 153번 위치에서 하나 이상의 돌연변이, 예컨대, 치환 M148A, R149A 및 L153A를 포함한다.

[0513] 일부 실시형태에서, 본 발명은 1종 이상의 면역-조절제, 예를 들어, 비제한적으로, 면역 면역관문을 조절하는 작용제와의 병용 요법에 관한 것이다. 각종 실시형태에서, 면역-조절제는 PD-1, PD-L1 및 PD-L2 중 1종 이상을 표적으로 한다. 각종 실시형태에서, 면역-조절제는 PD-1 저해제이다. 각종 실시형태에서, 면역-조절제는 PD-1, PD-L1 및 PD-L2 중 1종 이상에 대해서 특이적인 항체이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 면역-조절제는 항체, 예컨대, 비제한적으로, 니볼루맵(ONO-4538/BMS-936558, MDX1106, OPDIVO, 브리스톨 마이어스 스쿼스), 펌브롤리주맵(KEYTRUDA, 머크사), 피달리주맵(CT-011, 큐어 테크사), MK-3475(머크사), BMS 936559(브리스톨 마이어스 스쿼스), MPDL3280A(로슈사)이다. 일부 실시형태에서, 면역-조절제는 CD137 또는 CD137L 중 1종 이상을 표적으로 한다. 각종 실시형태에서, 면역-조절제는 CD137 또는 CD137L에 대해서 특이적인 항체이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 면역-조절제는 항체, 예를 들어, 비제한적으로, 우렐루맵(BMS-663513 및 항-4-1BB 항체로 공지됨)이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 키메라 단백질은 고품 종양 및/또는 B-세포 비-호지킨 림프종 및/또는 두경부암 및/또는 다발성 골수종의 치료용 우렐루맵(선택적으로 니볼루맵, 리틸루맵, 및 우렐루맵 중 1종 이상과 함께)과 조합된다. 일부 실시형태에서, 면역-조절제는 CTLA-4, AP2M1, CD80, CD86, SHP-2, 및 PPP2R5A 중 하나 이상을 표적화하는 작용제이다. 각종 실시형태에서, 면역-조절제는 CTLA-4, AP2M1, CD80, CD86, SHP-2, 및 PPP2R5A 중의 하나 이상에 대해 특이적인 항체이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 면역-조절제는 항체, 예를 들어, 비제한적 방식으로, 이필리무맵(MDX-010, MDX-101, Yervoy, BMS) 및/또는 트레멜리무맵(화이자사(Pfizer))이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 키메라 단백질은 흑색종, 전립선암, 및 폐암 중 하나 이상의 치료용 이필리무맵(선택적으로 바비투시맵)과 조합된다. 각종 실시형태에서, 면역-조절제는 CD20을 표적화한다. 각종 실시형태에서, 면역-조절제는 항체 특이적인 CD20이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 면역-조절제는 항체, 예를 들어, 비제한적 방식으로, 오파투무맵(GENMAB), 오비누투주맵(GAZYVA), AME-133v(APPLIED MOLECULAR EVOLUTION), 오크렐리주맵(GENENTECH), TRU-015(TRUBION/EMERGENT), 벨투주맵(IMMU-106)이다.

[0514] 일부 실시형태에서, 본 발명은 Clec9A 결합제와 면역관문 저해제를 사용하는 병용 요법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 면역관문 저해제로 치료 중인 환자에게 Clec9A 결합제를 투여하는 것에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 면역관문 저해제는 PD-1, PD-L1, PD-L2 및 CTLA-4(본 명세서에 기재된 항-PD-1, 항-PD-L1, 항-PD-L2 및 항-CTLA-4 작용제 중 임의의 것) 중 하나 이상을 표적으로 하는 작용제이다. 일부 실시형태에서, 면역관문 저해제는 니볼루맵(ONO-4538/BMS-936558, MDX1106, OPDIVO, 브리스톨 마이어스 스쿼스), 펌브롤리주맵(KEYTRUDA, 머크사), 피달리주맵(CT-011, 큐어 테크사), MK-3475(머크사), BMS 936559(브리스톨 마이어스 스쿼스), MPDL3280A(로슈사), 이필리무맵(MDX-010, MDX-101, Yervoy, BMS) 및 트레멜리무맵(화이자사) 중 하나 이상이다. 실시형태에서, 면역관문 저해제는 PD-L1에 대한 항체이다.

[0515] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 결합제는 항-PD-L1 항체와 공동 투여되는 경우 상승적으로 작용한다. 예시적인 실시형태에서, Clec9A 결합제는 종양 또는 암을 치료에 사용하기 위해서 항-PD-L1 항체와 공동 투여되는 경우 상승작용적으로 작용한다. 예를 들어, Clec9A 결합제와 항-PD-L1 항체의 공동 투여는 종양 또는 암을 감소 또는 제거하거나 종양 또는 암의 성장 및/또는 진행 및/또는 전이를 둔화시키도록 상승작용적으로 작용한다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제와 항-PD-L1 항체의 조합물은 단독요법의 맥락에서 단독으로 사용되는 작용제와 비교하는 경우 개선된 안전성 프로파일을 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제 및 항-PD-L1 항체는 작용제가 단독요법의 맥락에서 사용되는 경우 사용된 용량보다 더 낮은 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제는 돌연변이된 인터페론, 예컨대, 돌연변이된 IFN $\alpha$ 를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 돌연변이된 IFN $\alpha$ 는 서열번호 337 또는 서열번호 338을 참고하여 148, 149 및 153번 위치에서 하나 이상의 돌연변이, 예컨대, 치환 M148A, R149A 및 L153A를 포함한다.

[0516] 일부 실시형태에서, 본 발명은 Clec9A 결합제 및 면역억제제를 사용한 병용 요법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 면역억제제로 치료 중인 환자에게 Clec9A 결합제를 투여하는 것에 관한 것이다. 실시형태에서, 면역억제제는 TNF이다.

[0517] 예시적인 실시형태에서, Clec9A 결합제는 TNF와 공동 투여되는 경우 상승적으로 작용한다. 예시적인 실시형태에서, Clec9A 결합제는 종양 또는 암을 치료에 사용하기 위해서 TNF와 공동 투여되는 경우 상승작용적으로 작용한다. 예를 들어, Clec9A 결합제와 TNF의 공동 투여는 종양 또는 암을 감소 또는 제거하거나 종양 또는 암의 성장 및/또는 진행 및/또는 전이를 둔화시키도록 상승작용적으로 작용한다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제와 TNF

의 조합물은 단독요법의 맥락에서 단독으로 사용되는 작용제와 비교하는 경우 개선된 안전성 프로파일을 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제 및 TNF는 작용제가 단독요법의 맥락에서 사용되는 경우 사용된 용량보다 더 낮은 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제는 돌연변이된 인터페론, 예컨대, 돌연변이된 IFN $\alpha$ 를 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 돌연변이된 IFN $\alpha$ 는 서열번호 337 또는 서열번호 338을 참고하여 148, 149 및 153번 위치에서 하나 이상의 돌연변이, 예컨대, 치환 M148A, R149A 및 L153A를 포함한다.

[0518] 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제는 키메라 항원 수용체(CAR) T-세포 요법과 조합하여 투여되는 경우 상승적으로 작용한다. 예시적인 실시형태에서, Clec9A 결합제는 종양 또는 암의 치료에서 CAR T-세포 요법과 조합하여 사용되는 경우 상승작용적으로 작용한다. 예시적인 실시형태에서, Clec9A 결합제는 혈액계 종양의 치료에서 CAR T-세포 요법과 조합하여 사용되는 경우 상승작용적으로 작용한다. 예시적인 실시형태에서, Clec9A 결합제는 고형 종양의 치료에서 CAR T-세포 요법과 조합하여 사용되는 경우 상승작용적으로 작용한다. 예를 들어, Clec9A 결합제와 CAR T-세포는 종양 또는 암을 감소 또는 제거하거나 종양 또는 암의 성장 및/또는 진행 및/또는 전이를 둔화시키도록 상승작용적으로 작용한다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는 CAR T-세포 분화를 유도한다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는 CAR T-세포 증식을 유도한다. 각종 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합제는 CAR T 세포의 아네르기(anergy)를 예방한다.

[0519] 각종 실시형태에서, CAR T-세포 요법은 항원(예를 들어, 종양 항원)을 표적화하는 CAR T 세포, 예를 들어, 비제한적으로, 카보닉 언하이드라제 IX(CAIX), 5T4, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD38, CD47, CS1, CD138, Lewis-Y, L1-CAM, MUC16, ROR-1, IL13R $\alpha$ 2, gp100, 전립선 줄기 세포 항원(PSCA), 전립선-특이적 막 항원(PSMA), B-세포 성숙 항원(BCMA), 인간 파필로마바이러스형 16 E6(HPV-16 E6), CD171, 플레이트 수용체 알파(FR- $\alpha$ ), GD2, 인간 상피 성장 인자 수용체 2(HER2), 메소텔린, EGFRvIII, 섬유아세포 활성화 단백질(FAP), 암배아 항원(CEA), 및 혈관 내피 성장 인자 수용체 2(VEGF-R2)뿐만 아니라 당업계에 널리 공지된 다른 종양 항원을 포함한다. 추가의 예시적인 종양 항원은 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: MART-1/Melan-A, gp100, 다이키프틸 캅티다제 IV(DPPIV), 아테노신 데아미나제-결합 단백질(ADAbp), 사이클로필린 b, 결장직장 관련 항원(CRC)-0017-1A/GA733, 암배아 항원(CEA) 및 이의 면역원성 에피토프 CAP-1 및 CAP-2, etv6, am11, 전립선 특이적 항원(PSA) 및 이의 면역원성 에피토프 PSA-1, PSA-2, 및 PSA-3, T-세포 수용체/CD3-제타 쇄, MAGE-패밀리의 종양 항원(예를 들어, MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-A5, MAGE-A6, MAGE-A7, MAGE-A8, MAGE-A9, MAGE-A10, MAGE-A11, MAGE-A12, MAGE-Xp2 (MAGE-B2), MAGE-Xp3 (MAGE-B3), MAGE-Xp4 (MAGE-B4), MAGE-C1, MAGE-C2, MAGE-C3, MAGE-C4, MAGE-C5), GAGE-패밀리의 종양 항원(예를 들어, GAGE-1, GAGE-2, GAGE-3, GAGE-4, GAGE-5, GAGE-6, GAGE-7, GAGE-8, GAGE-9), BAGE, RAGE, LAGE-1, NAG, GnT-V, MUM-1, CDK4, 타이로시나제, p53, MUC 패밀리의 HER2/neu, p21ras, RCAS1,  $\alpha$ -페토단백질, E-카드헤린,  $\alpha$ -카테닌,  $\beta$ -카테닌,  $\gamma$ -카테닌, p120ctn, gp100 Pmel117, PRAME, NY-ESO-1, cdc27, 선종성 결장 폴립증 단백질(APC), 포드린(fodrin), 콘넥신(Connexin) 37, Ig-유전형, p15, gp75, GM2 및 GD2 강글리오시드, 바이러스 생성물, 예를 들어, 인간 파필로마 바이러스 단백질, Smad 패밀리의 종양 항원, Imp-1, NA, EBV-암호화된 핵 항원(EBNA)-1, 뇌글리코젠 포스포릴라제, SSX-1, SSX-2(HOM-MEL-40), SSX-1, SSX-4, SSX-5, SCP-1 CT-7, c-erbB-2, CD19, CD37, CD56, CD70, CD74, CD138, AGS16, MUC1, GPNMB, Ep-CAM, PD-L1 및 PD-L2.

[0520] 예시적인 CAR T-세포 요법은 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: JCAR014(쥬노 쉐라퓨틱스사(Juno Therapeutics)), JCAR015(쥬노 쉐라퓨틱스사), JCAR017(쥬노 쉐라퓨틱스사), JCAR018(쥬노 쉐라퓨틱스사), JCAR020(쥬노 쉐라퓨틱스사), JCAR023(쥬노 쉐라퓨틱스사), JCAR024(쥬노 쉐라퓨틱스사), CTL019(노바티스사(Novartis)), KTE-C19(카이트 파마사(Kite Pharma)), BPX-401(벨리컴 파마슈티컬즈사(Bellicum Pharmaceuticals)), BPX-501(벨리컴 파마슈티컬즈사), BPX-601(벨리컴 파마슈티컬즈사), bb2121(블루버드 바이오사(Bluebird Bio)), CD-19 슬리핑 뷰티 세포(지오팜 온콜로지사(Ziopharm Oncology)), UCART19(셀렉티스사(Cellectis)), UCART123(셀렉티스사), UCART38(셀렉티스사), UCARTCS1(셀렉티스사), OXB-302(옥스포드 바이오 메디카사(Oxford BioMedica), MB-101(머스탕 바이오사(Mustang Bio)) 및 이노베이티브 셀룰러 쉐라퓨틱스(Innovative Cellular Therapeutics)에 의해서 개발된 CAR T-세포.

[0521] 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제는 3-인터페론, L 아세테이트, T-인터페론, IFN- $\beta$ -2(미국 특허 공개 2002/0025304), 스피로게르마늄(예를 들어, N-(3-다이메틸아미노프로필)-2-아자-8,8-다이메틸-8-게르만스피로 [4:5] 데칸, N-(3-다이메틸아미노프로필)-2-아자-8,8-다이메틸-8-게르마스피로 [4:5] 데칸, N-(3-다이메틸아미노프로필)-2-아자-8,8-다이프로필-8-게르마스피로 [4:5] 데칸 및 N-(3-다이메틸아미노프로필)-2-아자-8, 8-다이부틸-8-게르마스피로 [4:5] 데칸), 비타민 D 유사체(예를 들어, 1,25 (OH) 2D3(예를 들어, 미국 특허 5,716,946 참고)), 프로스타글란딘(예를 들어, 라타노프로스트, 브리모니딘, PGE1, PGE2 및 PGE3(예를 들어, 미

국 특허 공개 2002/0004525 참고), 테트라사이클린 및 유도체(예를 들어, 미노사이클린 및 독시사이클린(예를 들어, 미국 특허 공개 20020022608 참고)), VLA-4 결합 항체(예를 들어, 미국 특허 공개 2009/0202527 참고), 아드레노코르티코트로픽 호르몬, 코르티코스테로이드, 프레드니손, 메틸프레드니손, 2-클로로테옥시아데노신, 미톡산트론, 설파살라진, 메토크세이트, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 푸마레이트, 항-CD20 항체(예를 들어, 리툽시맙), 및 티자니딘 하이드로클로라이드를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 1종 이상의 다발성 경화증(MS) 치료제와 조합하여 MS를 치료하는 방법에서 사용된다.

[0522] 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제는 MS의 하나 이상의 증상 또는 부작용을 치료하는 1종 이상의 치료제와 함께 사용된다. 이러한 작용제는 아만타딘, 바클로펜, 파파베린, 메클리진, 하이드록시진, 설파메톡사졸, 시프로플록사신, 도쿠세이트, 페몰린, 단트롤렌, 데스모프레신, 텍사메타손, 톨테로딘, 페닐로인, 옥시부티닌, 비사코딜, 베눌라팍신, 아미트립틸린, 메텐아민, 클로나제팜, 이소니아지드, 바르테나필, 니트로푸란토인, 프실리움 친수성 무실로이드, 알프로스타딜, 가바펜틴, 노르트립틸린, 과록세틴, 프로판텔린 브로마이드, 모다피닐, 플루옥세틴, 페나조피리딘, 메틸프레드니솔론, 카르바마제핀, 이미프라민, 디아제팜, 실테나필, 부프로피온, 및 세르트랄린을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0523] 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제는 다발성 경화증을 치료하는 방법에서 본 명세서에 기재된 질환 변형 요법(disease modifying therapy: DMT)(예를 들어, 표 A의 작용제) 중 1종 이상과 조합하여 사용된다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 DMT(예를 들어, 하기 표 A에 열거된 작용제) 중 하나 이상의 사용과 비교하여 1종 이상의 개시된 결합제의 부재 하에서 개선된 치료 효과를 제공한다. 실시형태에서, Clec9A 결합제 및 하나 이상의 DMT의 조합물은 상승작용적 치료 효과를 생성한다.

[0524] [표 A]

예시적인 질환 변형제

일반명	브랜드명/회사	빈도/전달 경로/일반 용량
테리플루노마이드	AUBAGIO (젠자임사(GENZYME))	매일; 경구로 투여되는 환제; 7mg 또는 14mg.
인터페론 베타-1a	AVONEX (바이오젠 인데스사(BIOGEN IDEC))	주 1회; 근육내(근육 내로) 주사; 30mcg
인터페론 베타-1b	BETASERON (바이엘 헬스케어 파마슈티컬즈사)	격일; 피하(피부 하) 주사; 250mcg.
글라티라머 아세테이트	COPAXONE (TEVA NEUROSCIENCE)	매일; 피하(피부 하) 주사; 20mg (20,000mcg) 또는 주 3회; 피하(피부 하) 주사; 40mg (40,000mcg)
인터페론 베타-1b	EXTAVIA (노바티스 파마슈티컬즈사)	격일; 피하(피부 하) 주사; 250mcg.
핀골리모드	GILENYA (노바티스 파마슈티컬즈사)	매일; 경구로 섭취되는 캡슐; 0.5mg.
알렘투주맵(항-CD52 단클론성 항체)	LEMTADA(젠자임사)	5일 연속 정맥내 주입, 그 다음 1년 후 3일 연속 정맥내 주입(12mg)
미톡산트론	NOVANTRONE(이메디 세로노사(EMD SERONO))	의료 시설에서 IV 주입으로 년 4회. 2 내지 3년에 걸쳐서 대략 8 내지 12회 용량의 생애 누적 용량 제한(140mg/m2).
폐결화된 인터페론 베타-1a	PLEGRIDY(바이오젠 인데스사)	14 일마다; 피하(피부 하) 주사; 125mcg.
인터페론 베타-1a	REBIF(이메디 세로노사)	주 3회; 피하(피부 하) 주사; 44mcg
다이메틸 푸마레이트(BG-12)	TECFIDERA(바이오젠 인데스사)	일 2회; 경구로 섭취되는 캡슐; 1주 동안 120mg 그 후 240mg
나탈리주맵 (인간화된 단클론성 항체 VLA-4 길항제)	TYSABRI(바이오젠 인데스사)	등록된 주입 시설에서 4 주마다 IV 주입; 300mg
개발 중인 DMT		
아밀로라이드 (산-감지 이온 채널-1 상피 나트륨 채널 Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> 교환인자를 표적으로 함)	파 파마슈티컬사(PAR PHARMACEUTICAL), 페리고 컴퍼니(PERRIGO COMPANY), 시그마파마 래보러토리즈(SIGMAPHAR M LABORATORIES)	경구
ATX-MS-1467(미엘린 기본 단백질에 대한 주요 조직적합성 복합체 클래스 II를 표적으로 함)	오피토프사(APITOPEY) 머크 세로노사(MERCK SERONO)	피내 피하
BAF312(스핑고신 1- 포스페이트(S1P) 수용체 아형 S1P1 및 S1P5 B 세포 분포 T 세포 분포를 표적으로 함)	노바티스 파마사	경구

[0525]



일반명	브랜드명/회사	빈도/전달 경로/일반 용량
BGC20-0134(전염증성 및 항염증성 사이토카인을 표적으로 함)	BTG PLC	경구
BIIB033(LINGO-1("류신-중부 반복부 및 면역글로불린-유사 단백질-함유, Nogo 수용체-상호작용 단백질")을 표적으로 함)	BIOGEN	I 상 및 II 시험에서 사용되는 정맥내 주입, I 상 시험에서 사용되는 피하
클라드리빈(CD4+T 세포 DNA 합성 및 수선 E-셀렉틴 세포내 부착 분자-1 전염증성 사이토카인 인터류킨 2 및 인터류킨 2R 전염증성 사이토카인 인터류킨 8 및 RANTES 사이토카인 분비 단백질 및 림프구 이동을 표적으로 함)	머크 세토노사	경구
사이클로포스파마이드(T 세포, 특히 CD4+ 헬퍼 T 세포 B 세포를 표적으로 함)	박스터 헬스케어사(BAXTER HEALTHCARE CORPORATION)	경구, 월 단위, 정맥내 펄스
다클리주맵(인간화된 단클론성 항체 표적화 CD25 면역 modulator of T 세포)	바이오젠 인데스사/압비 바이오세라퓨틱스사(ABBVIE BIOTHERAPEUTICS)	월 단위로 1회 IM 주사인 것으로 계획함
달팜프리딘(전압-게이팅형 칼륨 채널 데게네린/소단위 Cav 베타 3을 함유하는 상피 나트륨 채널 L-타입 칼슘 채널을 표적으로 함)	아코다 세라퓨틱스사/바이오젠 인데스사	12시간 마다 1개의 정제(연장된 방출), 1일 2회 10mg
드로나비놀(카나비노이드 수용체 CB1 카나비노이드 수용체 CB2를 표적으로 함)	압비사	경구
피라테그라스트(알파 4 베타 1 인테그린을 표적으로 함)	GLAXOSMITHKLINE	경구
GNbAC1MSRV-Env(MS-연관된 레트로바이러스의	제뉴로사(GENEURO SA)/서비어사(SERVIER)	정맥내 주입

[0526]

일반명	브랜드명/회사	빈도/전달 경로/일반 용량
엔벨토프 단백질을 표적으로 함)		
이데베논(반응성 산소 종을 표적으로 함)	산테라 파마슈티컬스사(SANTHERA PHARMACEUTICALS)	PPMS에 대한 임상 시험에서 경구 용량은 1일당 2250mg(750mg 용량, 1일 3회)임
이밀레클레우셀-T (미엘린-특이적 자가반응성 T 세포를 표적으로 함)	오펙사 세라퓨틱스사(OPEXA THERAPEUTICS)/머크 세로노사	제조사로부터의 정보에 따라서 년당 5회 피하로 제공
라뮈니모드	TEVA	일 단위로 섭취되는 0.6mg 또는 1.2mg 경구 정제로 계획됨
마지티닙(KIT(c-KIT)라고도 불리는 줄기세포 인자) 수용체뿐만 아니라 선택된 다른 타이로신 카이나제 비만 세포를 표적으로 함)	에이비 사이언스사(AB SCIENCE)	경구
MEDI-551(CD19, B 세포 수용체 복합체의 부분이고, B 세포 활성화 B 세포 형질모세포에 대한 억제를 결정하는 기능을 하는 B 세포-특이적 항원, CD19(그러나 CD20은 아님)를 발현하고, 대량의 항체를 분비하는 B 세포를 표적으로 함; 형질모세포의 고갈은 병원성 자가항체를 포함하는 자가면역 질환에 유용할 수 있음)	메디문사(MEDIMMUNE)	정맥내 피하
미노사이클린(세포 소교세포 백혈구 매트릭스 메탈로프로테이나제를 표적으로 함)	바리오스사(VARIOUS)	펠릿 충전된 캡슐 및 경구 현탁제로서 사용 가능한 경구
MIS416(선천 면역계의 선천 면역계 골수 세포의 선천 면역계 병원체 연관된 분자 패턴 인식 수용체를 표적으로 함, 이것은	이네이트 이뮤노세라퓨틱스(INNATE IMMUNOTHERAPEUTICS)	정맥내

[0527]

일반명	브랜드명/회사	빈도/전달 경로/일반 용량
SPMS에서 일어나는 조절되지 않는 면역계 활성도를 리모델링할 수 있음)		
마이코페놀레이트 모페틸(퓨린 합성을 표적으로 함)	제넨테크사에 의해서 제조됨	경구
날트렉손 (아편 수용체 ToR-유사 수용체 4를 표적으로 함)	바리오스사(VARIOUS)	*저용량 날트렉손*(또는 "LDN")으로서 경구 형태로 저용량(1일 3 내지 4.5mg)으로 제공됨
오크렐리주맵 및 오파투무맵(CD20B 세포 억제제를 표적으로 하는 인간화된 단클론성 항체	로슈사 / GSK	IV 주입으로 계획됨
ONO-4641(스핑고미오신 1-포스페이트 수용체를 표적으로 함)	오노 파마슈티컬사(ONO PHARMACEUTICAL CO.	경구
페니토인(나트륨 채널을 표적으로 함)	화이자사	정맥내 근육내 (거의 선호되지 않는 선택) 경구
포네시모드	악테리온사(ACTELION)	결정 예정
탈테그라비어(레트로바이러스 인터그라제 헤르페스바이러스 DNA 패키징 터미나제를 표적으로 함)	머크사	제조사로부터의 정보에 따라서 1일 2회 경구 400mg 정제
RHB-104	레드힐 바이오파마사(REDHILL BIOPHARMA LIMITED)	95mg 클라리트로마이신, 45mg 리파부틴 및 10mg 글로파지민
릴루졸(글루탐산성 신경전달 글루타메이트는 전압-게이트형 나트륨 채널 단백질 카이나제 C를 흡수 및 방출함)	코비스 파마사(COVIS PHARMA)/사노피사(SANOPI)	경구

[0528]

[0529]

MS 질환 진행은 질환 진행의 초기 단계에서 가장 강력하고, 가장 손상이 클 수 있다. 따라서, 예를 들어, 비용 및 부작용 완화의 측면에서 많은 환분 정책 및 진료 패턴과 대치하여, 환자의 장기간 질환 상태가 가장 강력한 DMT, 예를 들면, 소위 제2-라인 요법(second-line therapy)을 사용한 치료를 시작하는 것이 가장 유리할 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 제2-라인 요법과 조합하여 Clec9A 결합제의 요법을 사용하여 치료된다. 이러한 조합물은 하나 이상의 제2-라인 요법의 부작용 프로파일을 감소시키는데 사용된다. 일부 실시형태에서, 조합물은 하나 이상의 제2-라인 요법의 투여 빈도의 용량을 감소시키는데 사용된다. 예를 들어, 상기 표 A에 열거된 작용제의 용량은 조합물의 맥락에서 약 50%, 또는 약 40%, 또는 약 30%, 또는 약 25% 까지 감소시킬 수 있고/있거나 투여 빈도는 1/2, 또는 종종 1/3로 감소될 수 있거나 예를 들어, 일 단위로부터 격일 단위 또는 주 단위, 격일로부터 주 단위 또는 격주 단위, 주 단위로부터 격주 단위 또는 월 단위 등으로 감소될 수 있다. 따라서 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제는 보다 편리한 치료 요법을 허용함으로써 환자 지속이행을 증가시킨다. 또한, 일부 DMT는 제안된 생애 용량 제한을 가지는데, 예컨대, 미톡산트론의 경우, 생애 누적 용량은  $140\text{mg/m}^2$ , 또는 2 내지 3년의 요법으로 엄격히 제한되어야 한다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제를 사용한 보충은 이러한 DMT를 사용한 보다 낮거나 덜 빈번한 투여를 허용함으로써 미톡산트론에 대한 환자의 접근을 보존한다.

[0530]

일부 실시형태에서, 환자는 하나 이상의 DMT를 사용한 치료를 제공받지 않은 미경험 환자이고, Clec9A 결합제는 제2-라인 요법의 부작용을 완충시키기 위해 사용된다. 따라서, 미경험 환자는 처음 질환에서 제2-라인 요법의 장기간 이점으로부터 유리할 수 있다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제는 제2-라인 요법의 사용을 선행하는 도입 요법으로서 사용된다. 예를 들어, Clec9A 결합제는 약 3개월의 초기 치료 기간 동안 투여되어 질환을 안정화시킨 후 환자를 제2 라인 작용제의 유지 요법으로 이동시킬 수 있다.

[0531]

일반적으로 미경험 환자는 하나 이상의 DMT를 제공받았고, 아마도 이에 실패한 환자와 비교할 때 요법에 보다 반응하는 경향이 있는 것으로 여겨진다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제는 하나 이상의 DMT를 제공받았고, 아마도 이에 실패한 환자에서의 용도가 발견된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제는 하나 이상의 DMT를 제공받았고, 아마도 이에 실패한 환자에서 치료 효과를 증가시키며 이들 환자가 미경험 환자와 같이 반응하도록 할 수 있다.

[0532]

일부 실시형태에서, 환자는 하나 이상의 DMT를 사용한 치료를 제공받았거나 제공받고 있으며 잘 반응하지 않고

있다. 예를 들어, 환자는 하나 이상의 DMT에 대해 난치성이거나 불량하게 반응성일 수 있다. 일부 실시형태에서, 환자는 테리플루노마이드(AUBAGIO(젠자임사)); 인터페론 베타-1a(AVONEX(바이오젠 인데스사)); 인터페론 베타-1b(BETASERON(바이엘 헬스케어 파마슈티컬즈사)); 글라티라머 아세테이트(COPAXONE(테바 뉴로사이언스사(TEVA NEUROSCIENCE))); 인터페론 베타-1b(EXTAVIA(노바티스 파마슈티컬즈사)); 핀골리모드(GILENYA(노바티스 파마슈티컬즈사)); 알렘투주맵(LEMTRADA(젠자임사)); 미톡산트론(NOVANTRONE(이메디 세로노사)); 폐길화된 인터페론 베타-1a(PEGRIDY(바이오젠 인데스사)); 인터페론 베타-1a(REBIF(이메디 세로노사)); 다이메틸퓨마레이트(BG-12)(TECFIDERA(바이오젠 인데스사)); 및 나탈리주맵(TYSABRI(바이오젠 인데스사)) 중 하나 이상에 대해서 난치성 또는 불량하게 반응성이다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 환자에서 하나 이상의 DMT의 치료적 이점을 생성하므로 DMT에 대한 비-반응성을 감소시키거나 제거한다. 예를 들어, 이는 보다 높은 용량 또는 빈도에서 하나 이상의 DMT를 사용한 환자 요법을 피할 수 있다.

[0533] 보다 공격적인 질환을 갖는 환자에서, 하나의 접근법은 유도 치료 모델이며, 여기서 강력한 효능을 지니나 강력한 안전성이 우려되는 요법이 먼저 제공된 후 유지 요법이 제공될 수 있다. 이러한 모델의 예는 알렘투주맵을 사용한 초기 치료 그 다음 IFN- $\beta$  GA, 또는 BG-12에 의한 치료를 포함한다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 유지용 요법을 변환시킬 필요성을 방지하는데 사용된다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제를 사용하여 제2 라인 요법을 포함하는, 하나 이상의 DMT에 대한 유지 요법으로서 사용된다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제를 유도시 제1 요법으로서 사용한 후 유지 요법, 예를 들어, 제1 라인 요법으로서 또 다른 DMT를 사용한다.

[0534] 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 약 3개월의 초기 치료 기간 동안 투여되어 질환을 안정화시킨 후 환자를 제1 라인 작용제의 유지 요법으로 이전시킬 수 있다.

[0535] 각종 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제를 사용하여 본 명세서에 개시된 임의의 작용제를 비제한적으로 포함하는, DMT의 하나 이상의 부작용을 감소시킨다. 예를 들어, 1종 이상의 개시된 결합제를 1종 이상의 DMT를 절약하는 용량을 허용하는 요법에서 사용할 수 있으므로 보다 적은 부작용을 야기한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 AUBAGIO 또는 관련된 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있으며, 이는 모발 가늘어짐(hair thinning), 설사, 플루(flu), 오심, 비정상적인 간 시험 및 손 또는 발에서 비정상적인 마비 또는 저림(감각이상), 감염 위험을 증가시킬 수 있는 백혈구의 수준; 혈압의 증가; 및 심각한 간 손상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 주사 후 플루-유사 증상, 우울증, 약한 빈혈, 간 비정상, 알레르기 반응, 및 심장 문제를 포함하는 AVONEX 또는 관련 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 주사 후 플루-유사 증상, 주사 부위 반응, 알레르기 반응, 우울증, 간 비정상, 및 낮은 백혈구 수를 포함하는 BETASERON 또는 관련된 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 주사 부위 반응, 혈관확장(혈압의 확장); 심장 통 증; 흥분증, 심장 동통, 심계항진, 호흡의 단축, 및 플러싱(flushing)을 포함하는, 주사 직후 반응을 포함하는 COPAXONE 또는 관련된 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 주사 후 플루-유사 증상, 주사 부위 반응, 알레르기 반응, 우울증, 간 비정상, 및 낮은 백혈구 수를 포함하는 EXTAVIA 또는 관련된 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 제1 용량 후 두통, 플루, 설사, 등 동통, 간 효소 증가, 기침, 느린 심장 박동, 감염, 및 눈의 팽윤을 포함하는 GILENYA 또는 관련 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 개시된 결합제는 발진, 두통, 열, 비강 울혈, 오심, 노관 감염, 피로, 불면증, 상부 호흡관 감염, 두드러기, 가려움증, 갑상선 장애, 진균 감염, 관절, 사지 및 등 내 통증, 설사, 오심, 플러싱 및 주입 반응(오심, 두드러기, 가려움, 불면증, 오한, 플러싱, 피로, 호흡의 단축, 및 감각의 변화, 소화불량, 현기증, 동통 포함)을 포함하는 LEMTRADA 또는 관련된 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 투여 후 24시간에 청록색 뇨; 감염, 골수 저해(피로, 피멍, 낮은 혈액 세포수), 오심, 모발 빠짐, 방광 감염, 구강점막 질환, 및 심각한 간 및 심장 손상을 포함하는 NOVANTRONE 또는 관련된 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 주입 후 플루-유사 증상, 주사 부위 반응, 우울증, 약한 빈혈, 간 비정상, 알레르기 반응, 및 심장 문제를 포함하는 PLEGRIDY 또는 관련 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 주사 후 플루-유사 증상, 주사 부위 반응, 간 비정상, 우울증, 알레르기 반응, 및 낮은 적혈구 및 백혈구 수를 포함하는 REBIF 또는 관련된 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 개시된 결합제는 플러싱(열 또는 피부에서 가려움 및 홍조의 감각), 위장 문제(오심, 설사, 복부 통증), 발진, 노숙 단백질, 상승된 간 효소; 및 혈액 림프구(백혈구) 수에 있어서의 감소를 포함하는 TECFIDERA 또는 관련된 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 1종 이상



의 개시된 결합제는 두통, 피로, 노관 감염, 우울증, 호흡관 감염, 관절 통증, 배탈, 복부 불편함, 설사, 질염, 팔 또는 다리내 통증, 발진, 주입 2시간 내에 알레르기 또는 과감작성 반응(현기증, 열, 발진, 가려움, 오심, 플러싱, 저혈압, 호흡 곤란함, 심장 통증)을 포함하는 TYSABRI 또는 관련된 작용제의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다.

[0536] 일부 실시형태에서, 본 발명은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 전체적으로 포함된 국제 특허 공개 WO 2013/10779, WO 2015/007536, WO 2015/007520, WO 2015/007542, 및 WO 2015/007903에 기재된 1종 이상의 키메라 작용제와의 병용 요법에 관한 것이다.

[0537] 일부 실시형태에서, 감염성 질환 적용을 포함하지만, 이들로 제한되지 않고, 본 발명은 추가 치료제로서 항-감염제에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 항-감염제는 항-바이러스제, 예를 들어, 비제한적으로 아바카비어, 아사이클로비어, 아테포비어, 암프레나비어, 아타자나비어, 시도포비어, 다루나비어, 델라비르딘, 디다노신, 도코사놀, 에파비렌즈, 엘비테그라비어, 엠트리시타빈, 엔푸비르타이드, 에트라비린, 팜시클로비어, 및 포스카르네트이다. 일부 실시형태에서, 항-감염제는 항-세균제, 예를 들어, 비제한적으로 세팔로스포린 항생제(세팔렉신, 세푸록심, 세파드록실, 세파줄린, 세팔로틴, 세파클로르, 세파만돌, 세폭시틴, 세프프로질, 및 세프트로비롤); 플루오로퀴놀론 항생제(시프로, 레바퀴, 플록신, 테킨, 아벨록스, 및 노르플록스); 테트라사이클린 항생제(테트라사이클린, 미노사이클린, 옥시테트라사이클린, 및 독시사이클린); 페니실린 항생제(아목시실린, 암피실린, 페니실린 V, 디클록사실린, 카르베니실린, 반코마이신, 및 메티실린); 모노박탐 항생제(아스트레오남); 및 카르바페넴 항생제(에르타페넴, 도리페넴, 이미페넴/실라스타틴, 및 메로페넴)이다. 일부 실시형태에서, 항-감염제는 항-말라리아제(예를 들어, 클로로퀸, 퀴닌, 메플로퀸, 프리마퀸, 독시사이클린, 아르테메테르/루메판트린, 아토바쿠온/프로그루아닐 및 설파독신/피리메타미드), 메트로니다졸, 티니다졸, 이베르멕틴, 피란텔 파모에이트, 및 알벤다졸이다.

[0538] 일부 실시형태에서, 자가면역 적용을 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 추가 치료제는 면역억제제이다. 일부 실시형태에서, 면역억제제는 소염제, 예를 들어, 스테로이드성 소염제 또는 비-스테로이드성 소염제(NSAID)이다. 스테로이드, 특히 아드레날 코르티코스테로이드 및 이들의 합성 유사체는 당업계에 잘 공지되어 있다. 본 발명에 유용한 코르티코스테로이드의 예는 하이드록실트리암시놀론, 알파-메틸 텍사메타손, 베타-메틸 베타메타손, 베클로메타손 다이프로피오네이트, 베타메타손 벤조에이트, 베타메타손 다이프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 클로베타솔 발레레이트, 데소나이드, 데속시메타손, 텍사메타손, 다이플로라손 다이아세타이트, 다이플루코르톨론 발레레이트, 플루아드레놀론, 플루아드레놀론 발레레이트, 플루아드레놀론, 플루클로롤론 아세토나이드, 플루메타손 피발레이트, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루코르틴 부틸 에스테르, 플루오코르톨론, 플루프레드니덴(플루프레드닐리덴) 아세테이트, 플루란드레놀론, 할시노니드, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 메틸프레드니솔론, 트리암시놀론 아세토니드, 코르티손, 플루세토니드, 플루드로코르티손, 다이플루오로손 다이아세테이트, 플루란드레놀론 아세토니드, 메드리손, 암시나펠, 암시나피드, 베타메타손 및 이의 에스테르의 균형물, 클로로프레드니손, 클로코르텔론, 클레스시놀론, 다이클로리손, 다이플루프레드네이트, 플루클로로나이드, 플루니솔리드, 플루오로메탈론, 플루페롤론, 플루프레드니솔론, 하이드로코르티손, 메프레드니손, 파라메타손, 프레드니솔론, 프레드니손, 베클로메타손 다이프로피오네이트이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 (NSAIDS)는 살리실산, 아세틸 살리실산, 메틸 살리실레이트, 글리콜 살리실레이트, 살리실미드, 벤질-2,5-디아세톡시벤조산, 이부프로펜, 풀리단, 나프록센, 케토프로펜, 에토페나메이트, 페닐부타존, 및 인도메타신을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 면역억제제는 세포정지제, 예를 들어, 알킬화제, 항대사산물(예컨대, 아자티오프린, 메토트렉세이트), 세포독성 항생제, 항체(예를 들어, 바실릭시맙, 다클리주맙, 및 무로모넵), 항-이뮤노필린(예를 들어, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스), 인터페론, 오피오이드, TNF 결합 단백질, 마이코페놀레이트, 및 작은 생물학적 작용제(예를 들어, 핀골리모드, 마리오신)일 수 있다. 추가의 소염제는 예를 들면, 미국 특허 4,537,776에 기재되어 있으며, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0539] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 Clec9A 결합제는 즉, 조성물에 대한 임의의 유형의 분자의 공유결합성 부착에 의해 변형됨으로써 공유결합성 부착이 조성물의 활성도를 방지하지 않는 유도체를 포함한다. 예를 들어, 비제한적으로 유도체는 특히, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 페길화, 인산화, 아마이드화, 공지된 보호/차단기에 의한 유도체화, 단백질분해성 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질에 대한 연결 등에 의해 변형된 조성물을 포함한다. 임의의 다수의 화학적 변형은 공지된 기술, 예를 들어, 이에 제한되지 않는 특정 화학적 절단, 아세틸화, 폼일화, 투니카마이신의 대사적 합성 등에 의해 수행될 수 있다.

[0540] 추가의 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 Clec9A 결합제는 예시적인 실시형태에서, 독소, 화학치료제, 방

사선동위원소, 및 세포자멸사 또는 세포 사멸을 유발하는 작용제를 추가로 포함한다. 이러한 작용제는 본 명세서에 기재된 조성물에 접합될 수 있다.

[0541] 따라서 본 명세서에 기재된 Clec9A 결합제는 효과기 모이어티, 예컨대, 화학적 링커, 검출 가능한 모이어티, 예를 들어, 형광성 염료, 효소, 기질, 생물발광성 물질, 방사활성도 물질, 및 화학발광성 모이어티, 또는 기능성 모이어티, 예를 들어, 스트렙타비딘, 아비딘, 바이오틴, 세포독소, 세포독성제, 및 방사성 물질을 첨가하기 위해 번역후에 변형될 수 있다.

[0542] 예시적인 세포독성제는 메토틱렉세이트, 아미노프테린, 6-머캅토프린, 6-티오구아닌, 사이타라빈, 5-플루오로우라실, 테카르바진; 알킬화제, 예를 들어, 메클로르에타민, 티오에프 클로람부실, 멜팔란, 카르무스틴(BSNU), 미토마이신 C, 로무스틴(CCNU), 1-메틸니트로소우레아, 사이클로토스파미드(cyclothosphamide), 메클로르에타민, 부설판, 다이브로모만니톨, 스트렙토조토신, 미토마이신 C, 시스-디클로로디아민 백금(II)(DDP) 시스플라틴 및 카보플라틴(파라플라틴)을 포함하지만 이들로 제한되지 않고; 안트라사이클린은 다우노루비신(이전에는 다우노마이신), 독소루비신(아드리아마이신), 데토루비신, 카르미노마이신, 이다루비신, 에피루비신, 미톡산트론 및 비산트론을 포함하고; 항생제는 닥티노마이신(악티노마이신 D), 블레오마이신, 칼리케아미신, 미트라마이신, 및 안트라마이신(AMC); 및 세포분열정지제, 예를 들어, 빈카 알칼로이드, 빈크리스틴 및 빈블라스틴을 포함한다. 다른 세포독성제는 파클리탁셀(탁솔), 리신, 슈도모나스 외독소, 겐시타빈, 사이토chal라신 B, 그라미시딘 D, 에티디움 브로마이드, 에메틴, 에토포시드, 테노포시드, 콜키신, 다이하이드록시 안트라신디온, 1-테하이드로테스토포스테론, 글루코코르티코이드, 프로카인, 테트라카인, 리도카인, 프로프라놀롤, 푸로마이신, 프로카르바진, 하이드록시우레아, 아스파라기나제, 코르티코스테로이드, 마이토탄(O,P'-(DDD)), 인터페론, 및 이러한 세포독성제의 혼합물을 포함한다.

[0543] 추가의 세포독성제는 화학치료제, 예를 들어, 카르보플라틴, 시스플라틴, 파클리탁셀, 겐시타빈, 칼리체아미신, 독소루비신, 5-플루오로우라실, 미토마이신 C, 악티노마이신 D, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 블레오마이신, VEGF 길항제, EGFR 길항제, 플라틴, 탁솔, 이리노테칸, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 류코보린, 스테로이드, 사이클로포스파미드, 멜팔란, 빈카 알칼로이드(예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 및 비노렐빈), 무스틴, 타이로신 카이나제 억제제, 방사선요법, 성 호르몬 길항제, 선택적인 안드로겐 수용체 조절인자, 선택적인 에스트로겐 수용체 조절인자, PDGF 길항제, TNF 길항제, IL-1 길항제, 인터류킨(예를 들어, IL-12 또는 IL-2), IL-12R 길항제, 독소 접합된 모노클로날 항체, 종양 항원 특이적인 모노클로날 항체, 에르비투스, 아바스틴, 페르투주맵, 항-CD20 항체, 리툭산, 옥크렐리주맵, 오파투무맵, DXL625, HERCEPTIN(등록상표) 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 식물 및 박테리아로부터의 독성 효소, 예를 들어, 리신, 디프테리아 독소 및 슈도모나스 독소를 치료제(예를 들어, 항체)에 접합시켜 세포-형-특이적인 사멸 시약을 생성할 수 있다(Youle, *et al.*, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5483 (1980); Gilliland, *et al.*, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:4539 (1980); Krolick, *et al.*, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5419 (1980)).

[0544] 다른 세포독성제는 미국 특허 6,653,104(Goldenberg)에 기재된 바와 같은 세포독성 리보뉴클레아제를 포함한다. 본 발명의 실시형태는 또한 방사면역접합체에 관한 것이며, 여기서 알파 또는 베타 입자를 방출하는 방사성핵종은 복합체-형성제의 존재 또는 부재하에서 Clec9A 결합제에 안정적으로 커플링된다. 이러한 방사성핵종은 베타-방사체, 예를 들어, 인-32, 스칸듐-47, 구리-67, 갈륨-67, 이트륨-88, 이트륨-90, 요오드 -125, 아이오딘-131, 사마륨-153, 루테튬-177, 레늄-186 또는 레늄-188, 및 알파-방사체, 예를 들어 아스타틴-211, 납-212, 비스무트-212, 비스무트-213 또는 악티늄-225를 포함한다.

[0545] 예시적인 검출가능한 모이어티는 또한 서양고추냉이 퍼옥시다제, 아세틸콜린에스테라제, 알칼린 포스파타제, 베타-갈락토시다제 및 루시페라제를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 추가의 예시적인 형광성 물질은 로다민, 플루로레세인, 플루오레세인 아이소티오사이아네이트, 움벨리페론, 다이클로로트리아지닐아민, 피코에리트린 및 단실 클로라이드를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 추가의 예시적인 화학발광성 모이어티는 루미놀을 포함하지만 이들로 않는다. 추가의 예시적인 생물발광성 물질은 루시페린 및 아에쿠오린을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 추가의 예시적인 방사활성도 물질은 아이오딘-125, 탄소-14, 황-35, 트리움 및 인-32를 포함한다.

#### [0546] 치료 방법

[0547] 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물은 암, 감염, 면역 장애, 및 염증성 질환 또는 병태를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 질환 및 장애를 치료하는데 응용을 갖는다.

[0548] 또한, 본 발명의 작용제 중 임의의 것은 암, 감염, 면역 장애, 염증성 질환 또는 병태 및 자가면역 질환을 포함

하지만 이에 제한되지 않는 다양한 질환 및 장애를 치료하기 위한 의약의 처리 또는 제조 시에 사용될 수 있다.

[0549] 일부 실시형태에서, 본 발명은 암을 갖는 환자의 치료에 관한 것이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 암은 신체 기관 및 전신의 정상 기능화를 방해할 수 있는 세포의 임의의 조절되지 않는 성장을 지칭하고, 원발성 및 전이성 종양 둘 다를 포함한다. 원발성 종양 또는 이들의 원래의 위치로부터 이동한 암 및 시드 필수 기관(seed vital organ)은 궁극적으로 영향받은 기관의 기능성 저하를 통해 대상체의 사멸을 초래한다. 전이는 원발성 종양으로부터 신체의 다른 부분으로 암 세포의 전파로부터 생성되는, 원발성 종양 위치로부터 떨어진, 암 세포 또는 암 세포의 군이다. 전이는 궁극적으로 대상체의 사망을 야기한다. 예를 들어, 암은 양성 및 악성 암, 용종, 과형성뿐만 아니라 휴면 상태의 종양 또는 미소전이(micrometastasis)를 포함할 수 있다.

[0550] 치료될 수 있는 예시적인 암은 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: 기저 세포 암종, 담즙관암; 방광암; 골암; 뇌 및 중추 신경계암; 유방암; 복막의 암; 자궁경부암; 용모막암; 결장 및 직장암; 연결 조직암; 소화계의 암; 자궁내막암; 식도암; 눈암; 두경부의 암; 위암(위장암 포함); 교아세포종; 간 암종; 간세포암; 상피내 신생물; 신장 또는 신암; 후두암; 백혈병; 간암; 폐암(예를 들어, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평 암종); 흑색종; 골수종; 신경아세포종; 구강암(입술, 혀, 입, 및 인두); 난소암; 췌장암; 전립선 암; 망막모세포종; 횡문근육종; 직장암; 호흡계의 암; 타액선 암종; 육종; 피부암; 편평 세포암; 위암; 고환 암; 갑상선암; 자궁 또는 자궁내막암; 비뇨기계의 암; 음문암; 호지킨림프종 및 비-호지킨 림프종을 포함하는 림프종뿐만 아니라, B-세포 림프종(저 등급/여포성 비-호지킨 림프종(NHL) 포함); 소 림프구성(SL) NHL; 중간 등급/여포성 NHL; 중간 등급의 확산성 NHL; 고 등급의 면역아세포성 NHL; 고 등급의 림프아구성 NHL; 고 등급의 작은 비-절단된 세포 NHL; 별키병 NHL; 외투 세포 림프종; AIDS-관련 림프종; 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom's Macroglobulinemia); 만성 림프성 백혈병(CLL); 급성 림프모구성 백혈병(ALL); 급성 골수성 백혈병(AML) 모발 세포 백혈병; 만성 골수아구성 백혈병; 뿐만 아니라 다른 암종 및 육종; 및 이식 후 림프구증식성 장애(PTLD) 뿐만 아니라, 모반증과 관련된 비정상적인 혈관 증식, 부종(예를 들어, 뇌 종양과 관련된 것), 및 메이그 증후군.

[0551] 각종 실시형태에서, 본 발명은 암의 치료를 위한 변형된 신호전달체를 추가로 포함하는 키메라의 부분인 Clec9A 결합체를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합체는 종양을 상당히 감소 및/또는 제거한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합체는, 다른 항암제, 예컨대, 화학치료제, 면역관문 저해제 및 면역억제제와 조합하여 대상체에게 투여되는 경우 종양을 유의하게 감소 및/또는 제거한다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합체와 다른 항암제의 조합물은 상승작용적으로 종양 크기를 감소시키고/시키거나 종양 세포를 제거한다.

[0552] 각종 실시형태에서, 본 발명은 하나 이상의 표적화 모이어티 및 1종 이상의 변형된 신호전달체를 포함하는 키메라의 부분인 Clec9A 결합체를 사용한 암 병용 요법에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 예를 들어, Clec9A에 대한 표적화 모이어티 및 1종 이상의 신호전달체를 포함하는 키메라 또는 융합 단백질 및 항암제와의 조합물에서의 이의 용도를 제공한다.

[0553] 예를 들어, 각종 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 Clec9A 결합체 및 변형된 신호전달체, 예컨대, 비제한적으로 돌연변이된 인간 인터페론, 예컨대, 인간 인터페론 알파 2를 비롯한 IFN 알파의 키메라를 포함하는 암을 위한 병용 요법에 관한 것이다.

[0554] 다른 실시형태에서, 본 발명의 Clec9A 결합체는 다중 표적화 모이어티를 포함하는 키메라의 부분이고, 따라서 이중특이적 또는 삼중특이적 포맷으로 존재한다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 Clec9A 결합체 및 면역관문 저해제 결합체(예를 들어, 항-PD-L1, 항-PD-1, 항-PD-L2 또는 항-CTLA) 및 변형된 신호전달체, 예컨대, 비제한적으로 돌연변이된 인간 인터페론, 예컨대, 인간 인터페론 알파 2를 비롯한 IFN 알파의 키메라를 포함하는 암을 위한 병용 요법에 관한 것이다.

[0555] 각종 실시형태에서, 신호전달체는 이의 수용체 중 하나 이상에 대해 감소된 친화성 또는 활성도 갖도록 변형되며, 이는 키메라 단백질의 활성도(효능작용 또는 길항작용 포함)의 약화를 허용하고/하거나 키메라 또는 융합 단백질의 비-특이적인 신호전달 또는 바람직하지 않는 격리를 방지한다. 일부 실시형태에서, 수용체에서 감소된 친화도 또는 활성도는 본 명세서에 기재된 바와 같은 표적화 모이어티 중 하나 이상으로의 부착에 의해서 회복될 수 있다.

[0556] 일부 실시형태에서, 본 발명 미생물 감염 및/또는 만성 감염을 갖는 환자의 치료에 관한 것이다. 예시적인 감염은 HIV/AIDS, 결핵, 골수염, B형 간염, C형 간염, 엡스타인-바르 바이러스(Epstein-Barr virus) 또는 파보바이러스, T 세포 백혈병 바이러스, 세균 과성장 증후군, 진균 또는 기생충 감염을 포함하지만 이들로 제한되지 않

는다.

- [0557] 각종 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 염증성 질환 또는 병태, 예를 들어, 염증, 급성 염증, 만성 염증, 호흡 질환, 죽상경화증, 재발협착증, 천식, 알레르기성 비염, 아토피성 피부염, 패혈성 쇼크, 류마티스 관절염, 염증성 장질환, 염증성 골반 질환, 통증, 안구 염증 질환, 셀리악병, 레이 증후군(Leigh Syndrome), 글리세롤 카이나제 결핍증, 가족성 호산백혈구 증가증(FE), 상염색체 열성 뇌성 운동실조증(autosomal recessive spastic ataxia), 후두 염증성 질환; 결핵; 만성 담낭염, 기관지 확장증, 규폐증 및 다른 진폐증을 치료하거나 예방하는데 사용된다.
- [0558] 각종 실시형태에서, 본 발명은 자가면역 및/또는 신경변성 질환을 치료하는데 적용된다.
- [0559] 각종 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 바람직하지 않은 CTL 활성을 특징으로 하는 1종 이상의 병태 및/또는 높은 수준의 세포 사멸을 특징으로 하는 병태를 치료 또는 예방하는데 사용된다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 비제어되는 또는 과활성 면역 반응과 연관된 1종 이상의 병태를 치료 또는 예방하는데 사용된다.
- [0560] 각종 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 1종 이상의 자가면역 질환 및/또는 신경변성 질환 또는 병태, 예컨대, MS, 진성 당뇨병, 루푸스, 셀리악병, 크론병, 췌양성 결장염, 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 경화증, 굿패스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 베게너 육아종증, 자가면역 간질, 라스무센의 뇌염(Rasmussen's encephalitis), 원발성 담즙 경화증, 경화 쓸개관염, 자가면역 간염, 애디슨병(Addison's disease), 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 섬유근육통, 메니에르 증후군; 이식 거부(예를 들어, 동종이식체 거부의 예방), 악성 빈혈, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 홍반성 루푸스, 중증 근무력증, 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 그레이브병(Grave's disease) 및 다른 자가면역 질환을 치료하거나 예방하기 위해 사용된다.
- [0561] 각종 실시형태에서, 본 발명은 다양한 자가면역 및/또는 신경변성 질환을 치료 또는 예방하는데 사용된다. 일부 실시형태에서, 자가면역 및/또는 신경변성 질환은 MS(비제한적으로 본 명세서에 기재된 하위유형 포함), 알츠하이머병(예를 들어, 비제한적으로 조기 발생 알츠하이머병, 말기 발병 알츠하이머병, 및 가족성 알츠하이머병(FAD), 파킨슨병 및 파킨슨증후군(예를 들어, 비제한적으로, 특발성 파킨슨 질환, 혈관 파킨슨증후군, 약물-유도된 파킨슨증후군, 루이소체 치매(Dementia with Lewy bodies), 유전된 파킨슨 질환, 청소년 파킨슨 질환), 헌팅턴병, 근위축성 측색경화증(ALS, 예를 들어, 비제한적으로, 산발성 ALS, 가족성ALS, 서 태평양 ALS, 청소년 ALS, 히라마야병(Hiramaaya Disease))으로부터 선택된다.
- [0562] 각종 실시형태에서, 본 발명은 MS를 치료 또는 예방하는데 사용된다. 각종 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 Clec9a 결합제는 다수의 MS 증상을 제거 및 감소시키는데 사용된다. 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법으로 예방 또는 치료될 수 있는 다발성 경화증과 연관된 예시적인 증상은 시신경염, 복시, 안구진탕, 눈꺼덩이상증(ocular dysmetria), 핵간안근마비, 움직임 및 소리 안내섬광, 들신경동공결손, 부전마비, 단불완전마비, 대부전마비, 반신부전마비, 사지부전마비, 마비, 대마비, 편마비, 사지마비(tetraplegia, quadraplegia), 경직, 구음장애, 근위축, 쥐, 경련, 저긴장, 클로누스(clonus), 근육간대경련, 근잔떨림, 하지 불안 증후군, 족하수, 기능장애 반사작용, 지각이상, 마취, 신경통, 신경병성 및 신경성 통증, 레르미트 징후(l'hermitte's sign), 고유수용성 기능장애, 삼차신경통, 운동실조, 기도 진전, 운동측정장애, 전정 실조, 어지러움, 언어 운동실조, 근긴장이상, 상반운동반복장애, 빈뇨(frequent micturation), 방광 경직, 이완성 방광, 배뇨근조임근협동장애, 발기 부전, 성감이상증, 불감증, 변비, 대변 절박증, 변실금, 우울증, 인지 장애, 치매, 감정기복, 정서불안, 다행증, 양극성 증후군, 불안, 실어증, 언어장애증, 피로, 유토프 증상(Uthoff's symptom), 소아 위식도 역류 및 수면 장애를 포함한다. 대상체에서 이들 증상 중 하나 이상의 완화 또는 개선은 본 명세서에 기재된 바와 같은 1종 이상의 작용제에 의해서 달성될 수 있다.
- [0563] 각종 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 Clec9a 결합제는 임상 고립 증후군(clinically isolated syndrome: CIS)을 치료 또는 예방하는데 사용된다. 임상 단독 증후군(CIS)은 MS와 양립될 수 있는 단일 단일증상 공격, 예컨대, 시신경염, 뇌졸중 증상 및 부분 척수염이다. 두 번째 임상 공격을 경험하는 CIS 환자는 일반적으로 임상적으로 명확한 다발성 경화증(CDMS)을 가진 것으로 간주된다. CIS 및 MRI 병변이 있는 환자 중 80% 이상이 MS 발달을 계속하는 반면, 약 20%는 자체-제한되는 과정을 갖는다. MS와 일관된 단일 임상 공격을 경험한 환자는 임상적으로 명확한 다발성 경화증이 발생하기 전에 다발성 경화증과 일관된 적어도 하나의 병변을 가질 수 있다. 각종 실시형태에서, 본 발명에 기재된 Clec9a 결합제는 CIS가 예를 들어 RRMS를 비롯한 MS로 발달하지 않도록 CIS를 치료하는데 사용된다.



- [0564] 각종 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 Clec9a 결함제는 방사선 고립 증후군(radiologically isolated syndrome: RIS)을 치료 또는 예방하는데 사용된다. RIS에서, 부수적인 영상 소견은 임상 징후 또는 증상이 없을 때 염증성 탈수초화를 암시한다. 각종 실시형태에서, Clec9a 결함제는 RIS가 예를 들어 RRMS를 비롯한 MS로 발달하지 않도록 RIS를 치료하는데 사용된다.
- [0565] 각종 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 Clec9a 결함제는 양성 다발성 경화증; 재발성-감퇴 다발성 경화증(RRMS); 이차 진행성 다발성 경화증(SPMS); 진행성 재발성 다발성 경화증(PRMS); 및 원발성 진행성 다발성 경화증(PPMS) 중 하나 이상을 치료하는데 사용된다.
- [0566] 양성 다발성 경화증은 초기 발병 후 10 내지 15년 동안 완전한 회복, 지속적인 장애 없음 및 질환 진행 없음으로 1 내지 2 악화를 특징으로 하는 후향 진단이다. 그러나 양성 다발성 경화증은 다른 형태의 다발성 경화증으로 진행될 수 있다. 각종 실시형태에서, Clec9a 결함제는 다발성 경화증이 MS로 발달하지 않도록 다발성 경화증을 치료하는데 사용된다.
- [0567] RRMS를 앓고 있는 환자는 산발적 악화 또는 재발뿐만 아니라 차도를 경험한다. 축삭 손실의 병변 및 증거는 RRMS를 갖는 환자에 대한 MRI에서 보이거나 보이지 않을 수 있다. 각종 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 Clec9a 결함제는 RRMS를 치료하는데 사용된다. 일부 실시형태에서, RRMS는 RRMS를 갖는 환자; SPMS 및 중첩 재발을 갖는 환자; 및 맥도날드 기준에 따라서 후속 MRI 스캔에서 병변 전파를 나타내는 CIS를 갖는 환자를 포함한다. 본 명세서에서 "재발", "확인된 재발"또는 "임상적으로 정의된 재발"로서 또한 사용될 수 있는 임상적 재발은 하나 이상의 새로운 신경학적 이상의 출현 또는 하나 이상의 이전에 관찰된 신경학적 이상의 재발이다. 이러한 임상 상태의 변화는 48시간 이상 지속되어야 하고, 적어도 30일의 비교적 안정적이거나 개선된 신경학적 상태가 직전에 선행된다. 일부 실시형태에서, 이전 평가와 비교할 때 확장 장애 상태 척도(Expanded Disability Status Scale: EDSS) 점수에서 적어도 1.00 또는 7개 FS 중 2개 이상의 점수에서의 하나의 등급 또는 FS 중 하나의 점수에서의 2개의 등급의 증가와 일관된 관찰된 객관적인 신경학적 변화가 동반되는 경우 사례는 재발로 카운트된다.
- [0568] SPMS는 RRMS로부터 발병할 수 있다. SPMS에 걸린 환자는 재발, 차도 동안의 회복 정도의 감소, RRMS 환자보다 덜 빈번한 재발 및 더 현저한 신경학적 결함을 갖는다. SPMS를 갖는 환자의 MRI에서는 뇌량, 중간선 중심 및 척수의 위축에 대한 마커 인 심실의 확대가 관찰된다. 각종 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 Clec9a 결함제는 RRMS가 SPMS로 발달하지 않도록 RRMS를 치료하는데 사용된다.
- [0569] PPMS는 구별되는 공격 또는 차도 없이 증가된 신경학적 결함의 꾸준한 진행을 특징으로 한다. PPMS를 갖는 환자의 MRI에서는 뇌 병변, 광범위 척수 손상 및 축삭 손실의 증거가 명확하다. PPMS는 차도 없이 신경학적 결함을 증가시키는 과정을 진행하면서 급성 악화 기간을 갖는다. PRMS를 앓고 있는 환자의 MRI에서 병변이 명백하다. 각종 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 Clec9a 결함제는 RRMS 및/또는 SPMS가 PPMS로 발달하지 않도록 RRMS 및/또는 SPMS를 치료하는데 사용된다.
- [0570] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 Clec9a 결함제는 MS의 재발 형태의 치료 방법에서 사용된다. 일부 실시형태에서, Clec9a 결함제는 신체 장애의 축적을 둔화시키고/시킴거나 임상적 악화의 빈도를 감소시키도록 MS의 재발 형태의 치료 방법에서 사용되고, 그리고 선택적으로 제1 임상 에포소드를 경험하고, MS와 관련된 MRI 특징부를 갖는 환자의 치료 방법에서 사용된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 Clec9a 결함제는 신경학적 장애 및/또는 임상적 악화의 빈도를 감소시키기 위해서 재발성 감퇴 MS, 진행성 재발 MS 또는 이차 진행성 MS를 악화시키는 치료 방법에서 사용된다. 일부 실시형태에서, Clec9a 결함제는 재발의 빈도 및/또는 중증도를 감소시킨다.
- [0571] 일부 실시형태에서, Clec9a 결함제는 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9 또는 10 또는 그 초과와 질환 변형 요법(DMT)에 대해서 부적절한 반응을 갖거나(또는 난치성인) 환자에서 MS의 재발 형태를 치료하는 방법에서 사용된다.
- [0572] 각종 실시형태에서, 대상체의 증상은 예컨대, EDSS 또는 재발 빈도의 감소 또는 지속적인 진행까지의 시간 증가 또는 자기 공명 영상화(MRI) 특성, 빈번한 일련의 MRI 연구에서의 개선에 의해서 그리고 치료 전 및 후에 환자 상태의 측정치를 비교함으로써 정량적으로 평가될 수 있다. 성공적인 치료 시에, 환자 상태는 개선될 것이다(예를 들어, EDSS 측정 수 또는 재발 빈도가 감소될 것이거나 또는 지속적인 진행까지의 시간이 증가될 것이거나 또는 MRI 스캔이 더 약한 병리학을 나타낼 것이다).
- [0573] 일부 실시형태에서, 환자는 예를 들어, 반응성 표시를 위해서 예를 들어, Clec9a 결함제를 제공받기 전, 제공받

는 동안 또는 제공받은 후에 평가될 수 있다. 치료 효과의 다양한 임상 또는 다른 표시, 예를 들어, EDSS 점수; MRI 스캔; 재발 수, 비율 또는 중증도; 다발성 경화증 기능성 점수(multiple sclerosis functional composite: MSFC); 다발성 경화증 삶의 질 재고(multiple sclerosis quality of life inventory: MSQLI); 페이스 직렬 추가 시험(Paced Serial Addition Test: PASAT); 상징 디지털 양식 시험(symbol digit modalities test: SDMT); 25-걸음 보행 시험; 9-구멍 페그 시험; 낮은 콘트라스트 시력(low contrast visual acuity); 변형된 피로 영향 척도(Fatigue Impact Scale); 확장 장애 상태 척도(EDSS); 다발성 경화증 기능성 점수(MSFC); 백의 우울 척도(Beck Depression Inventory); 및 7/24 공간 리콜 시험(Spatial Recall Test)이 사용될 수 있다. 각종 실시형태에서, Clec9A 결합제는 이들 척도 중 하나 이상의 개선을 유발한다. 추가로, 환자는 요법 동안 다양한 시간에서 모니터링될 수 있다. 일부 실시형태에서, Clec9a 결합제는 공간 및 시간에서의 맥도널드 산재(MacDonald dissemination)에 의해서 평가되는 바와 같은 질환 개선을 유발한다. 예를 들어, 공간에서의 산재에 대해서, 병변 영상화, 예컨대, 예에 의해서, 적어도 하나의 가돌리늄-증진 병변 또는 9 T2 하이퍼인텐스(hyperintense) 병변; 적어도 하나의 천막하 병변; 적어도 하나의 피질 주위 병변; 적어도 약 3개의 뇌실주위 병변; 및 척수 병변을 비롯한 바크호프-틴토어(Barkhof-Tintore) MR 영상화 기준이 사용될 수 있다. 시간의 산재에 대해서, MRI가 또한 사용될 수 있고; 예를 들어, 초기 임상 사례 3개월 이상 이후에 수행되는 뇌의 MRI 스캔이 새로운 가돌리늄-증진 병변을 나타내는 경우, 이것은 새로운 CNS 염증성 사례를 나타낼 수 있는데, 그 이유는 MS에서의 가돌리늄 증진의 기간이 일반적으로 6주보다 짧기 때문이다. 가돌리늄-증진 병변이 없고, 새로운 T2 병변(초기 사례 시간에 MRI를 가정)이 존재하는 경우, 새로운 T2 병변 또는 가돌리늄-증진 병변의 입증과 함께 추가의 3개월 후에 반복 MR 영상화 스캔이 필요할 수 있다.

[0574] 일부 실시형태에서, 질환 효과는 전문가 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Lavery, *et al.* Multiple Sclerosis International, Vol 2014 (2014), Article ID 262350]에 기재된 측정치 중 임의의 것을 사용하여 측정된다.

[0575] 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제는 하기 중 하나 이상을 초래한다: (a) EDSS의 1.0점의 하락으로서 정의되는 장애의 악화의 예방, (b) 재발까지의 시간 증가, (c) 가돌리늄 증진 병변의 수 및/또는 부피의 감소 또는 안정화, (d) 감소된 연관 재발률, (e) 증가된 재발 기간 및 NRS 점수에 의한 중증도, (f) MRI에 의해서 측정되는 경우 질환 활성도의 감소(새로운 병변 또는 커진 병변의 연간 비율), (g) 1년 또는 2년째에 더 낮아진 평균 재발 횟수, (h) 3개월째에 EDSS에 의해서 평가되는 경우 지속된 질환 진행, (i) CDMS로의 전환의 예방, (j) 새로운 또는 증가된 T2 병변이 없거나 거의 없음, (k) 하이퍼인텐스 T2 병변 부피의 최소 변화, (l) 맥도널드 정의된 MS까지의 증가된 시간, (m) 12주째에 EDSS의 지속된 악화에 의해서 측정되는 경우 장애의 진행의 예방, (n) 96주째에 재발까지의 시간의 감소 및 (o) 뇌위축의 감소 또는 안정화(예를 들어, 기준선으로부터의 백분율 변화).

[0576] 일 실시형태에서, 이전 재발 후에 3 내지 24개월(예를 들어, 6 내지 18개월, 예를 들어, 12개월)에 측정되는 경우, Clec9A 결합제가 투여되고, 치료제의 투여 전 또는 치료 개시 전의 재발률과 비교할 때(예를 들어, 12개월 동안 또는 12개월 미만 동안, 예를 들어, 약 10, 또는 8, 또는 약 4, 또는 2개월 미만 동안의 투여 후에 재발률과 비교할 때) 재발률 감소(예를 들어, 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 그 초과)의 재발률 감소)를 야기하기에 효과적이다.

[0577] 일 실시형태에서, Clec9A 결합제가 투여되고, 이것은 치료전 상태로부터의 EDSS 점수의 증가의 예방을 초래하기에 효과적이다. 쿠르츠케(Kurtzke) 확장 장애 상태 척도(EDSS)는 다발성 경화증의 장애를 정량하는 방법이다. EDSS는 더 낮은 계층의 MS를 갖는 사람을 묶는데 사용되었던 이전 장애 상태 척도를 대체하였다. EDSS는 8 기능성 시스템(FS)에서의 장애를 정량하고, 신경학자가 이들 각각에서 기능성 시스템 점수(FSS)를 배정하는 것을 가능하게 한다. 기능성 시스템은 피라미드, 소뇌, 뇌줄기, 감각, 장 및 방광, 시각 및 뇌이다.

[0578] 일 실시형태에서, Clec9A 결합제가 투여되고, 이것은 Clec9a 결합제의 투여 이후에 EDSS 점수에 비해서 (예를 들어, 12개월 동안 또는 12개월 미만 동안, 예를 들어, 10개월, 8개월, 4개월 미만 또는 더 적은 개월 미만 동안 또는 치료 개시 이전) EDSS 점수 감소(예를 들어, 적어도 3개월, 6개월, 1년 또는 그 초과에 걸쳐서 예를 들어, 1, 1.5, 2, 2.5, 3점 또는 그 초과)의 감소)를 야기하기에 효과적이다.

[0579] 일 실시형태에서, Clec9A 결합제가 투여되고, 이것은 12개월 동안 또는 12개월 미만 동안, 예를 들어, 10개월, 8개월, 4개월 미만 또는 더 적은 개월 동안 Clec9A 결합제를 투여한 후에 또는 치료 개시 이전에, 새로운 병변의 수에 비해서, 전체 또는 임의의 하나의 유형의 새로운 병변의 수의 감소(예를 들어, 적어도 10%, 20%, 30%, 40% 감소)를 야기하기에 효과적이다.

[0580] 일 실시형태에서, Clec9A 결합제가 투여되고, 이것은 12개월 동안 또는 12개월 미만 동안, 예를 들어, 10개월,

8개월, 4개월 미만 또는 더 적은 개월 동안 Clec9a 결합제를 투여한 후에 또는 치료 개시 이전에, 병변의 수에 비해서, 전체 또는 임의의 하나의 유형의 병변의 수의 감소(예를 들어, 적어도 10%, 20%, 30%, 40% 감소)를 야기하기에 효과적이다.

[0581] 일 실시형태에서, Clec9A 결합제가 투여되고, 이것은 12개월 동안 또는 12개월 미만 동안, 예를 들어, 10개월, 8개월, 4개월 미만 또는 더 적은 개월 동안 투여한 후에 또는 치료 개시 이전에, 새로운 병변의 출현율에 비해서, 전체 또는 임의의 하나의 유형의 새로운 병변의 출현율의 감소(예를 들어, 적어도 10%, 20%, 30%, 40%의 감소된 비율)를 야기하기에 효과적이다.

[0582] 일 실시형태에서, Clec9A 결합제가 투여되고, 이것은 12개월 동안 또는 12개월 미만 동안, 예를 들어, 10개월, 8개월, 4개월 미만 또는 더 적은 개월 동안 투여한 후에 또는 치료 개시 이전에, 병변 면적의 증가에 비해서, 전체 또는 임의의 하나의 유형의 병변 면적의 증가 감소(예를 들어, 적어도 10%, 20%, 30%, 40%의 감소된 증가)를 야기하기에 효과적이다.

[0583] 일 실시형태에서, Clec9A 결합제가 투여되고, 이것은 12개월 동안 또는 12개월 미만 동안, 예를 들어, 10개월, 8개월, 4개월 미만 또는 더 적은 개월 동안 투여한 후에 또는 치료 개시 이전에, 시신경염의 발생률 또는 증상에 비해서, 시신경염의 발생률 또는 증상의 감소(예를 들어, 개선된 시력)를 야기하기에 효과적이다.

[0584] 각종 실시형태에서, 본 발명의 방법은 인간 대상체의 치료에 유용하다. 일부 실시형태에서, 인간은 소아 인간이다. 다른 실시형태에서, 인간은 성인 인간이다. 다른 실시형태에서, 인간은 노인 인간이다. 다른 실시형태에서, 인간은 환자로 지칭될 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간은 여성이다. 일부 실시형태에서, 인간은 남성이다.

[0585] 특정 실시형태에서, 인간은 약 1 내지 약 18개월, 약 18 내지 약 36개월, 약 1 내지 약 5세, 약 5 내지 약 10세, 약 10 내지 약 15세, 약 15 내지 약 20세, 약 20 내지 약 25세, 약 25 내지 약 30세, 약 30 내지 약 35세, 약 35 내지 약 40세, 약 40 내지 약 45세, 약 45 내지 약 50세, 약 50 내지 약 55세, 약 55 내지 약 60세, 약 60 내지 약 65세, 약 65 내지 약 70세, 약 70 내지 약 75세, 약 75 내지 약 80세, 약 80 내지 약 85세, 약 85 내지 약 90세, 약 90 내지 약 95세 또는 약 95 내지 약 100세 범위의 연령이다. 각종 실시형태에서, 인간은 30세 초과 연령이다.

[0586] 면역 조절

[0587] 각종 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 면역 조절의 방법에서의 용도가 발견될 수 있고 발견된다. 예를 들어, 각종 실시형태에서, 본 발명의 치료 방법은 본 명세서에 기재된 면역 조절을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역 조절은 수지상 세포(DC)의 맥락에서 변형된 IFN 신호전달을 비롯한 IFN 신호전달을 포함한다.

[0588] 각종 실시형태에서, 다중특이적 Clec9a 결합제가 제공된다. 일부 실시형태에서, 이러한 본 발명의 다중특이적 Clec9a 결합제는 Clec9A 및 하나 이상의 면역 세포에서 발견되는 하나 이상의 항원을 인식하여 이에 결합하며, 이것은 비제한적으로 거핵구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 호염기구, 호중구, 호산구, 단핵구, 대식세포, 자연 세포, T 림프구(예를 들어, 세포독성 T 림프구, T 헬퍼 세포, 자연 세포 T 세포), B 림프구, 형질 세포, 수지상 세포, 또는 이의 하위세트를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, Clec9A 결합제는 관심대상 항원에 특이적으로 결합하며 하나 이상의 면역 세포를 효과적으로 직접 또는 간접적으로 모집한다.

[0589] 일부 실시형태에서, Clec9a 결합제는 관심대상 항원에 특이적으로 결합하며 하나 이상의 면역 세포를 효과적으로 직접 또는 간접적으로 모집하여 면역억제성 효과를 유발하고, 예를 들어, Clec9a 결합제는 면역억제성 면역 세포를 직접적으로 또는 간접적으로 모집한다. 일부 실시형태에서, 면역억제성 면역 세포는 조절성 T 세포(또는 "Treg", 이것은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 면역계를 조절하고, 자가면역 질환을 제거하고, 자가 항원에 대한 내성을 유지하고, 항-종양 면역 반응을 방해하는 T 세포의 하위집단을 지칭함)이다. 다른 면역억제성 면역 세포는 골수성 억제세포(또는 "MSC", 이것은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 골수 기원, 미성숙 상태 및 T 세포 반응을 강력하게 억제하는 능력에 의해서 정의되는 세포의 이종 집단을 지칭함); 종양 연관된 호중구(또는 "TAN", 이것은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 면역 반응을 억제할 수 있는 호중구의 하위세트를 지칭함); 종양 연관된 대식세포(또는 "TAM", 이것은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 면역 반응을 감소시킬 수 있는 대식세포의 하위세트를 지칭함), M2 대식세포 및/또는 종양-유도 비만 세포(이것은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 골수-유래된 장기간 생존 이종 세포 집단의 하위세트를 지칭함)를 포함한다. 또한, 면역억제성 면역 세포는 Th2 세포 및 Th17 세포를 포함한다. 추가로, 면역억제성 면역 세포는 면역 세포, 예를 들어, CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포(1종 이상의 면역관문 저해성 수용체를 발현함)(예를 들어, 수용체, 제어되지 않는 면역 반응을 예방하거나 저해하는 면역 세포 상에서 발현되는 CTLA-4, B7-H3, B7-H4, TIM-3 포함)를 포함한다(문헌

[Stagg, J. *et. al.*, Immunotherapeutic approach in triple-negative breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* (2013) 5(3):169-181)] 참고).

- [0590] 일부 실시형태에서, Clec9a 결합제는 조절성 T 세포(Treg) 증식을 자극한다. Treg 세포는 Foxp3(Forkhead box p3) 전사 인자의 발현을 특징으로 한다. 대부분의 Treg 세포는 CD4+ 및 CD25+이고, 헬퍼 T 세포의 하위세트로서 간주될 수 있지만, 작은 집단은 CD8+일 수 있다. 따라서, 본 발명의 방법에 의해서 조절될 면역 반응은 선택적으로 항원에 대한 반응으로, Treg 세포의 증식을 유도하는 단계를 포함할 수 있다. 따라서 이러한 방법은 대상체에게 항원을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 항원은 Clec9a에 대해서 친화도를 갖는 결합제와 회합된다. 항원은 Treg 세포의 증식을 촉진하는 아주반트와 함께 투여될 수 있다.
- [0591] 이러한 방법이 특이적 항원에 반응하여 Treg 세포의 증식 및 분화를 자극하는 것을 포함하는 한, 그것은 면역 반응을 자극하는 방법이라고 간주될 수 있다. 그러나, Treg 세포가 다른 방식으로 항원에 대한 면역계의 다른 세포의 반응을 조절할 수 있고, 예를 들어, 이의 활성도를 저해 또는 억제할 수 있다는 것을 고려할 때, 전체로서의 면역계에 대한 효과는 그러한 항원에 대한 반응을 조절(억제 또는 저해) 할 수 있을 것이다. 본 발명의 이러한 양상의 방법은 항원에 대한 면역 반응을 조절(예를 들어, 저해 또는 억제)하는 방법으로서 동등하게 지칭될 수 있다.
- [0592] 일부 실시형태에서, 이러한 방법은 이러한 항원에 대한 미리 존재하는 면역 또는 진행 중인 면역 반응을 갖는 대상체에서도, 특정 항원에 대한 바람직하지 않은 면역 반응을 치료적으로 또는 예방적으로 저해 또는 억제한다. 이것은 예를 들어, 자가면역 질환의 치료에 특히 유용할 수 있다.
- [0593] 특정 조건 하에서, Clec9a를 발현하는 항원 제시 세포에 대해서 항원을 표적화함으로써 특정 항원에 대해서 대상체를 내성화(tolerize)시키는 것이 또한 가능할 수 있다. 따라서 본 발명은 대상체에서 항원에 대해서 내성을 유도하는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 항원을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 항원은 Clec9a에 대해서 친화도를 갖는 결합제와 회합되고, 여기서 항원은 아주반트의 부재 하에서 투여된다. 본 명세서에서 내성은 전형적으로 면역 세포의 고갈을 포함하는데, 이것은 그렇지 않았으면 그러한 항원에 반응하거나 또는 그러한 면역 세포에서 항원에 대한 반응성의 지속적인 감소를 유도할 수 있었을 것이다.
- [0594] 대상체가 바람직하지 않은 면역 반응을 나타내거나 바람직하지 않은 면역 반응의 발생 위험이 있는 항원에 대한 Treg 반응을 증가시키는 것이 특히 바람직할 수 있다. 예를 들어, 그것은 면역 반응이 자가면역 질환에서 일어나는 자기 항원일 수 있다. 특이적 항원이 잠재적으로 병원성으로 유의한 것으로 식별된 자가면역 질환의 예는 다발성 경화증(미엘린 기본 단백질), 인슐린-의존성 진성 당뇨병(글루탐산 데카복실라제), 인슐린-내성 진성 당뇨병(인슐린 수용체), 쉐리악병(글리아딘), 수포성유사천포창(콜라겐 타입 XVII), 자가-면역 용혈성 빈혈(auto-immune haemolytic anaemia)(Rh 단백질), 자가-면역 혈소판 감소증(GpIIb/IIIa), 중증 근무력증(아세틸콜린 수용체), 그레이브병(갑상선-자극 호르몬 수용체), 사구체신염, 예컨대, 굿패스처병(알파3(IV)NC1 콜라겐) 및 악성 빈혈(내재 인자)을 포함한다. 대안적으로 표적 항원은 또한 숙주 조직에 손상을 유발하는 반응을 자극하는 외인성 항원일 수 있다. 예를 들어, 급성 류마티스열은 심근 세포 항원과 교차 반응하는 연쇄상구균성 항원에 대한 항체 반응에 의해서 유발된다. 따라서 이러한 항원 또는 특정 단편 또는 이의 에피토프는 본 발명에서 사용하기에 적합한 항원일 수 있다.
- [0595] 일부 실시형태에서, 본 발명의 작용제 또는 이러한 작용제를 사용하는 방법은 예를 들어, 리간드에 대한 Clec9a 결합을 감소 또는 저해함으로써 Clec9a 신호전달(예를 들어, Clec9a의 중화를 통해서)을 방해한다. 일부 자가면역 질환은 상당히 높은 수준의 세포 사멸을 특징으로 하고, 이들 세포와 연관된 자기 항원에 대한 면역 반응이 이러한 병태의 발병기전에 기여할 수 있다고 여겨진다. 따라서 Clec9a 길항제는 Clec9a가 죽은 세포 또는 죽어가는 세포(예를 들어, 면역원성 세포 사멸을 겪고 있는 것)에 노출된 리간드에 결합하는 것을 예방하는데 사용될 수 있고, 따라서 이들 항원에 대한 면역 반응의 자극을 예방할 수 있다.
- [0596] 각종 실시형태에서, 본 발명의 작용제 또는 이들 작용제를 사용하는 방법은 자가반응성 T 세포를 감소시키거나 억제한다. 일부 실시형태에서, 선택적으로 키메라의 맥락에서 인터페론 신호전달을 통한, 다중특이적 Clec9a 결합제는 이러한 면역억제를 유발한다. 일부 실시형태에서, 다중특이적 Clec9a 결합제는 자가반응성 T 세포를 억제할 수 있는 PD-L1 또는 PD-L2 신호전달 및/또는 발현을 자극한다. 일부 실시형태에서, 선택적으로 키메라의 맥락에서 인터페론 신호전달을 통한, 다중특이적 Clec9a 결합제는 이러한 면역억제를 유발한다. 일부 실시형태에서, Clec9a 결합제 결합제는 자가반응성 T 세포를 억제할 수 있는 PD-L1 또는 PD-L2 신호전달 및/또는 발현을 자극한다.



- [0597] 각종 실시형태에서, 본 발명의 방법은 면역억제를 위해서 조절성 T 세포 대 효과기 T 세포의 비를 조절하여 예를 들어, 자가면역 질환을 치료하는 것을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 일부 실시형태에서, 세포독성 T 세포; 효과기 기억 T 세포; 중심 기억 T 세포; CD8<sup>+</sup> 줄기세포 기억 효과기 세포; TH1 효과기 T-세포; TH2 효과기 T 세포; TH9 효과기 T 세포; TH17 효과기 T 세포 중 하나 이상을 감소 및/또는 억제한다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 일부 실시형태에서, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> 조절성 T 세포, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 조절성 T 세포, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> 조절성 T 세포, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> 조절성 T 세포, TIM-3<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup> 조절성 T 세포, 림프구 활성화 유전자-3(LAG-3)<sup>+</sup> 조절성 T 세포, CTLA-4/CD152<sup>+</sup> 조절성 T 세포, 뉴로펩틴-1(Nrp-1)<sup>+</sup> 조절성 T 세포, CCR4<sup>+</sup>CCR8<sup>+</sup> 조절성 T 세포, CD62L(L-셀렉틴)<sup>+</sup> 조절성 T 세포, CD45RB<sup>low</sup> 조절성 T 세포, CD127<sup>low</sup> 조절성 T 세포, LRRC32/GARP<sup>+</sup> 조절성 T 세포, CD39<sup>+</sup> 조절성 T 세포, GITR<sup>+</sup> 조절성 T 세포, LAP<sup>+</sup> 조절성 T 세포, 1B11<sup>+</sup> 조절성 T 세포, BTLA<sup>+</sup> 조절성 T 세포, 타입 1 조절성 T 세포(Tr1 세포), T 헬퍼 타입 3(Th3) 세포, 자연 살해 T 세포 표현형의 조절성 세포(NKTreg), CD8<sup>+</sup> 조절성 T 세포, CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> 조절성 T 세포 및/또는 IL-10, IL-35, TGF-β, TNF-α, 갈렉틴-1, IFN-γ 및/또는 MCP1 을 분비하는 조절성 T-세포 중 하나 이상을 증가 및/또는 자극한다.
- [0598] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 면역 자극성 신호보다 면역 저해성 신호를 선호한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 면역 활성화 또는 공자극 신호를 반전 또는 억제하는 것이 가능하다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법은 면역 저해성 신호를 제공하는 것이 가능하다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 발명의 작용제 및 방법은 비제한적으로 4-1BB, OX-40, HVEM, GITR, CD27, CD28, CD30, CD40, ICOS 리간드; OX-40 리간드, LIGHT(CD258), GITR 리간드, CD70, B7-1, B7-2, CD30 리간드, CD40 리간드, ICOS, ICOS 리간드, CD137 리간드 및 TL1A 중 하나 이상인 면역 자극성 신호의 효과를 감소시킨다. 추가로, 일부 실시형태에서, 본 발명의 작용제 및 방법은 비제한적으로 CTLA-4, PD-L1, PD-L2, PD-1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160(BY55라고도 지칭됨), CGEN-15049, CHK 1 및 CHK2 카이나제, A2aR, CEACAM(예를 들어, CEACAM-1, CEACAM-3 및/또는 CEACAM-5) 및 각종 B-7 패밀리 리간드(B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 및 B7-H7를 포함하지만 이들로 제한되지 않음) 중 하나 이상인 면역 저해성 신호의 효과를 증가시킨다.
- [0599] 키트
- [0600] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 임의의 Clec9A 결합체(예를 들어, 추가 치료제의 존재 또는 부재 하에서)의 투여용 키트를 제공한다. 키트는 물질 또는 성분, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 본 발명의 약제학적 조성물 중 적어도 하나의 집합이다. 따라서, 일부 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 중 적어도 하나를 함유한다.
- [0601] 키트 내에 배치된 성분의 정확한 특성은 이의 의도된 목적에 좌우된다. 일 실시형태에서, 키트는 인간 대상체를 치료할 목적으로 구성된다.
- [0602] 사용을 위한 설명서가 키트에 포함될 수 있다. 사용을 위한 설명서는 목적하는 치료 결과를 달성하기 위해, 예를 들어, 암을 치료하기 위해 키트의 성분을 사용하는데 있어서 사용될 기술을 설명하는 가시적인 표현을 포함한다. 선택적으로, 키트는 당업자에 의해 용이하게 인식될 바와 같이, 다른 유용한 성분, 예컨대, 희석제, 완충제, 약제학적으로 허용 가능한 담체, 주사기, 카테터(catheter), 적용기(applicator), 피펫팅(pipetting) 또는 측정 도구, 봉대 물질 또는 다른 유용한 용품을 함유한다.
- [0603] 키트 내의 조립된 물질 및 성분은 전문가에게 제공되어 이들의 작동성 및 유용성을 보존하는 임의의 편의성 및 적합한 방식으로 저장될 수 있다. 예를 들어, 성분은 실온, 냉장 또는 냉동 온도에서 제공될 수 있다. 성분은 전형적으로 적합한 포장재 내에 함유된다. 각종 실시형태에서, 포장재는 널리 공지된 방법에 의해 구성되어, 바람직하게는 멸균성, 오염물질이 없는 환경을 제공한다. 포장재는 키트 및/또는 이의 성분의 함량 및/또는 목적을 나타내는 외부 표지를 가질 수 있다.
- [0604] 정의
- [0605] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단수 표현은 하나 초과를 의미할 수 있다.
- [0606] 또한, 언급된 수치 표시와 관련하여 사용된 경우 용어 "약"은 언급된 수치의 10%까지의 플러스 또는 마이너스의 언급된 수치를 의미한다. 예를 들어, "약 50"은 45 내지 55의 범위를 포함한다.
- [0607] "유효량"은 의학적 용도와 관련하여 사용된 경우 관심대상 질환의 측정 가능한 치료, 예방, 또는 발병율에 있어

서의 감소를 제공하는데 효과적인 양이다.

- [0608] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 이러한 조절의 부재에 비해서, 작용제 또는 자극의 존재하에서, 활성도 및/또는 효과의 관독이 유의한 양까지, 예를 들어, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 그 초과, 적어도 약 100%까지 및 이 값 포함까지 감소되는 경우 어떤 것은 "감소된다". 당업자에 의해 이해될 바와 같이, 일부 실시형태에서, 활성도는 감소되며 일부 하류 관독물은 감소될 것이지만 다른 것은 증가할 수 있다.
- [0609] 역으로, 이러한 작용제 또는 자극의 부재에 비해서, 활성도 및/또는 효과의 관독이 유의한 양까지, 예를 들어, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 그 초과, 적어도 약 100%까지 및 이 값 포함까지 또는 그 초과, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 50배, 적어도 약 100배까지 증가되는 경우 활성도는 "증가된다".
- [0610] 본 명세서에 지칭되는 바와 같이, 모든 조성 백분율은 달리 명시되지 않는 한, 총 조성물의 중량 기준이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 단어 "포함하다" 및 이의 변형은 비제한적인 것이어서 목록 내의 항목의 인용은 본 기술의 조성물 및 방법에서 또한 유용할 수 있는 다른 유사한 항목의 배제가 아닌 것으로 의도된다. 유사하게, 용어 "할 수 있다(can 및 may)" 및 이의 변형은 비제한적인 것으로 의도되어, 실시형태가 특정 요소를 포함할 수 있거나 또는 특징이 이러한 요소 또는 특징을 함유하지 않는 본 기술의 다른 실시형태를 배제하지 않음을 열거한다.
- [0611] 포함하는, 함유하는, 또는 갖는과 같은 용어의 동의어로서 개방형 용어 "포함하는"은 본 명세서에 본 발명을 설명하고 청구하기 위해 사용되며, 본 발명, 또는 이의 실시형태는 "로 이루어지는" 또는 "로 필수적으로 이루어지는"과 같은 대안적인 용어를 사용하여 대안적으로 기재될 수 있다".
- [0612] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단어 "바람직한" 및 "바람직하게는"은 특정 환경 하에서 특정 이익을 제공하는 기술의 실시형태를 지칭한다. 그러나, 다른 실시형태가 또한 동일하거나 다른 환경 하에서 또한 바람직할 수 있다. 또한, 하나 이상의 바람직한 실시형태의 인용은 다른 실시형태가 유용하지 않다는 것을 내포하지 않고, 기술 범위로부터 다른 실시형태를 배제하도록 의도되지 않는다.
- [0613] 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 본 명세서에 기재된 조성물의 양은 특정한 목적을 위한 통상의 과정에 따라 실험적으로 결정될 수 있다. 일반적으로, 치료 목적을 위해 치료제를 투여하기 위해, 치료제는 약리학적 유효 용량으로 제공된다. "약제학적 유효량", "약제학적 유효 용량", "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 특히 장애 또는 질환을 치료하기 위해, 목적인 생리학적 효과 또는 목적인 결과를 달성할 수 있는 양을 생산하기에 충분한 양을 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 유효량은 예를 들어, 장애 또는 질환의 증상의 발달을 지연시키고, 장애 또는 질환의 증상의 과정을 변경시키고(예를 들어, 질환의 증상의 진행을 지연시키고), 장애 또는 질환의 하나 이상의 증상 또는 징후를 감소시키거나 제거하고, 장애 또는 질환의 증상을 회복시키기에 충분한 양을 지칭한다. 치료 이익은 또한 개선이 실현되는지 여부에 상관없이, 직면하는 질환 또는 장애의 진행을 중단시키거나 지연시킴을 포함한다.
- [0614] 유효량, 독성, 및 치료 효능은 예를 들어, LD50(집단의 약 50%까지 치사인 용량) 및 ED50(집단의 약 50%에서 치료적으로 유효한 용량)을 측정하기 위한, 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차에 의해 측정될 수 있다. 투여량은 사용된 투여형 및 활용된 투여 경로에 따라 달라질 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 용량비는 치료 지수이며, LD50/ED50 비로서 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, 높은 치료 지수를 나타내는 조성물 및 방법이 바람직하다. 치료적 유효 용량은 예를 들어, 세포 배양 검정을 비롯한 시험관내 검정으로부터 먼저 예측될 수 있다. 또한, 용량을 동물 모델에서 제형화하여 세포 배양물, 또는 적절한 동물 모델에서 결정되는 바와 같은 IC50을 포함하는 순환하는 혈장 농도를 달성할 수 있다. 혈장 속에서 기재된 조성물의 수준은 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정할 수 있다. 임의의 특별한 투여량의 효과는 적합한 생물검정에 의해서 모니터링할 수 있다. 투여량은 주치의에 의해 결정될 수 있으며, 필요에 따라, 관찰된 치료 효과를 맞추기 위해 조절할 수 있다.
- [0615] 특정의 실시형태에서, 효과는 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 50%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 90%의 정량 가능한 변화를 야기할 것이다. 일부 실시형태에서, 효과는 약 10%, 약 20%, 약 30%,

약 50%, 약 70%, 또는 심지어 약 90% 이상의 정량 가능한 변화를 야기할 것이다. 치료 이익은 또한 개선이 실현되는지 여부에 상관없이, 직면하는 질환 또는 장애의 진행을 중단시키거나 지연시킴을 포함한다.

[0616] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "치료 방법"은 본 명세서에 기재된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 조성물의 용도 및/또는 본 명세서에 기재된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의학의 제조에서의 용도 및/또는 용도들을 위한 조성물에 동일하게 적용 가능하다.

[0617] 실시예

[0618] 실시예 1. 인간 Clec9A에 특이적인 VHH의 작제 및 평가

[0619] 항원-특이적 VHH의 단리

[0620] VHH 라이브러리를 면역화된 람마로부터 작제하였다. 인간 Clec9A를 발현하는 안정적으로 형질주입된 CHO-K1 세포를 사용하여 VHH 라이브러리의 3회 연속 라운드 패닝(panning)을 용액에서 수행하였다. 형질주입된 세포로부터 용리된 파지미드 입자의 수(결과물)를 패닝에 사용된 파지미드 입자의 수(입력물)와 비교함으로써 각각의 라운드의 패닝 후에 항원-특이적 파지에 대한 풍부화를 평가하였다. 파지 결과물은 제1 라운드로부터의 결과물과 비교할 때 제2 라운드에서 약 10배, 제3 라운드에서 약  $10^3$ 배 증가하였다. 입력물 파지는 항상 약  $10^{11}$ 이었고, 제1 라운드로부터의 결과물은 약  $10^8$  파지 입자였다. 제1, 제2 및 제3 패닝 라운드로부터의 285개의 무작위로 선택된 집락(각각의 라운드로부터 95개)을 서열결정하고, 이어서 CDR3 서열에 기초하여 군화하였다. VHH를 포함하는 조물질 주변세포질 추출물을 사용하여, 인간 Clec9A가 안정적으로 형질주입된 CHO-K1 세포를 사용하여 인간 Clec9A에 대한 특이성에 대해서 유세포 분석법에 의해서 95개의 고유한 서열을 분석하였다. 모체의 비-형질주입된 CHO-K1 세포가 음성 대조군 세포로 제공되었다. 비관련 VHH를 음성 나노바디 대조군으로서 사용하였다. 유세포 분석법 실험은, 25개의 상이한 군에 속하는 66개의 상이한 VHH(도 3 참고)가 인간 Clec9A에 대해서 특이적이었음을 나타내었다. 하기 표 B는 66개의 상이한 항-인간 Clec9A VHH 유전자를 나타내는 66개의 클론의 설명을 제공한다. 항-인간 Clec9A VHH 서열을 함유하는 재조합 파지미드 pMECS를 보유하는 이.콜라이 TG1을 생성시켰고,  $-80^{\circ}\text{C}$ 에서 저장하였다. 벡터 pMECS는 암피실린 내성에 대해서 암호화한다.

[0621] [표 B]

이, 폴라이 군주 + 벡터	나노바디 (Nb)	NSF 참조 번호 (글리세롤 스톡)
TG1, pMECS	1LEC 7	4826
TG1, pMECS	1LEC 9	4827
TG1, pMECS	1LEC 26	4828
TG1, pMECS	1LEC 27	4829
TG1, pMECS	1LEC 28	4830
TG1, pMECS	1LEC 30	4831
TG1, pMECS	1LEC 38	4832
TG1, pMECS	1LEC 42	4833
TG1, pMECS	1LEC 51	4834
TG1, pMECS	1LEC 61	4835
TG1, pMECS	1LEC 62	4836
TG1, pMECS	1LEC 63	4837
TG1, pMECS	1LEC 64	4838
TG1, pMECS	1LEC 70	4839
TG1, pMECS	1LEC 84	4840
TG1, pMECS	1LEC 88	4841
TG1, pMECS	1LEC 91	4842
TG1, pMECS	1LEC 92	4843
TG1, pMECS	1LEC 94	4844
TG1, pMECS	2LEC 6	4845
TG1, pMECS	2LEC 13	4846
TG1, pMECS	2LEC 16	4847
TG1, pMECS	2LEC 20	4848
TG1, pMECS	2LEC 23	4849
TG1, pMECS	2LEC 24	4850
TG1, pMECS	2LEC 26	4851
TG1, pMECS	2LEC 38	4852
TG1, pMECS	2LEC 48	4853
TG1, pMECS	2LEC 53	4854
TG1, pMECS	2LEC 54	4855
TG1, pMECS	2LEC 55	4856
TG1, pMECS	2LEC 59	4857
TG1, pMECS	2LEC 60	4858
TG1, pMECS	2LEC 61	4859
TG1, pMECS	2LEC 62	4860
TG1, pMECS	2LEC 63	4861
TG1, pMECS	2LEC67	4862
TG1, pMECS	2LEC 68	4863
TG1, pMECS	2LEC 76	4864
TG1, pMECS	2LEC 83	4865
TG1, pMECS	2LEC 88	4866
TG1, pMECS	2LEC 89	4867
TG1, pMECS	2LEC 90	4868
TG1, pMECS	2LEC 93	4869
TG1, pMECS	2LEC 95	4870
TG1, pMECS	3LEC 4	4871
TG1, pMECS	3LEC 6	4872
TG1, pMECS	3LEC 9	4873

[0622]

TG1, pMECS	3LEC 11	4874
TG1, pMECS	3LEC 13	4875
TG1, pMECS	3LEC 15	4876
TG1, pMECS	3LEC 22	4877
TG1, pMECS	3LEC 23	4878
TG1, pMECS	3LEC 27	4879
TG1, pMECS	3LEC 30	4880
TG1, pMECS	3LEC 36	4881
TG1, pMECS	3LEC 55	4882
TG1, pMECS	3LEC 57	4883
TG1, pMECS	3LEC 61	4884
TG1, pMECS	3LEC 62	4885
TG1, pMECS	3LEC 66	4886
TG1, pMECS	3LEC 69	4887
TG1, pMECS	3LEC 76	4888
TG1, pMECS	3LEC 82	3889
TG1, pMECS	3LEC 89	4890
TG1, pMECS	3LEC 94	4891

[0623]



- [0624] 제조합 pMECS를 사용한 비억제인자 균주(예를 들어, WK6)의 형질전환
- [0625] pMECS 벡터 내에 클로닝된 VHH 유전자는 N-말단에 PelB 신호 서열을 함유하였고, C-말단에 HA 태그 및 His<sub>6</sub> 태그를 함유하였다(PelB 리더-VHH-HA-His<sub>6</sub>). PelB 리더 서열은 VHH를 이.콜라이의 주변세포질 공간에 안내하였고, HA 및 His<sub>6</sub> 태그는 VHH의 정제 및 검출을 위해서 (예를 들어, ELISA, 웨스턴 블롯 등에서) 사용하였다.
- [0626] pMECS 벡터에서, His<sub>6</sub> 태그 다음에 앰버 중단 코돈(amber stop codon)(TAG)가 어이졌고, 이러한 앰버 중단 코돈 다음에 M13 파지의 유전자 III이 이어졌다. 억제인자 이.콜라이 균주(예를 들어, TG1)에서, 앰버 중단 코돈은 글루타민으로 관독되었고, 따라서 VHH는 파지의 단백질 III을 갖는 융합 단백질로서 발현되었는데, 이것은 페닝을 위해서 파지 코트 상에 VHH의 디스플레이를 허용한다. TG1 억제인자 균주에서, 억제 효율은 100%가 아니고, 따라서 억제인자 균주에서 VHH의 발현은 2개의 상이한 유형의 VHH 분자(단백질 III에 융합된 것 및 단백질 III이 없는 것)로 이어졌다. 비억제인자 이.콜라이 균주(예를 들어, WK6)에서, 앰버 중단 코돈은 중단 코돈으로 관독되었고, 따라서 생성된 VHH는 단백질 III에 융합되지 않았다.
- [0627] pMECS 벡터 내에 클로닝된 VHH를 발현 및 정제시키기 위해서, 관심대상 VHH를 함유하는 pMECS를 제조하였고, 플라스미드를 비-억제인자 균주(예를 들어, WK6) 내에서 형질전환시켰다. 생성된 클론의 VHH를 MP057 프라이머 (5'-TTATGCTTCCGGCTCGTATG-3')(서열번호 1070)를 사용하여 서열결정하여 클론의 아이덴티티를 검증하였다. 항원 결합 능력을 ELISA 또는 임의의 다른 적절한 검정에 의해서 재시험하였다. VHH 유전자를 갖는 제조합 pMECS 벡터를 함유하는 비-억제인자 균주(예를 들어, WK6)를 VHH의 발현 및 정제를 위해서 사용하였다.
- [0628] pMECS 벡터에서, VHH의 저장 시에 His<sub>6</sub> 태그가 절단되었다. 따라서, His<sub>6</sub> 태그를 검출 등을 위해서 사용하려는 경우, VHH 유전자를 pMECS로부터 pHEN6c 벡터 내에서 재클로닝하였다. 구체적으로, VHH 유전자를 주형 및 프라이머 A6E 및 PMCF로서 VHH 유전자를 보유하는 제조합 pMECS를 사용하여 PCR에 의해서 증폭시켰다. 프라이머 A6E 및 PMCF는 각각 프레임워크1 및 프레임워크4 프라이머였다. 프라이머 서열은 하기와 같았다:
- [0629] • 프라이머 A6E (5' GAT GTG CAG CTG CAG GAG TCT GGR\* GGA GG 3')(서열번호 1071).
- [0630] • 작은점 프라이머 PMCF (5' CTA GTG CGG CCG CTG AGG AGA CGG TGA CCT GGG T 3')(서열번호 1072).
- [0631] • 작은점 역방향 프라이머 (5' TCA CAC AGG AAA CAG CTA TGA C 3')(서열번호 1073).
- [0632] • 범용 정방향 프라이머 (5' CGC CAG GGT TTT CCC AGT CAC GAC 3')(서열번호 1074).
- [0633] \*R은 A 또는 G를 나타낸다. PstI, NotI 및 BstEII(Eco91I) 인식 서열을 각각 볼드체, 이탤릭체 및 밑줄로 나타낸다.
- [0634] 증폭 프로토콜은 약 30회 주기의 PCR을 포함하였고, 각각의 주기는 94℃에서 30초, 55℃에서 30초 및 72℃에서 45초, 그 다음 PCR의 마지막에 72℃에서 10분의 확장을 포함하였다. 약 400bp의 단편이 증폭되었다.
- [0635] PCR 생성물을 정제시키고(예를 들어, 퀴아젠사(Qiagen)로부터의 Qiaquick PCR 정제 키트에 의해서), PstI로 밤새 소화시켰다. 정제된 PCR 생성물을 밤새 BstEII로(또는 퍼멘타스사(Fermentas)로부터의 Eco91I로) 밤새 소화시켰다. 소화에 사용된 온도는 다양하였다. 예를 들어, BstEII로의 소화는 효소 공급원에 따라서 50℃ 또는 60℃에서 수행하였다.
- [0636] 결찰을 위해서, PCR 생성물을 정제시켰다. pHEN6c 벡터를 PstI로 3시간 동안 소화시키고, 상기에 기재된 바와 같이 정제시키고, 이어서 BstEII로 2 내지 3시간 동안 소화시켰다. 대안적으로, 퍼멘타스사로부터의 Eco91I를 사용하여 소화를 수행하였다. 소화된 벡터를 1% 아가로스겔 상에서 전개시키고, 벡터 밴드를 겔로부터 절단하고, 정제시켰다(예를 들어, 퀴아젠사로부터의 Qiaquick 겔 추출 키트에 의해서). 그 다음 PCR 단편을 벡터에 결찰시켰다.
- [0637] 일렉트로컴피턴트(electrocompetent) WK6 세포를 결찰 반응으로 형질전환시키고, LB/아가/암피실린(100μg/ml)/글루코스(1 내지 2%) 플레이트를 사용하여 형질전환체를 선택하였다. 범용 역방향 프라이머 및 범용 정방향 프라이머를 사용하여 PCR에 의해서 양성 클론을 스크리닝하였다. 삽입부가 존재하는 경우, 약 550bp의 단편이 증폭되었다. 클론의 아이덴티티를 검증하기 위해서, 각각의 VHH당 적어도 2개의 클론을 범용 역방향 프라이머를 사용하여 서열결정하였다. 항원 결합 능력을 ELISA 또는 임의의 다른 적절한 검정에 의해서 재시험하였다.

- [0638] 상기 프로토콜 이후에, pHEN6c 벡터 내에 클로닝된 VHH 유전자가 생성되었는데, 이것은 N-말단에 PelB 신호 서열을 함유하였고, C-말단에 His<sub>6</sub>-꼬리를 함유하였다. PelB 리더 서열은 VHH를 이.콜라이의 주변세포질 공간에 안내하였고, His-태그는 VHH의 정제 및 검출을 위해서 사용하였다(예를 들어, ELISA, 웨스턴 블롯 등에서).
- [0639] *VHH의 발현 및 정제*
- [0640] VHH의 발현 및 정제를 수행하였다. 구체적으로, 1일에, 10 내지 20ml의 LB + 암피실린(100 $\mu$ g/ml) + 글루코스(1%)에 새로 형질전환된 WK6 집락을 접종하였다. 이러한 사전 배양물을 200 내지 250rpm으로 진탕하면서 37℃에서 밤새 인큐베이션시켰다. 2일 후, TB 배지를 VHH를 발현시키기 위해서 사용하였다. TB 배준 리터당 하기를 포함하였다: 2.3g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 16.4g K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.3H<sub>2</sub>O, 12g 트립톤(Tryptone)(두체과 바이오케미사(Duchefa Biochemie)), 24g 효모(두체과 바이오케미사) 및 4ml 100% 글리세롤(두체과 바이오케미사).
- [0641] 1리터의 배플 진탕기 플라스크(baffled shaker flask)에 330ml의 TB를 충전시키고, 오토클레이빙시켰다. KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 및 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.3H<sub>2</sub>O는 오토클레이빙시키지 않았다. 대신에, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 및 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.3H<sub>2</sub>O를 제조하고, 멸균 여과시키고, 이어서 미리 오토클레이빙된 배지의 잔류물에 첨가하였다. 약 1ml의 사전 배양물을 100 $\mu$ g/ml 암피실린, 2mM MgCl<sub>2</sub> 및 0.1% 글루코스가 보충된 330ml의 TB에 첨가하였고, 그 다음 0.6 내지 0.9의 OD<sub>600</sub>이 달성될 때까지 진탕하면서(200 내지 250rpm) 37℃에서 성장시켰다. IPTG(최종 농도 1mM)를 첨가하여 VHH 발현을 유도하였다. 배양물을 진탕하면서 밤새(약 16 내지 18시간) 28℃에서 인큐베이션시켰다. 밤새 유도 후 OD<sub>600</sub>은 일반적으로 25 내지 30이었다. 클론당 적어도 1리터의 배양물(3병)을 제조하였고, 평균 수율은 1 내지 15mg/l였다.
- [0642] 이.콜라이의 주변세포질로부터의 VHH의 추출을 3일째에 수행하였다. 사용된 용액은 하기를 포함하였다: TES: 0.2M Tris pH 8.0, 0.5mM EDTA, 0.5M 수크로스, TES/4: 물 중에 4회 희석된 TES.
- [0643] 밤새 유도된 배양물을 8분 동안 8000rpm으로 원심분리시켰다. 상하로 피펫팅하고, 얼음 상에서 1시간 동안 진탕함으로써 1리터 배양물로부터의 세포 펠릿을 12ml의 TES 중에 재현탁시켰다. 사용된 각각의 12ml의 TES당, 약 18ml의 TES/4를 첨가하고, 진탕하면서 추가 1시간 동안 얼음 상에서 인큐베이션시키고, 그 다음 30분 동안 8000rpm으로 4℃에서 원심분리시켰다. 주변세포질 공간으로부터 추출된 단백질을 함유하는 상청액을 새로운 펠콘 튜브로 옮겼다.
- [0644] 그 다음 VHH를 IMAC에 의해서 정제시켰는데, 이것은 하기 용액을 사용하였다: HIS-셀렉트(시그마사(SIGMA)), PBS 및 50 mM Na아세테이트 pH 4.6.
- [0645] His-셀렉트를 PBS로 평형화시켰다. 구체적으로, 1리터의 배양물로부터 유래된 주변세포질 추출물당, 1ml의 수지(약 2ml His-셀렉트 용액)를 50ml 펠콘 튜브에 첨가하였다. PBS를 또한 50ml의 최종 부피로 첨가하고, 혼합하였다. 2000rpm에서 2분 동안 원심분리를 수행하고, 상청액을 폐기하였다. 수지를 상기에 기재된 바와 같이 PBS로 2회 세척하였다. 주변세포질 추출물을 수지에 첨가하고, 약하게 진탕하면서 30분 내지 1시간 동안 실온에서 인큐베이션시켰다. 샘플을 바닥에 필터가 있는 PD-10 칼럼(지이 헬쓰케어사, 카탈로그 번호 17-0435-01) 상에 로딩하고, 50 내지 100ml의 PBS로 세척하였다(1ml의 수지당 50 내지 100ml의 PBS를 사용하였음). 3회의 용리를 수행하였는데, 각각 횃수에 1ml 수지당 1ml PBS/0.5M 이미다졸을 사용하였다(충분한 용리를 위해서, 비드를 재현탁시키고, 칼럼 바닥을 닫고 4℃에서 밤새 두었다). 4℃에서 PBS(컷오프 3500달톤)에 대해서 밤새 투석을 수행하여 이미다졸을 제거하였다. 효율적인 투석을 위해서, 투석 완충제(PBS)를 2 내지 3회 변화시켰다. 대안적으로, 이미다졸로의 용리 대신에, 결합된 VHH를 10ml의 50mM Na-아세테이트 pH 4.6를 사용하여 용리시킬 수 있다. 50mM의 Na-아세테이트 pH 4.6를 사용하여 VHH를 용리시키는 경우, 용리된 VHH를 1M Tris pH 8.0을 사용하여 즉시 중화시켰고, 투석이 필요하지 않았다.
- [0646] 용리된 샘플의 OD<sub>280</sub> 측정에 의해서 단백질의 양을 추정하였다. Expasy 프로테오믹스 서버에서 일차 구조 분석 하에서 protParam 틀에 의해서 각각의 클론의 흡광 계수를 결정하였다. VHH의 추가 정제를 상이한 방법에 의해서 달성할 수 있다. 예를 들어, Superdex 75 16/60 상의 로딩을 위한 적절한 부피가 달성될 때까지(최대 4ml), 2000rpm으로 4℃에서 원심분리시킴으로써 샘플을 농축시킬 수 있었다(Vivaspin 5000MW 컷오프, 비바사이언스사(Vivascience)). 농축된 샘플을 PBS로 평형화된 Superdex 75 16/60 칼럼 상에 로딩하였다. 피크 분획을 풀링시키고, 정량을 위해서 OD<sub>280</sub> 측정을 수행하였다. 일반적으로, 1ml/분으로 전개시키는 경우 85 내지 95분 후에 VHH가 용리되었다. 농축된 VHH 샘플의 분취물을 -20℃에서 약 1mg/ml의 농도로 저장하였다.

[0647] 실시예 2. 인간 Clec9A 결합 VHH의 기능성 특징

[0648] (실시예 1에 기재된 바와 같은) 다양한 VHH의 결합 특징을 유세포 분석법에 의해서 시험하였다. HEK293-T 세포에 인간 Clec9A 발현 플라스미드를 형질주입시키고, 2 $\mu$ g/ml의 His-태깅된 VHH로 염색하고, 이어서 항-His Fitc 접합된 항체로 염색하였다. 유세포 분석법을 통해서 세포 형광을 검출함으로써 결합을 측정하였다. 도 4에 나타낸 바와 같은 결과는 VHH가 Clec9A에 결합하였음을 나타낸다.

[0649] 실시예 3. 항-인간 Clec9A VHH 키메라에 의해서 유도된 수지상 세포 신호전달

[0650] 용어 "AcTaferon"은 인터페론-기반 키메라에 대한 언급으로 본 명세서에 사용된다. 다음의 실시예에서, 달리 나타내지 않는 한, IFN에 대한 돌연변이는 인간 IFN- $\alpha$  2 서열번호 2에 대한 것이다.

[0651] 수지상 세포 pSTAT 신호전달 검정을 수행하였다. 연구된 키메라는 항-인간 Clec9A VHH/ /인간 IFN R149A 융합체였다. 작용제의 2개의 용량을 연구하였다: 100ng/ml 및 500ng/ml.

[0652] 본 실험에서 사용된 항-인간 Clec9A VHH는 2LEC13, 2LEC20, 2LEC38, 3LEC6 및 3LEC30이었다.

[0653] 간략하면, 인간 PBMC를 건강한 공여자로부터 획득된 혈액으로부터 분리시켰다. 헤파린 코팅된 튜브(12개 튜브)를 사용하여 각각의 공여자로부터 대략 120ml의 혈액을 수집하였다. 혈액을 실온에서 유지시키고, 즉시 처리하였다. 간략하면, 혈액을 DPBS로 1:1로 희석시키고, 25ml를 15ml의 Lympholyte H 상에서 약하게 층을 이루게 하였다. 원심분리 후, 단핵 세포 고리를 수집하고, 세포를 DPBS(PBS 둘베코 인산염 완충 염수, 위센트사(Wisent), 카탈로그 #311-425-LL)로 3회 세척하고, 계수하였다. 제조사의 설명서에 따라서, PBS 중의 계통 특이적 단클론성 항체 및 자성 입자의 현탁물의 조합물을 함유하는 "DC- 풍부화 키트"(스템셀 테크놀로지사(STEMCELL Technologies) 카탈로그 번호 19251)를 사용하여 수지상 세포를 PBMC 집단으로부터 풍부화시켰다.

[0654] 수지상 세포(DC)를 시험 항목 및 대조군(PBS)의 존재 또는 부재 하에서 15분 동안 자극하고, 유세포 분석법에 의해서 분리된 DC 세포 집단(Lin-(CD14/CD16/CD20/CD56/CD3)/HLA-DR+)에서 포스포릴화된-STAT1(pSTAT1, 구체적으로 pY701-STAT1)의 수준을 결정하였다. 자극 후, 세포를 고정시키고(BD 사이토폭스(Cytofix) 고정 완충제, 비디 바이오사이언스사(BD Bioscience), 카탈로그 #554655), 이어서 펄 완충제(Perm buffer II)(BD PhosFlow Perm Buffer, 비디 바이오사이언스사, 카탈로그 #558052)로 투과시켰다. 이어서 세포를 포스포STAT1 및 DC 표면 마커(Lin-/HLA-DR+)에 대해서 염색하였다(하기 표 C 참고). 세포내 및 표면 염색을 동시에 수행하였다. DPBS로 의 세포 세척 후에 유세포 분석법 및 데이터 획득을 수행하였다.

[0655] [표 C]

유세포 분석법 염색에 대한 항체의 목록

마커/제품 명칭	형광색소	클론	목적	공급원 카탈로그 번호
pSTAT1	AlexaFluor647	4a	포스포-STAT1	BD-562070
항-인간 CD3	PE	UCHT1	T 세포 마커 계통 고갈	BD-561809
항-인간 CD14	PE	M5E2	단핵구 마커 계통 고갈	BD-555398
항-인간 CD16	PE	B73.1	NK, 호중구, 단핵구 마커 계통 고갈	BD-561313
항-인간 CD19	PE	H1B19	B 세포 마커 계통 고갈	BD-555413
항-인간 CD56	PE	B159	NK 세포 마커 계통 고갈	BD-555516
항-인간 HLA-DR	FITC	TU36	MHC II 마커 DC 식별	BD-555560
항-인간 CD11c	BV421	B-Ly6	DC 식별	BD-562561
LIVE/DEAD Fixable Aqua Dead Cell Stain	Aqua	N/Ap	생존성 염료	씨모피셔사-L34957
정상 마우스 IgG	N/Ap	N/Ap	Fc 수용체 차단인자 차단제	씨모피셔사-10400C

[0656]

[0657] 도 5는 pSTAT<sup>+</sup> 수지상 세포의 백분율의 배수 변화로서 표현된 데이터를 나타낸다.

[0658] 본 연구는, 활성도가 세포 표적화 시 회복 가능한 IFN 신호전달제를 포함하는 인간 CLEC9A 항원-표적화 작제물(IFN R149A)이 인간 수지상 세포에서 IFN 신호전달을 촉진시킨다는 것을 명확히 나타낸다(pSTAT1 유도에 의해서 결정되는 경우). 따라서, 인간 CLEC9A 항원에서 지향되는 표적화 모이어티를 사용한 인간 수지상 세포에 대한 표적화 IFN는 확인한 IFN 신호 변환의 촉발을 야기하였다.

- [0659] 실시예 4. 인간 Clec9A에 특이적인 VHH의 작제 및 평가
- [0660] 인간 Clec9A의 변이체 VHH R1CHCL50 및 3LEC89를 생성시키고, 분석하였다. 37, 44, 45, 47 및 84번 위치에서의 전형적인 VHH 프레임워크 특징적 잔기(US2008/0107601; 카바트 넘버링 스케줄)를 인간화시키지 않았고, 두 서열 내의 N-말단 Q는 피로글루타메이트 형성을 회피하도록 D로 돌연변이시켰다. R1CHCL50 및 3LEC89의 4개의 변이체 서열을 생성시켰고, 시험하였다.
- [0661] R1CHCL50 (야생형):
- [0662] QVQLVESGGGLVHPGGSRLRLSCAASGSFSSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVTGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTAVYYCYLVALKA EYWGQGTQVTVSS(서열번호 327);
- [0663] R1CHCL50\_opt1 (E1D-A74S-K83R-Q108L):
- [0664] DVQLVESGGGLVHPGGSRLRLSCAASGSFSSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVTGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTAVYYCYLVALKA EYWGQGTQVTVSS(서열번호 328);
- [0665] R1CHCL50\_opt2 (E1D-A74S-K83R-Q108L-H13Q):
- [0666] DVQLVESGGGLVHPGGSRLRLSCAASGSFSSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVTGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTAVYYCYLVALKA EYWGQGTQVTVSS(서열번호 329);
- [0667] R1CHCL50\_opt3 (E1D-A74S-K83R-Q108L-T64K):
- [0668] DVQLVESGGGLVHPGGSRLRLSCAASGSFSSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTAVYYCYLVALKA EYWGQGTQVTVSS(서열번호 330);
- [0669] R1CHCL50\_opt4 (E1D-A74S-K83R-Q108L-H13Q-T64K):
- [0670] DVQLVESGGGLVHPGGSRLRLSCAASGSFSSINVMGWYRQAPGKERELVARITNLGLPNYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTAVYYCYLVALKA EYWGQGTQVTVSS(서열번호 331);
- [0671] 3LEC\_89 (야생형):
- [0672] QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDNAGNTVYLMNSLRPEDTAVYYCKAFTRGD DYWGQGTQVTVSS(서열번호 332);
- [0673] 3LEC\_89\_opt1 (E1D-Q5V-Q108L):
- [0674] DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDNAGNTVYLMNSLRPEDTAVYYCKAFTRGD DYWGQGTQVTVSS(서열번호 333);
- [0675] 3LEC\_89\_opt2 (E1D-Q5V-Q108L-A74S):
- [0676] DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDNAGNTVYLMNSLRPEDTAVYYCKAFTRGD DYWGQGTQVTVSS(서열번호 334);
- [0677] 3LEC\_89\_opt3 (E1D-Q5V-Q108L-G75K):
- [0678] DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTAVYYCKAFTRGD DYWGQGTQVTVSS(서열번호 335); 및
- [0679] 3LEC\_89\_opt4 (E1D-Q5V-Q108L-A74S-G75K):
- [0680] DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAAITNQGAPTYADSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLRPEDTAVYYCKAFTRGD DYWGQGTQVTVSS(서열번호 336).
- [0681] 생산 및 정제
- [0682] 야생형 및 변이체(opt1 내지 opt4)를 GeneArt(썬모피셔사)에 의해서 합성하였고, C-말단 his6 태그를 사용하여 박테리아 주변세포질 발현을 위해서 pHEN6C 벡터 내에서 클로닝시켰다. 생성된 작제물을 WK6 세포 내에서 형질 전환시켰다. 1mM IPTG를 사용하여 VHH 발현을 밤새 유도하였고, 세포를 펠릿화하였고, TES(0.2M Tris pH 8.0, 0.5mM EDTA, 0.5M 수크로스) 및 TES/4 완충제를 사용하여 주변세포질 추출물을 제조하였다. 제조사의 가이드라인에 따라서 TALON 금속 친화성 수지를 사용하여 추출물로부터 단백질을 정제시키고, PD10 칼럼(지이 헬스케어



사)을 사용하여 이미다졸을 샘플로부터 제거하였다. 평균 수율은 배양물 리터당 0.8 내지 5mg 범위였다(도 6 및 표 D 참고).

[표 D]

수율(리터당 mg)	
R1CHCL50	2.69
R1CHCL50_opt1(E1D-A74S-K83R-Q108L)	0.86
R1CHCL50_opt2(E1D-A74S-K83R-Q108L-H13Q)	1.15
R1CHCL50_opt3(E1D-A74S-K83R-Q108L-T64K)	1.30
R1CHCL50_opt4(E1D-A74S-K83R-Q108L-H13Q-T64K)	1.53
3LEC89	4.31
3LEC_89_opt1(E1D-Q5V-Q108L)	1.65
3LEC_89_opt2(E1D-Q5V-Q108L-A74S)	2.45
3LEC_89_opt3(E1D-Q5V-Q108L-G75K)	2.33
3LEC_89_opt4(E1D-Q5V-Q108L-A74S-G75K)	1.39

열안정성 및 친화도

제조사 가이드라인에 따라서 SYPRO 오렌지(시그마 알드리치사(Sigma-Aldrich))를 사용하여 LightCycler 480 시스템(로슈사) 상에서 생성된 VHH의 열안정성을 결정하였다. 단백질 용융 분석 소프트웨어(로슈사)로 계산된 용융 온도는 75 내지 83℃였으며, 이를 표 E에 요약한다.

[표 E]

용융 온도(°C)	
R1CHCL50	77.51
R1CHCL50_opt1(E1D-A74S-K83R-Q108L)	78.51
R1CHCL50_opt2(E1D-A74S-K83R-Q108L-H13Q)	79.38
R1CHCL50_opt3(E1D-A74S-K83R-Q108L-T64K)	82.60
R1CHCL50_opt4(E1D-A74S-K83R-Q108L-H13Q-T64K)	82.07
3LEC89	75.08
3LEC_89_opt1(E1D-Q5V-Q108L)	73.14
3LEC_89_opt2(E1D-Q5V-Q108L-A74S)	77.46
3LEC_89_opt3(E1D-Q5V-Q108L-G75K)	77.35
3LEC_89_opt4(E1D-Q5V-Q108L-A74S-G75K)	77.47

친화도

옥텟 시스템(포르테바이오사) 상에서 생물층 간섭측정 기술을 사용하여 Clec9A에 대한 AFN의 친화도를 결정하였다. 이러한 목적을 위해서, 바이오틴일화된 인간 CLEC9A를 스트렙타비딘 센서 상에 캡처하고, 3개의 농도의 VHH(50, 100 및 200nM)에 대해서 친화도를 결정하였다. 시험된 3개의 농도의 글로벌 분석으로부터의 결과를 표 F에 요약한다.

[표 F]

인간 Clec9A에 대한 VHH의 친화도			
VHH	KD (M)	Kon (1/Ms)	Kdis (1/s)
R1CHCL50	1.719E-09	4.10E+05	7.05E-04
R1CHCL50_opt1(E1D-A74S-K83R-Q108L)	1.291E-09	4.92E+05	6.35E-04
R1CHCL50_opt2(E1D-A74S-K83R-Q108L-H13Q)	1.147E-09	6.30E+05	7.23E-04
R1CHCL50_opt3(E1D-A74S-K83R-Q108L-T64K)	1.786E-09	5.59E+05	9.98E-04
R1CHCL50_opt4(E1D-A74S-K83R-Q108L-H13Q-T64K)	2.697E-09	4.38E+05	1.18E-03
3LEC89	1.74E-09	4.16E+05	7.25E-04
3LEC_89_opt1(E1D-Q5V-Q108L)	2.204E-09	3.91E+05	8.61E-04
3LEC_89_opt2(E1D-Q5V-Q108L-A74S)	2.413E-09	3.38E+05	8.17E-04
3LEC_89_opt3(E1D-Q5V-Q108L-G75K)	2.556E-09	4.38E+05	1.12E-03
3LEC_89_opt4(E1D-Q5V-Q108L-A74S-G75K)	2.352E-09	4.17E+05	9.82E-04

실시예 5. 인간 Clec9A를 표적으로 하는 키메라 단백질의 작제 및 평가

인간 Clec9A 표적화 모이어티 및 돌연변이된 인간 IFN $\alpha$ 2 신호전달 모이어티를 포함하는 키메라 단백질(R149A)을 작제하였고, 분석하였다.

키메라 단백질의 작제, 생산 및 정제

인간 Clec9A VHH의 R1CHCL50 및 3LEC89를 (GGG)<sub>3</sub>링커를 통해서 인간 IFN $\alpha$ 2 R149A에 유전자적으로 융합시켰다.

작제물을 GeneArt(씨모피셔사)에 의해서 합성하였고, 박테리아 주변세포질 발현을 위해서 pHEN6C 벡터 내에서 클로닝시켰다. WK6 세포 내에서의 형질전환 후, 1mM IPTG를 사용하여 AFN 발현을 발새 유도하였고, 세포를 펠릿화하였고, TES(0.2M Tris pH 8.0, 0.5mM EDTA, 0.5M 수크로스) 및 TES/4 완충제를 사용하여 주변세포질 추출물을 제조하였다. 제조사의 가이드라인에 따라서 TALON 금속 친화성 수지를 사용하여 추출물로부터 단백질을 정제시키고, PD10 칼럼(지이 헬스케어사)을 사용하여 이미다졸을 샘플로부터 제거하였다.

[0697] 친화도

[0698] 옥텟 시스템(포르테바이오사) 상에서 생물층 간섭측정 기술을 사용하여 Clec9A에 대한 키메라 단백질의 친화도를 결정하였다. 이러한 목적을 위해서, 바이오틴일화된 인간 CLEC9A를 스트렙타비딘 센서 상에 캡처하고, 각각의 키메라 단백질의 3개의 농도(12.5, 25 및 50nM)에 대해서 친화도를 결정하였다. 시험된 3개의 농도의 글로벌 분석으로부터의 결과를 표 G에 요약한다.

[0699] [표 G]

인간 Clec9A를 표적으로 하는 키메라 단백질의 친화도			
키메라 단백질	KD (M)	Kon (1/Ms)	Kdis (1/s)
R1CHCL50-(GGS) <sub>3</sub> -hIFNa2_R149A	1.95E-09	1.34E+05	2.60E-04
3LEC89-(GGS) <sub>3</sub> -hIFNa2_R149A	1.76E-09	2.45E+05	4.32E-04

[0700]

[0701] 생물학적 활성도

[0702] HL116 클론은 인간 HT1080 세포주(ATCC CCL-121)로부터 유래된다. 그것은 IFN-유도성 6-16 프로모터에 의해서 제어되는 파이어플라이 루스퍼라제 유전자를 함유한다. 모체 HL116 세포에 인간 Clec9A 서열을 암호화하는 발현-벡터를 형질주입시켰다. 안정적인 형질주입된 클론을 G418-함유 배지 중에서 선택하였다. 모체 HL116 및 HL116-hClec9A 세포를 96웰당 20,000개 세포로 발새 시딩하고, 6시간 동안 키메라 단백질의 연속 희석물로 자극하였다. 세포 용해물에서 루스퍼라제 활성도를 측정하였다. 대표적인 그래프를 도 7A 및 도 7B에 도시한다. 도 7A 및 도 7B에 도시된 바와 같이, 키메라 단백질은 Clec9A 음성 H116 세포에 대해서 활성을 거의 갖지 않았다. 그러나 키메라 단백질의 활성도는 Clec9A를 발현하는 H116 세포에서 회복되었다.

[0703] 실시예 6. 인간 CLEC9A 삶의 생체내 효능

[0704] 4개의 상이한 서열 군에 속하는 CLEC9A VHH 2LEC 16, 3LEC 22, 1LEC 28, 3LEC 30 및 3LEC 89를 선택하여 인간 CLEC9A VHH 표적화된 AcTaferon(AFN) 조성물(예를 들어, 2LEC16-hIFNa2\_R149A, 3LEC22-hIFNa2\_R149A, 1LEC28-hIFNa2\_R149A, 3LEC30-hIFNa2\_R149A, 또는 3LEC89-hIFNa2\_R149A)에서 생체내 항종양 효능에 대해서 평가하였다.

[0705] 인간화된 면역계를 갖는 마우스에서의 인간 RL 소포성 림프종 세포주(RL) 종양 모델: 인간화된 면역계를 갖는 마우스를 하기 프로토콜에 따라서 생성시켰다. HLA-A2+ 인간 체대형 샘플로부터의 Lymphoprep을 사용한 밀도 구배 및 원심분리 후에 단핵 세포를 수집하였다. 인간 CD34+ 조혈 모세포(hematopoietic stem cell: HSC)를 MACS 기술에 의해서 단리시키고, FACS를 사용하여 CD34+ 순도 및 CD3+ 오염에 대해서 조사하였다. 80% 초과 CD34 순도를 갖는 HSC를, 100cGy에서의 골수과피 조사(myeloablative irradiation)를 수행한 2 내지 3일령의 NSG 마우스에게 간내 주사하였다. HSC 주사 후 8 내지 12주에, 인간 세포 생착을 FACS를 사용하여 범백혈구(panleukocyte) 인간 및 마우스 CD45 마커로 분석하였고, 살아있는 전체 혈액 림프구 중 5% 초과 인간 CD45 세포를 갖는 마우스를 종양 이식을 위해서 선택하였다. HSC 주사 후 12주에, 마우스에게  $2 \times 10^6$  RL 종양 세포를 피하로 주사하였다. 5일 후, 18일까지 마우스를 일 단위 기준으로 복강내로 주사되는 F1t3L로 처리하였다. 종양 주사 후 11일째부터(종양이 약 10mm의 크기에 도달했을 경우) 일 단위의 병변 주변 투여에 의해서 PBS(대조군) 또는 30μg의 인간 CLEC9A 표적화된 AFN으로의 처리를 시작하였다.

[0706] 도 8에 도시된 바와 같이, CLEC9A VHH 표적화된 AFN은 생체내 항-종양 활성도를 가졌다.

[0707] 등가물

[0708] 본 발명은 이의 구체적인 실시형태와 관련하여 기재되어 있지만, 추가의 변형 및 이러한 응용은 일반적으로, 본 발명의 원리에 따라서 및 본 발명이 속한 분야에서 공지되거나 통상적인 실시로서 그리고 지금까지 제시된 필수적인 특징에 적용될 수 있는 바와 같이 그리고 첨부된 청구범위의 범주에 따르는 바와 같이, 본 개시내용으로부터의 이러한 이탈을 포함하는, 본 발명의 임의의 변화, 용도, 또는 개작을 포함하도록 의도됨이 이해될 것이다.

- [0709] 당업자는 본 명세서에 구체적으로 기재된 특정 실시형태에 대한 다수의 등가물을, 단지 일상적인 실험을 사용하여 인식하거나 확인할 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위의 영역 내에 포함되도록 의도된다.
- [0710] 참조에 의한 포함
- [0711] 본 명세서에 언급된 모든 특허 및 간행물은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된다.
- [0712] 본 명세서에 논의된 간행물은 본 출원의 출원일 이전에 이들의 개시내용에 대해서만 제공된다. 본 발명이 선행 발명에 의해 이러한 간행물을 선행하는 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0713] 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 모든 제목은 단순히 조직화를 위한 것이며 어떠한 방식으로든 본 개시내용을 제한하도록 의도되지 않는다. 임의의 개별 단락의 내용은 모든 단락에 동등하게 적용될 수 있다.
- [0714] 참고 문헌
- [0715] 하기는 본 명세서에 전문이 참조에 의해서 포함된다:

Hart DN (1997) Dendritic cells: unique leukocyte populations which control the primary immune response. *Blood* 90: 3245-3287

Banchereau J and Steinman RM (1998) Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392: 245-252

Bell D, Young JW and Banchereau J (1999) Dendritic cells. *Advances in Immunology* 72: 255-324

Shortman K and Liu YJ (2002) Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nature Reviews Immunology* 2: 151-161

Poulin LF, Salio M, Griessinger E, Anjos-Afonso F, Craciun L, Chen JL, Keller AM, Joffre O, Zelenay S, Nye E, Le Moine A, Faure F, Donckier V, Sancho D, Cerundolo V, Bonnet D and Reis e Sousa C (2010) Characterization of human DNGR-1+ BDCA3+ leukocytes as putative equivalents of mouse CD8alpha+ dendritic cells. *The Journal of Experimental Medicine* 207: 1261-1271

Shortman K and Heath WR (2010) The CD8+ dendritic cell subset. *Immunological Reviews* 234: 18-31

Den Haan JM, Lehar SM and Bevan MJ (2000) CD8(+) but not CD8(-) dendritic cells cross-prime cytotoxic T cells in vivo. *Journal of Experimental Medicine* 192: 1685-1696

Heath WR, Belz GT, Behrens GM, Smith CM, Forehan SP, Parish IA, Davey GM, Wilson NS, Carbone FR and Villadangos JA (2004) Cross-presentation, dendritic cell subsets, and the generation of immunity to cellular antigens. *Immunological Reviews* 199: 9-26

Dallal RM and Lotze MT (2000) The dendritic cell and human cancer vaccines. *Current Opinion in Immunology* 12: 583-588

Steinman RM and Dhodapkar M (2001) Active immunization against cancer with dendritic cells: the near future. *International Journal of Cancer* 94: 459-473

Hsu FJ, Benike C, Fagnoni F, Liles TM, Czerwinski D, Taidi B, Engleman EG and Levy R (1996) Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells. *Nature Medicine* 2: 52-58

Radford KJ and Caminschi I (2013) New generation of dendritic cell vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 9: 259-264

Bozzacco L, Trumpfheller C, Siegal FP, Mehndru S, Markowitz M, Carrington M, Nussenzweig MC, Piperno AG and Steinman RM (2007) DEC-205 receptor on dendritic cells mediates presentation of HIV gag protein to CD8+

[0716]



T cells in a spectrum of human MHC I haplotypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104: 1289-1294

Birkholz K, Schwenkert M, Kellner C, Gross S, Fey G, Schuler-Thurner B, Schuler G, Schaft N and Dorrie J (2010) Targeting of DEC-205 on human dendritic cells results in efficient MHC class II-restricted antigen presentation. *Blood* 116: 2277-2285

Flynn BJ, Kastenmuller K, Wille-Reece U, Tomaras GD, Alam M, Lindsay RW, Salazar AM, Perdiguerio B, Gomez CE, Wagner R, Esteban M, Park CG, Trumpheller C, Keler T, Pantaleo G, Steinman RM and Seder R (2011) Immunization with HIV Gag targeted to dendritic cells followed by recombinant New York vaccinia virus induces robust T-cell immunity in nonhuman primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108: 7131-7136

Idoyaga J, Lubkin A, Fiorese C, Lahoud MH, Caminschi I, Huang Y, Rodriguez A, Clausen BE, Park CG, Trumpheller C and Steinman RM (2011) Comparable T helper 1 (Th1) and CD8 T-cell immunity by targeting HIV gag p24 to CD8 dendritic cells within antibodies to Langerin, DEC205, and Clec9A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108: 2384-2389

Sancho D, Joffre OP, Keller AM, Rogers NC, Martinez D, Hernanz-Falcon P, Rosewell I and Reis e Sousa C (2009) Identification of a dendritic cell receptor that couples sensing of necrosis to immunity. *Nature* 458: 899-903

Caminschi I, Proietto AI, Ahmet F, Kitsoulis S, Shin Teh J, Lo JC, Rizzitelli A, Wu L, Vremec D, van Dommelen SL, Campbell IK, Maraskovsky E, Braley H, Davey GM, Mottram P, van de Velde N, Jensen K, Lew AM, Wright MD, Heath WR, Shortman K and Lahoud MH (2008) The dendritic cell subtype-restricted C-type lectin Clec9A is a target for vaccine enhancement. *Blood* 112: 3264-3273

Sancho D, Mourao-Sa D, Joffre OP, Schulz O, Rogers NC, Pennington DJ, Carlyle JR and Reis e Sousa C (2008) Tumor therapy in mice via antigen targeting to a novel, DC-restricted C-type lectin. *Journal of Clinical Investigation* 118: 2098-2110

Lahoud MH, Ahmet F, Kitsoulis S, Wan SS, Vremec D, Lee CN, Phipson B, Shi W, Smyth GK, Lew AM, Kato Y, Mueller SN, Davey GM, Heath WR, Shortman K and Caminschi I (2011) Targeting antigen to mouse dendritic cells via Clec9A induces potent CD4 T cell responses biased toward a follicular helper phenotype. *Journal of Immunology* 187: 842-850

Schreibelt G, Klinkenberg LJ, Cruz LJ, Tacke PJ, Tel J, Kreutz M, Adema GJ, Brown GD, Figdor CG and de Vries IJ (2012) The C-type lectin receptor CLEC9A mediates antigen uptake and (cross-)presentation by human blood BDCA3+ myeloid dendritic cells. *Blood* 119: 2284-2292

Wesolowski J, Alzogaray V, Reyelt J, Unger M, Juárez K, Urrutia M, Cauerhff A, Danquah W, Rissiek B, Scheuplein F, Schwarz N, Adriouch S, Boyer O, Seman M, Licea A, Serreze DV, Goldbaum FA, Haag F and Koch-Nolte F (2009) Single domain antibodies: promising experimental and therapeutic tools in infection and immunity. *Medical Microbiology and Immunology* 198: 157-174

[0717]



Harmsen MM and De Haard HJ (2007) Properties, production, and applications of camelid single-domain antibody fragments. *Applied Microbiology and Biotechnology* 77: 13-22

Dolk E, van Vliet C, Perez JM, Vriend G, Darbon H, Ferrat G, Cambillau C, Frenken LG and Verrips T (2005) Induced refolding of a temperature denatured llama heavy-chain antibody fragment by its antigen. *Proteins* 59: 555-564

Muyldermans S (2013) Nanobodies: natural single-domain antibodies. *Annual Review of Biochemistry* 82: 775-797

Lesterhuis WJ, Aarntzen EH, De Vries IJ, Schuurhuis DH, Figdor CG, Adema GJ and Punt CJ (2008) Dendritic cell vaccines in melanoma: from promise to proof? *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 66: 118-134

Vulink A, Radford KJ, Melief C and Hart DN (2008) Dendritic cells in cancer immunotherapy. *Advances in Cancer Research* 99: 363-407

Luft T, Pang KC, Thomas E, Hertzog P, Hart DN, Trapani J and Cebon J (1998) Type I IFNs enhance the terminal differentiation of dendritic cells. *Journal of Immunology* 161: 1947-1953

Paquette RL, Hsu NC, Kiertscher SM, Park AN, Tran L, Roth MD and Glaspy JA (1998) Interferon-alpha and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor differentiate peripheral blood monocytes into potent antigen-presenting cells. *Journal of Leukocyte Biology* 64: 358-367

Radvanyi LG, Banerjee A, Weir M and Messner H (1999) Low levels of interferon-alpha induce CD86 (B7.2) expression and accelerates dendritic cell maturation from human peripheral blood mononuclear cells. *Scandinavian Journal of Immunology* 50: 499-509

## 도면

### 도면 1a

```

*      20      40      60      80      100      *
서열번호 1075 21EC16 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTITAG--CCTCTAGAAGCTTCTCCAGCTTCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1076 31EC66 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTAGAAGCTTCTTCAGCTTCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1077 21EC59 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGATGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--TCTCTAGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1078 11EC28 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTGTTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1079 21EC20 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1080 21EC28 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1081 31EC24 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1082 21EC13 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGATGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1083 21EC39 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1084 11EC70 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1085 21EC60 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1086 31EC13 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1087 31EC69 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGATGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1088 21EC38 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGATGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1089 11EC32 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1090 31EC11 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1091 11EC34 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1092 31EC76 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1093 21EC61 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1094 11EC7 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1095 21EC68 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1096 31EC57 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1097 11EC42 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1098 31EC32 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1099 21EC39 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1100 31EC36 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1101 31EC62 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1102 11EC61 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1103 21EC30 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1104 31EC35 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1105 21EC26 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1106 11EC34 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1107 11EC26 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1108 31EC23 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1109 21EC35 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1110 31EC35 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 112
서열번호 1111 11EC38 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1112 11EC34 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1113 21EC33 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1114 21EC53 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109
서열번호 1115 21EC63 : CAGGTGCAGCTCAGGAGCTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCTGTGCAG--CCTCTGGAAGCTTCTTCAGTATCAATGCCATGGGCTGGT : 109

```















## 도면1h

서열번호 1104	31EC55	: CTAG : 408
서열번호 1105	21EC26	: CTAG : 408
서열번호 1106	11EC94	: CTAG : 408
서열번호 1107	11EC26	: CTAG : 408
서열번호 1108	31EC23	: CTAG : 408
서열번호 1109	31EC30	: CTAG : 408
서열번호 1110	21EC55	: CTAG : 411
서열번호 1111	11EC38	: CTAG : 408
서열번호 1112	11EC64	: CTAG : 405
서열번호 1113	21EC93	: CTAG : 405
서열번호 1114	21EC53	: CTAG : 405
서열번호 1115	21EC63	: CTAG : 405
서열번호 1116	11EC63	: CTAG : 405
서열번호 1117	11EC30	: CTAG : 405
서열번호 1118	11EC27	: CTAG : 408
서열번호 1119	11EC9	: CTAG : 405
서열번호 1120	21EC76	: CTAG : 405
서열번호 1121	21EC62	: CTAG : 426
서열번호 1122	21EC23	: CTAG : 408
서열번호 1123	21EC48	: CTAG : 408
서열번호 1124	31EC54	: CTAG : 405
서열번호 1125	11EC38	: CTAG : 414
서열번호 1126	21EC6	: CTAG : 411
서열번호 1127	31EC22	: CTAG : 411
서열번호 1128	21EC24	: CTAG : 438
서열번호 1129	31EC94	: CTAG : 438
서열번호 1130	21EC95	: CTAG : 438
서열번호 1131	21EC67	: CTAG : 417
서열번호 1132	11EC62	: CTAG : 405
서열번호 1133	31EC13	: CTAG : 405
서열번호 1134	31EC9	: CTAG : 420
서열번호 1135	31EC61	: CTAG : 420
서열번호 1136	31EC82	: CTAG : 420
서열번호 1137	11EC51	: CTAG : 408
서열번호 1138	31EC27	: CTAG : 408
서열번호 1139	31EC6	: CTAG : 408
서열번호 1140	11EC91	: CTAG : 432

## 도면2a

서열번호 1141	11EC42	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGRVTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--ATTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRT : 101
서열번호 1142	31EC39	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGRIFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--QPTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1143	21EC38	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGRIFDINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--QPTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRS : 101
서열번호 1144	11EC7	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGRISISINSMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--AKTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRR : 101
서열번호 1145	31EC57	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGRISISINSMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--AKTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRT : 101
서열번호 1146	21EC68	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSIFTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--IDGG--AKTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1147	11EC61	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSISISINSMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--RTTYGDSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1148	31EC36	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGRIGSINSMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--ATYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1149	31EC62	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGRIGSINSMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--ATYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1150	11EC92	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSISISINSMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--RTTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KV--FAAD : 101
서열번호 1151	31EC11	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSISISINSMGWYRQAPGKQRELVAAI--TGQG--RTTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KV--FAAD : 101
서열번호 1152	21EC61	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSIVSINSMGWYRQAPGKQRELVAAI--IDGG--RTTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1153	11EC70	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSISISINSMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--RTTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1154	31EC4	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSFFTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--RIAYGDSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1155	21EC13	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSIFTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--RTTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1156	21EC39	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSIFTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--RTTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1157	31EC76	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSIFTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--RTTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1158	21EC83	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGRITLSSYTIQWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--RTTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1159	21EC16	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGRFFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--RIAYGDSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1160	31EC56	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGRFFSVNAMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--RIAYGDSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1161	21EC59	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-VSRNFTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--RIAYGDSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1162	11EC28	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSVFSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--RIAYGDSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1163	21EC20	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSFFTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--RIAYGDSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1164	21EC88	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSFFTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--RIAYGDSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1165	21EC30	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSIFTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--IDGG--RTTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1166	31EC55	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSIFTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--IDGG--RTTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1167	21EC26	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSIFTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--IDGG--RTTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1168	11EC94	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASVSIFTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--IDGG--RTTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1169	31EC30	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSIFTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--TSQG--RTTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1170	21EC60	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGRFFRVNAMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--QIAYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1171	31EC13	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGRFFRVNAMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--QIAYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1172	31EC69	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGRFFRVNAMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--QIAYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1173	11EC26	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGRFFRVNAMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--QIAYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1174	31EC23	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSIFTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--TVGG--RLAYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1175	11EC27	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSISISINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--TSQG--RSTYIDSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1176	11EC88	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-AIGNIASITAMGWYRQAPGKQRELVAAI--TSASASRTTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1177	11EC34	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSIFTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--TSQG--RAIYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1178	11EC64	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSIFTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--TSQG--RAIYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1179	21EC33	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSIFTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--TGQG--RTTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1180	31EC30	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSIFTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--RTTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1181	11EC63	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ATGDISSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--INQG--RTTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101
서열번호 1182	21EC53	: QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCA-ASGSIDTSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--TGQG--RTTYADSVKGRFTISRDNAGN--TVYLQMNSLRPETAIVYVC--KA--FTRG : 101

도면2b

```

서열번호 1183 21EC63 : QVOLQESGGGLVQAGGSLRLSCA-ASGSIIGINSMGYRTAPGKQRELVAAI--TSGG--RTTYVDVSVKGRFTISRDNAMN--TVYLQMNLSKPEDTAVVYFC--KA--FTRD : 101
서열번호 1184 21EC55 : QVOLQESGGGLVQGTGSLRLSCA-ASGSIIGINSMGWYRQAPGKQRELVAAI--TVDG--RLAYADSAKGRFTISRDNAMN--TVHLMSSLSKPEDTAVVYCTIHW--RDG : 103
서열번호 1185 31EC15 : QVOLQESGGGLVQAGGSLRLSCA-ASGSIIGINSMGWYRQAPGKQRELVAAI--TTQG--RTTYVDVSVKGRFTISRDNAMN--TVHLMSSLSKPEDTAVVYCTIHW--AK-- : 101
서열번호 1186 11EC38 : QVOLQESGGGLVQGTGSLRLSCA-ASGSIIGINSMGWYRQAPGKQRELVAAI--TVGG--RLAYADSAKGRFTISRDNAMN--TVHLMSSLSKPEDTAVVYCTIHW--RGR : 102
서열번호 1187 11EC9 : QVOLQESGGGLVQAGGSLRLSCA-ASGSIIGINSMGWYRQAPGKQRELVAAI--TSGG--RLAYADVSVKGRFTISRDNAMN--TVHLMSSLSKPEDTAVVYCA--A--PQSS : 101
서열번호 1188 21EC76 : QVOLQESGGGLVQAGGSLRLSCV-VSGRTFISINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--TNQG--RLSYVDVSVKGRFTISRDNAMN--TVYLQMNLSKPEDTAVVYCA--A--PQSS : 101
서열번호 1189 21EC62 : QVOLQESGGGLVQGGSLRLSCA-AYGSIIFSINAMGWYRQAPGKQRELVAGI--TTQG--RLTYGNSVGRFTISRDNAMN--TVYLQMNLSKPEDTAVVYCAAWG--VKTG : 103
서열번호 1190 21EC6 : QVOLQESGGGLVQGGSLRLSCA-ATGSIIFSINAMGWYRQAPGKQRELVASI--TNQGIN--YSTVVMGRFTISRDNAMN--TVYLQMNLSKPEDTAVVYCAWGA-- : 99
서열번호 1191 21EC24 : QVOLQESGGGLVQAGGSLRLSCA-ASGRTFISINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--SWSG--GSTTYADSVKGRFTISRDNAMN--TVYLQMNLSKPEDTAVVYCAAEAGSGRE : 106
서열번호 1192 21EC34 : QVOLQESGGGLVQAGGSLRLSCA-ASGRTFISINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--SWSG--GSTTYADSVKGRFTISRDNAMN--TVYLQMNLSKPEDTAVVYCAAEAGSGRE : 106
서열번호 1193 21EC35 : QVOLQESGGGLVQAGGSLRLSCF-ASGRTFISINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--SWSG--GSTTYADSVKGRFTISRDNAMN--TVYLQMNLSKPEDTAVVYCAAEAGSGRE : 106
서열번호 1194 21EC23 : QVOLQESGGGLVQGGSLRLSCA-ASGTSFISINAMGWYRQAPGKQRELVAGI--TSDG--STGYADSVKGRFTISRDNAMN--TVYLQMNLSKPEDTAVVYCTGSTPRGDS : 104
서열번호 1195 21EC48 : QVOLQESGGGLVQAGGSLRLSCA-ASGTLFISINAMGWYRQAPGKQRELVAGI--TSDG--STGYADSVKGRFTISRDNAMN--TVYLQMNLSKPEDTAVVYCTGSTPRGDS : 104
서열번호 1196 21EC67 : QVOLQESGGGLVQAGGSLRLSCA-ASGRTFISINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--NWRGGD--TYADSVKGRFTISRDNAMN--TVYLQMNLSKPEDTAVVYCAARLTTEYD : 106
서열번호 1197 21EC22 : QVOLQESGGGLVQGGSLRLSCA-ATGSIIFSINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--TSGGI--TNYANSVQGRFTISRDNAMN--TVYLQMNLSKPEDTAVVYCAWGTGK : 103
서열번호 1198 11EC31 : QVOLQESGGGLVQGGSLRLSCA-ASGRTFISINAMGWYRQAPGKQRELVAGI--SRSD--GSTTYDDSVKGRFTISRDNAMN--TVYLQMNLSKPEDTAVVYCAAEVFTSYC : 106
서열번호 1199 21EC24 : QVOLQESGGGLVQAGGSLRLSCA-ASGRTFISINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--TSGG--RLTLADSVKGRFTISRDNAMN--TVYLQMNLSKPEDTAVVYCAWTLTGT : 103
서열번호 1200 21EC62 : QVOLQESGGGLVQGGSLRLSCA-ASGSIIGINSMGWYRQAPGKQRELVAAI--TSGG--RLAYAPSVNKRFTISRDNAMN--TVHLMSSLSKPEDTAVVYCAALN : 103
서열번호 1201 11EC31 : QVOLQESGGGLVQAGGSLRLSCA-ASVNIITLNSMAWYRQAPGKQRELVAGI--TSGG--QITYANSVRGRFTISRDNAMN--TVYLQMNLSKPEDTAVVYCAAYDRSSTP : 104
서열번호 1202 31EC77 : QVOLQESGGGLVQAGGSLRLSCA-ASVNIITLNSMAWYRQAPGKQRELVAGI--TGGG--QITYANSVRGRFTISRDNAMN--TVYLQMNLSKPEDTAVVYCAAYDRSATP : 104
서열번호 1203 31EC9 : QVOLQESGGGLVQAGGSLRLSCV-ASVNIITLNSMAWYRQAPGKQRELVAGI--TGGG--QITYANSVRGRFTISRDNAMN--TVYLQMNLSKPEDTAVVYCAAYDRSATP : 104
서열번호 1204 31EC3 : QVOLQESGGGLVQAGGSLRLSCA-ASGRTFISINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--TSGG--RLAYAPSVNKRFTISRDNAMN--TVHLMSSLSKPEDTAVVYCAAEVFTSYC : 106
서열번호 1205 31EC61 : QVOLQESGGGLVQAGGSLRLSCA-ASGRTFISINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--TSGG--RLAYAPSVNKRFTISRDNAMN--TVHLMSSLSKPEDTAVVYCAAEVFTSYC : 106
서열번호 1206 31EC32 : QVOLQESGGGLVQAGGSLRLSCA-ASGRTFISINAMGWYRQAPGKQRELVAAI--TSGG--RLAYAPSVNKRFTISRDNAMN--TVHLMSSLSKPEDTAVVYCAAEVFTSYC : 106

```

```

120 * 140 *
서열번호 1141 11EC42 : -DDY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1142 31EC32 : -DDY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1143 21EC32 : -DDY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1144 11EC7 : -DDY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1145 31EC37 : -YDY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1146 21EC68 : -NDY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1147 11EC61 : -DDY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1148 31EC36 : -DDY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1149 31EC62 : -QDY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 136
서열번호 1150 11EC32 : -GMEY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 136
서열번호 1151 31EC11 : -GMEY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 136
서열번호 1152 21EC61 : -D-DY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 137
서열번호 1153 11EC70 : -VIEYYDNM--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 141
서열번호 1154 31EC4 : -Y---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 133
서열번호 1155 31EC3 : -G---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 133
서열번호 1156 21EC39 : -D-DY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1157 31EC76 : -G---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 134

```

도면2c

```

서열번호 1158 21EC33 : -DDF---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1159 21EC16 : -GSTVGDY--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 141
서열번호 1160 31EC66 : -GSTVGDY--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 141
서열번호 1161 21EC59 : -GSTVEDY--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 141
서열번호 1162 11EC28 : -GSTVGDY--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 141
서열번호 1163 21EC20 : -GSTVEDY--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 141
서열번호 1164 21EC38 : -GSTLEDY--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 141
서열번호 1165 21EC30 : -QDY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 136
서열번호 1166 31EC55 : -QDY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 136
서열번호 1167 21EC26 : -QDY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 136
서열번호 1168 11EC94 : -QDY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 136
서열번호 1169 31EC30 : -QDY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 136
서열번호 1170 21EC69 : -LSTVADY--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 141
서열번호 1171 31EC13 : -VSTVADY--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 141
서열번호 1172 31EC69 : -MEY--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 136
서열번호 1173 11EC26 : -QDY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 136
서열번호 1174 31EC23 : -QDY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 136
서열번호 1175 11EC27 : -QDY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 136
서열번호 1176 11EC34 : -ADDY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 138
서열번호 1177 11EC34 : -DNDY--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1178 11EC64 : -EDY--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1179 21EC93 : -EDF--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1180 11EC30 : -KDY--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1181 11EC63 : -EDY--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1182 21EC33 : -TDY--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1183 21EC63 : -EDY--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1184 21EC55 : -QDY---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 137
서열번호 1185 31EC18 : -DDY--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1186 11EC38 : -QDY--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 136
서열번호 1187 11EC9 : -GID---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1188 21EC78 : -GID---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1189 21EC62 : -PESGSGTLE--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 142
서열번호 1190 21EC6 : -GWSKEDY--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 137
서열번호 1191 21EC24 : -GNFYERSWYQGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 146
서열번호 1192 31EC94 : -GNFYERSWYQGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 146
서열번호 1193 21EC95 : -GNFYGASWYFQGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 146
서열번호 1194 21EC23 : -Y--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 136
서열번호 1195 21EC40 : -Y--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 136
서열번호 1196 21EC67 : -A---N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 139
서열번호 1197 31EC22 : -EDY--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 137
서열번호 1198 11EC91 : -SGFREDY--KGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 144
서열번호 1199 21EC54 : -FGGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1200 11EC62 : -Y--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 135
서열번호 1201 11EC3 : -Y--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 136

```

도면2d

```

서열번호 1202 31EC27 : -Y--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 136
서열번호 1203 31EC6 : -Y--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 136
서열번호 1204 31EC3 : -Y--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 140
서열번호 1205 31EC61 : -Y--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 140
서열번호 1206 31EC32 : -Y--N--GGGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHHX : 140

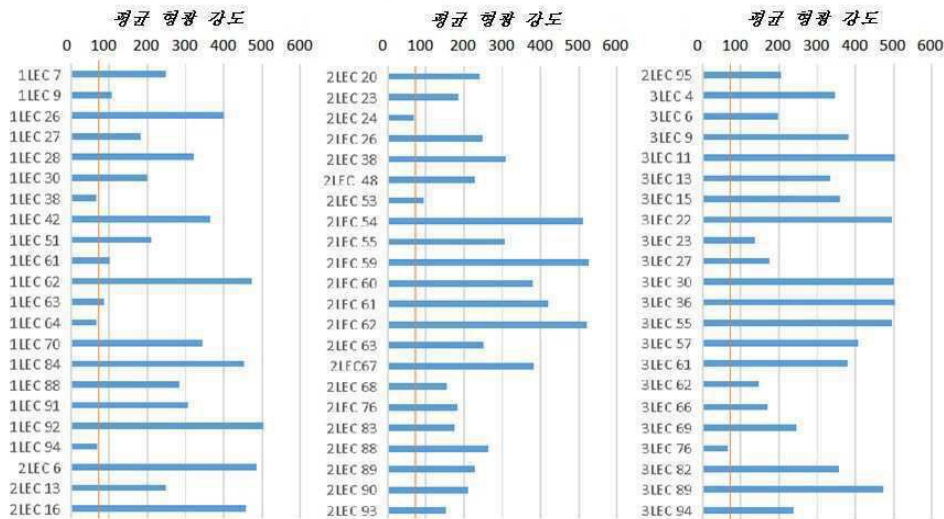
```



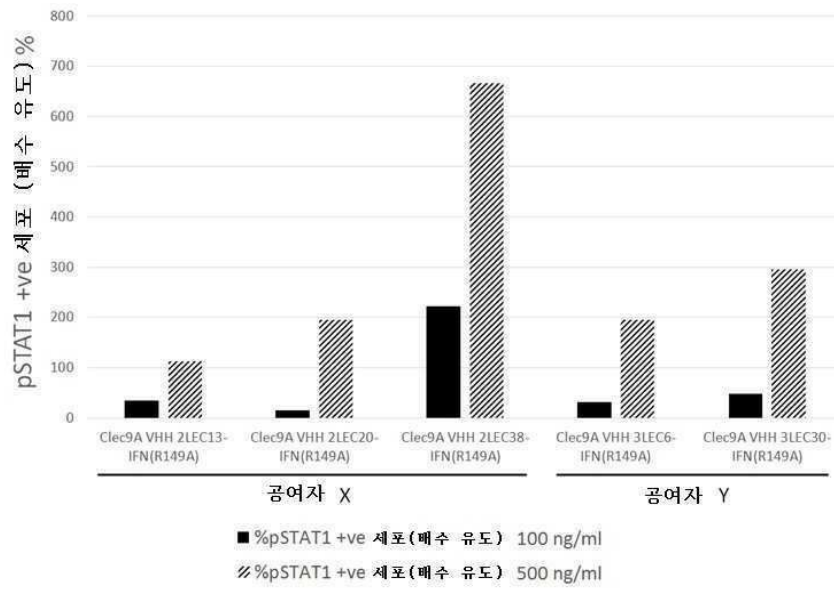
도면3

군	구성원(들)
1	1LEC42, 3LEC89, 2LEC38, 1LEC7, 3LEC57, 2LEC68, 1LEC61, 3LEC36, 2LEC61, 1LEC64, 2LEC93, 1LEC30, 1LEC63, 2LEC53, 2LEC63
2	3LEC62, 2LEC90, 3LEC55, 2LEC26, 1LEC94, 3LEC30, 1LEC26, 3LEC23, 1LEC27, 2LEC55, 1LEC38
3	1LEC92, 3LEC11
4	1LEC70
5	3LEC4
6	2LEC13, 2LEC89, 2LEC83
7	3LEC76
8	2LEC16, 3LEC66, 2LEC59, 1LEC28, 2LEC20, 2LEC88
9	2LEC60, 3LEC13
10	3LEC69
11	1LEC88
12	1LEC84
13	3LEC15
14	1LEC9, 2LEC76
15	2LEC62
16	2LEC6
17	2LEC24, 3LEC94, 2LEC95
18	2LEC23, 2LEC48
19	2LEC67
20	3LEC22
21	1LEC91
22	2LEC54
23	1LEC62
24	1LEC51, 3LEC27, 3LEC6
25	3LEC9, 3LEC61, 3LEC82

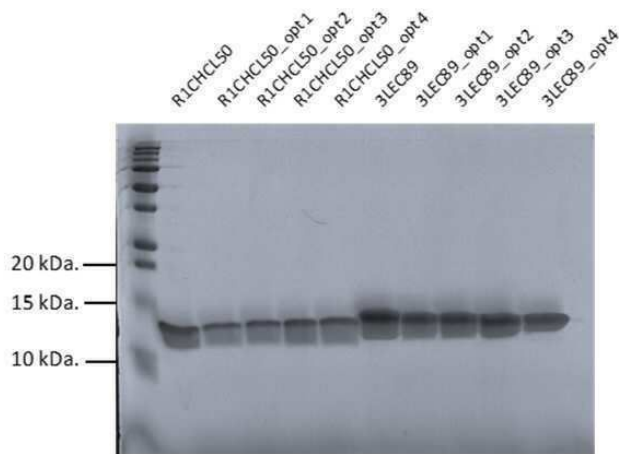
도면4



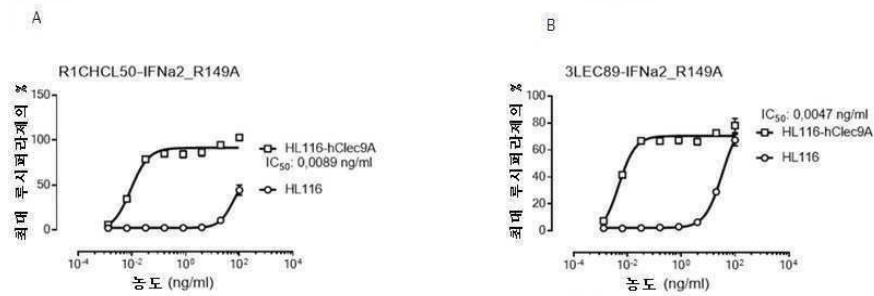
도면5



도면6

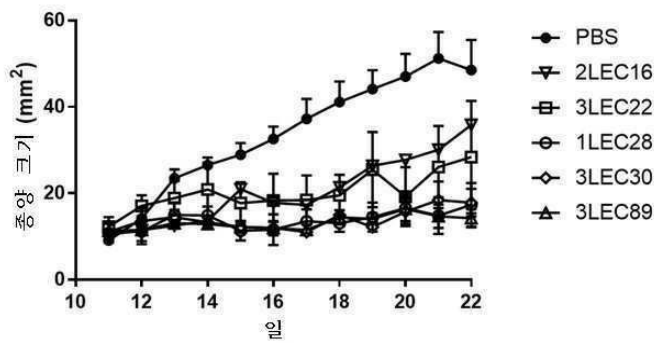


도면7





도면8



## 서열 목록

### SEQUENCE LISTING

<110> Orionis Biosciences, Inc.

<120> CLEC9A BINDING AGENTS AND USE THEREOF

<130> IPA200122-US-D2-2

<150> US 62/542,944

<151> 2017-08-09

<160> 1206

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1

Met His Glu Glu Glu Ile Tyr Thr Ser Leu Gln Trp Asp Ser Pro Ala

1 5 10 15

Pro Asp Thr Tyr Gln Lys Cys Leu Ser Ser Asn Lys Cys Ser Gly Ala

20 25 30

Cys Cys Leu Val Met Val Ile Ser Cys Val Phe Cys Met Gly Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ala Met Gln Gln Gln Glu Lys Leu Ile Gln Gln Glu Arg Ala Leu Leu

65                      70                      75                      80  
Asn Phe Thr Glu Trp Lys Arg Ser Cys Ala Leu Gln Met Lys Tyr Cys

Gln Ala Phe Met Gln Asn Ser Leu Ser Ser Ala His Asn Ser Ser Pro

100 105 110

Cys Pro Asn Asn Trp Ile Gln Asn Arg Glu Ser Cys Tyr Tyr Val Ser

115                      120                      125

Glu Ile Trp Ser Ile Trp His Thr Ser Gln Glu Asn Cys Leu Lys Glu

130                      135                      140

Gly Ser Thr Leu Leu Gln Ile Glu Ser Lys Glu Glu Met Asp Phe Ile

145                      150                      155                      160

Thr Gly Ser Leu Arg Lys Ile Lys Gly Ser Tyr Asp Tyr Trp Val Gly

Leu Ser Gln Asp Gly His Ser Gly Arg Trp Leu Trp Gln Asp Gly Ser

180 185 190

Ser Pro Ser Pro Gly Leu Leu Pro Ala Glu Arg Ser Gln Ser Ala Asn

Gln Val Cys Gly Tyr Val Lys Ser Asn Ser Leu Leu Ser Ser Asn Cys

210                      215                      220

Ser Thr Trp Lys Tyr Phe Ile Cys Glu Lys Tyr Ala Leu Arg Ser Ser

225	230	235	240
Val			

 $\langle 210 \rangle$  2

<211> 10

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

 $\langle 400 \rangle$  2

Gly Arg Ile Ser Ser Ile Asn Ser Met Gly

1                      5                      10

 $\langle 210 \rangle$  3

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 3

Gly Ser Ile Thr Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 4

Gly Arg Phe Phe Arg Val Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 5

Gly Ser Ser Asp Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 6

Gly Ser Val Phe Ser Ile Asn Ala Trp Gly

1 5 10

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 7

Gly Ser Ile Leu Ser Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 8

Val Ser Ile Ser Ser Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 9

Gly Arg Val Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 10

Val Asn Ile Asp Thr Leu Asn Ser Met Ala

1 5 10

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220><223> Synthetic polymer

<400> 11

Gly Gly Ile Ser Ser Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 12

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 12

Gly Ser Met His Ser Val Asn Ser Met Ala

1 5 10

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 13

Gly Asp Ile Ser Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 14

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asp Ala Met Gly

1 5 10

<210> 15

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 15

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 16

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Ala Ala Met Gly

1 5 10

<210> 17

<211> 10

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 17

Gly Asn Ile Ala Ser Ile Thr Ala Met Gly

1 5 10

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 18

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 19

Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 20

Val Ser Ile Phe Arg Ser Tyr Phe Met Gly

1 5 10

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 21

Gly Ser Ile Val Ser Ile Asn Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 22

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 22

Arg Ser Phe Ser Ser Phe Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 23

Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn Ala Met Gly

1	5	10
<210> 24		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic polymer		
<400> 24		
Gly Thr Ser Phe Ser Ile Asn Gly Met Ala		
1	5	10
<210> 25		
<211> 10		
<212>		
> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic polymer		
<400> 25		
Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Gly		
1	5	10
<210> 26		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic polymer		
<400> 26		
Gly Arg Ile Phe Asp Ile Asn Ala Met Gly		
1	5	10
<210> 27		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic polymer		
<400> 27		
Gly Thr Leu Phe Ser Ile Asn Gly Met Ala		

1	5	10
---	---	----



<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 28

Gly Ser Ile Asp Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 29

Gly Arg Ala Phe Ser Thr Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 30

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 30

Gly Ser Ile Ile Ser Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 31

Arg Asn Phe Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 32

Gly Ser Ile Val Ser Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 33

<211> 10

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 33

Gly Ser Ile Ile Gly Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 34

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 34

Gly Arg Thr Phe Pro Gly Tyr Val Met Ala

1 5 10

<210> 35

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 35

Gly Arg Thr Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 36

Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 37

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 37

Gly Ser Phe Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 38

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 38

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 39

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 39

Gly Ser Ile Phe Ser Phe Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 40

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 40

Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Ala

1 5 10

<210> 41

<211> 10

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 41

Val Asn Ile Gly Ser Leu Asn Ser Met Val

1 5 10

<210> 42

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 42

Gly Arg Thr Leu Ser Asn Tyr Ala Val Gly

1 5 10

<210> 43

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 43

Gly Ser Val Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 44

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 44



Gly Ser Ile Phe Glu Ile Asn Ser Ile Gly

1 5 10

<210> 45

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 45

Gly Ser Ile Phe Asn Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 46

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 46

Val Asn Ile Gly Thr Leu Asn Ser Met Ala

1 5 10

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 47

Gly Arg Ile Gly Ser Ile Asn Ser Met Gly

1 5 10

<210> 48

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 48

Gly Arg Thr Leu Ser Asn Tyr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 49

<211> 10

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 49

Arg Ser Phe Phe Ser Phe Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 50

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 50

Gly Ile Ile Phe Ser Ile Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 51

Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn Ala Met Gly

1 5 10

<210> 52

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 52

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ala

1 5 10

<210> 53

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 53

Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn Val Met Gly

1 5 10

<210> 54

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 54

Ile Asn Ser Met Gly

1 5

<210> 55

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 55

Ile Asn Ala Met Gly

1 5

<210> 56

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 56

Val Asn Ala Met Gly

1 5

<210> 57

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 57  
 Ile Asn Ala Trp Gly  
 1 5

<210> 58  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 58  
 Leu Asn Ser Met Ala  
 1 5

<210> 59  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 59  
 Val Asn Ser Met Ala  
 1 5

<210> 60  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 60  
 Ile Asp Ala Met Gly  
 1 5

<210> 61  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence



<220><223> Synthetic polymer

<400> 61

Ile Ala Ala Met Gly

1 5

<210> 62

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 62

Ser Ile Thr Ala Met Gly

1 5

<210> 63

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 63

Asp Tyr Ala Ile Gly

1 5

<210> 64

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 64

Ser Tyr Phe Met Gly

1 5

<210> 65

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 65

Ile Asn Ala Ile Gly

1 5

<210> 66

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 66

Phe Asn Ala Met Gly

1 5

<210> 67

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 67

Ile Asn Gly Met Ala

1 5

<210> 68

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 68

Thr Tyr Ala Met Gly

1 5

<210> 69

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 69

Thr Asn Ser Met Gly

1 5

<210> 70

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 70

Gly Tyr Val Met Ala

1 5

<210> 71

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 71

Ser Tyr Thr Ile Gly

1 5

<210> 72

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 72

Thr Tyr Ala Met Ala

1 5

<210> 73

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 73

Leu Asn Ser Met Val

1 5

<210> 74

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 74

Asn Tyr Ala Val Gly

1 5

<210> 75

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 75

Ile Asn Ser Ile Gly

1 5

<210> 76

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 76

Asn Tyr Ala Val Ala

1 5

<210> 77

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 77

Ser Tyr Ala Met Ala

1 5

<210> 78

<211> 5

<212>

PRT



<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 78

Ile Asn Val Met Gly

1 5

<210> 79

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 79

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Ala Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 80

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 80

Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Leu Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 81

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 81

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 82

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 82

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

1 5 10 15

<210> 83

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 83

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

1 5 10 15

<210> 84

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 84

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

1 5 10 15

<210> 85

<211> 16

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 85

Ala Val Thr Val Gly Gly Arg Tyr Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Asn

1 5 10 15

<210> 86

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 86

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 87

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 87

Gly Ile Thr Gly Ser Gly Gln Ile Thr Tyr Ala Asn Ser Val Arg Gly

1 5 10 15

<210> 88

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 88

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

1 5 10 15

<210> 89

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 89

Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Leu Ala Tyr Ala Pro Ser Val Asn Gly

1 5 10 15

<210> 90

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 90

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

1 5 10 15

<210> 91

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 91

Ala Ile Thr Thr Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 92

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 92

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Leu Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 93

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 93

Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Arg Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 94

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 94

Ala Ile Thr Ser Ala Ser Ala Ser Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val

1 5 10 15



Lys Gly

<210> 95

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 95

Cys Ile Ser Arg Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Asp Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 96

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 96

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Val Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 97

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 97

Ala Ile Thr Asp Gly Gly Arg Leu Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 98

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 98

Ser Ile Thr Asn Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Ser Thr Ser Val Met Gly

1 5 10 15

<210> 99

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 99

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 100

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 100

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Ile Ala Tyr Gly Ile Ala Val Asn Gly

1 5 10 15

<210> 101

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 101

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

1 5 10 15

<210> 102

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 102

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

1 5 10 15

<210> 103

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 103

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

1 5 10 15

Gly

<210> 104

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 104

Ala Ile Thr Asp Gln Gly Arg Leu Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 105

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 105

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 106

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 106

Ala Ile Thr Thr Gly Gly Arg Thr Ala Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 107

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 107

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

1 5 10 15

<210> 108

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 108

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

1 5 10 15

<210> 109

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 109

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Ile Ala Tyr Gly Thr Ser Val Met Gly

1 5 10 15

<210> 110

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 110

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 111

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 111

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

1 5 10 15

<210> 112

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 112

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

1 5 10 15

<210> 113

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 113

Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 114

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 114

Ala Ile Asn Trp Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15



Gly

<210> 115

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic polymer

<400> 115

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

1 5 10 15

<210> 116

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 116

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Leu Ser Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 117

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<

<400> 117

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Arg Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 118

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 118

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

1 5 10 15

<210> 119

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 119

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

1 5 10 15

<210> 120

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 120

Ala Ile Thr Asp Gly Gly Arg Leu Thr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 121

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 121

Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Glu Tyr His Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 122

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 122

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 123

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 123

Ala Ile Asn Trp Ser Ser Gly Gly Ile Ser Tyr Ser Asn Ser Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 124

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 124

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

1 5 10 15

<210> 125

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 125

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Ile Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 126

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 126

Ala Ile Thr Thr Gln Gly Arg Thr Thr Tyr Glu Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 127

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 127

Ala Ile Thr Ser Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Ala Asn Ser Val Gln Gly

1 5 10 15

<210> 128

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 128

Ala Ile Thr Val Gly Gly Arg Leu Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 129

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 129

Gly Ile Thr Gly Gly Gly Gln Ile Thr Tyr Ala Asn Ser Val Arg Gly

1 5 10 15

<210> 130

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 130

Ala Ile Thr Ser Gln Gly Arg Ser Thr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 131

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 131

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Ala Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 132

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 132

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

1 5 10 15

<210> 133

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 133

Ala Ile Asn Trp Ser Ser Gly Gly Ile Ser Tyr Ser Asn Ala Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 134

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature



<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 134

Ala Ile Thr Asn Xaa Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 135

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 135

Ala Ile Trp Trp Ala Ser Gly Gly Ile Ser Tyr Ala Asn Ser Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 136

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 136

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 137

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 137

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

1 5 10 15

<210> 138

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 138

Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 139

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 139

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Ala Lys Thr

1 5

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 140

Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Leu Ser

1 5

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Synthetic polymer

<400> 141

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Thr Ala

1 5

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 142

Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Ser Thr

1 5

<210> 143

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 143

Ile Thr Asn Gln Gly Arg Ile Ala

1 5

<210> 144

<211> 15

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 144

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

1 5 10 15

<210> 145

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 145

Ala Ile Thr Asn Asp Gly Arg Thr Thr

1 5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 146

Ala Val Thr Val Gly Gly Arg Tyr Ala

1 5

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 147

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Thr Thr

1 5

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 148

Gly Ile Thr Gly Ser Gly Gln Ile Thr

1 5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 149

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Thr Val

1 5

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 150

Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Leu Ala

1 5

<210> 151

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 151

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Thr Thr

1 5

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 152

Ala Ile Thr Thr Gly Gly Arg Thr Thr

1 5

<210> 153

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 153

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Leu Thr

1 5

<210> 154

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 154

Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Arg Ala

1 5



<210> 155

<211>

> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 155

Ala Ile Thr Ser Ala Ser Ala Ser Arg Thr Thr

1 5 10

<210> 156

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 156

Cys Ile Ser Arg Ser Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 157

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Val Thr

1 5

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 158

Ala Ile Thr Asp Gly Gly Arg Leu Ala

1 5

<210> 159

<211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 159  
 Ser Ile Thr Asn Gln Gly Ile Arg Asn  
 1 5  
 <210> 160  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
  
 <400> 160  
 Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Thr Thr  
 1 5  
 <210> 161  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 161  
 Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Ile Ala  
 1 5  
 <210> 162  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 162  
 Gly Ile Thr Ser Asp Gly Ser Thr Gly  
 1 5  
 <210> 163  
 <211> 10  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 163

Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 164

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 164

Ala Ile Thr Asp Gln Gly Arg Leu Ala

1 5

<210> 165

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 165

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Thr Thr

1 5

<210> 166

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 166

Ala Ile Thr Thr Gly Gly Arg Thr Ala

1 5

<210> 167

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 167

Ala Ile Thr Ser Gln Gly Arg Ile Thr

1 5

<210> 168

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 168

Ala Ile Thr Val Asp Gly Arg Leu Ala

1 5

<210> 169

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 169

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Ile Ala

1 5

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 170

Ala Ile Thr Asp Gln Gly Arg Thr Thr

1 5

<210> 171

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 171

Gly Ile Thr Thr Gln Gly Arg Ile Thr

1 5

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 172

Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Thr

1 5

<210> 173

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 173

Ala Ile Asn Trp Arg Gly Gly Asp Thr Tyr

1 5 10

<210> 174

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 174

Ala Ile Thr Asp Gly Gly Ala Lys Thr

1 5

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 175

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Leu Ser



1 5

<210> 176

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 176

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Arg Thr

1 5

<210> 177

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 177

Ala Ile Thr Asp Gly Gly Arg Leu Thr

1 5

<210> 178

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 178

Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Glu

1 5 10

<210> 179

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 179

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Ile Ala

1 5

<210> 180

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 180

Ala Ile Asn Trp Ser Ser Gly Gly Ile Ser

1 5 10

<210> 181

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 181

Ala Ile Thr Gly Gln Gly Arg Thr Thr

1 5

<210> 182

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 182

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Ile Val

1 5

<210> 183

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 183

Ala Ile Thr Thr Gln Gly Arg Thr Thr

1 5

<210> 184

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 184

Ala Ile Thr Ser Gly Gly Ile Thr Asn

1 5

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 185

Ala Ile Thr Val Gly Gly Arg Leu Ala

1 5

<210> 186

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 186

Gly Ile Thr Gly Gly Gly Gln Ile Thr

1 5

<210> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 187

Ala Ile Thr Ser Gln Gly Arg Ser Thr

1 5

<210> 188

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 188

Ala Ile Thr Asn Gly Gly Ala Thr Val

1 5

<210> 189

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 189

Ala Ile Thr Asn Xaa Gly Arg Thr Thr

1 5

<210> 190

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400>

> 190

Ala Ile Trp Trp Ala Ser Gly Gly Ile Ser

1 5 10

<210> 191

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 191

Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr

1 5

<210> 192

<211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 192  
 Arg Ile Thr Asn Leu Gly Leu Pro Asn  
 1 5

<210> 193  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer  
 <400> 193  
 Phe Thr Arg Arg Asp Asp Tyr  
 1 5

<210> 194  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer  
 <400> 194  
 Phe Gln Ser Ser Gly Ile Asp  
 1 5

<210> 195  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer  
 <400> 195  
 Trp Ala Ala Asp Tyr Gln Gln Tyr  
 1 5

<210> 196  
 <211> 8  
 <212> PRT



<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 196

Trp Asn Arg Asp Arg Gln Gln Tyr

1 5

<210> 197

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 197

Lys Pro Thr Pro Val Tyr Gly Ser Thr Val Gly Asp Tyr

1 5 10

<210> 198

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 198

Phe Thr Arg Asp Lys Asp Tyr

1 5

<210> 199

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 199

Trp Asp Arg Asp Arg Gln Gln Tyr

1 5

<210> 200

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 200

Phe Thr Arg Thr Asp Asp Tyr

1 5

<210> 201

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 201

Tyr Asp Arg Ser Ser Thr Pro Tyr

1 5

<210> 202

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 202

Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr

1 5

<210> 203

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 203

Leu Asn Ser Ala Thr Thr Tyr

1 5

<210> 204

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 204

Tyr Thr Arg Asp Glu Asp Tyr

1 5

<210> 205

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 205

Phe Thr Arg Asp Glu Asp Tyr

1 5

<210> 206

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 206

Lys Trp Tyr Asp Pro Leu Val Ile Glu Tyr Tyr Asp Asn

1 5 10

<210> 207

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 207

Lys Ala Asp His Asn Asp Tyr

1 5

<210> 208

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 208

Phe Arg Ser Gly Ala Asp Asp Tyr

1 5  
 <210> 209  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 209

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

1 5 10 15  
 <210> 210  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer  
 <400> 210

Phe Ala Ala Ser Gly Met Glu Tyr

1 5  
 <210> 211  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer  
 <400> 211

Trp Thr Thr Asp Arg Gln Gln Tyr

1 5  
 <210> 212  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer  
 <400> 212

Phe Ala Gly Trp Gly Lys Glu Asp Tyr

1 5  
 <210> 213

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 213

Phe Ser Pro Thr Gly Asp Tyr

1 5

<210> 214

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 214

Lys Pro Thr Pro Val Tyr Gly Ser Thr Val Gly Asp Tyr

1 5 10

<210> 215

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 215

Lys Ala Ser Pro Val Tyr Gly Ser Thr Val Glu Asp Tyr

1 5 10

<210> 216

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 216

Ser Thr Pro Arg Gly Asp Ser Tyr

1 5

<210> 217

<211> 15



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 217

Glu Ala Glu Gly Ser Gly Arg Glu Gly Asn Phe Tyr Glu Arg Ser

1 5 10 15

<210> 218

<211> 8

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 218

Trp Asp Arg Asp Arg Gln Gln Tyr

1 5

<210> 219

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 219

Phe Thr Arg Ser Asp Asp Tyr

1 5

<210> 220

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 220

Ser Thr Pro Arg Gly Asp Ser Tyr

1 5

<210> 221

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 221

Phe Thr Arg Asp Thr Asp Tyr

1 5

<210> 222

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 222

Trp Thr Thr Leu Gly Thr Phe

1 5

<210> 223

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 223

Trp Val Arg Asp Gly Gln Gln Tyr

1 5

<210> 224

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 224

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

1 5 10

<210> 225

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 225

Lys Ala Ala Ala Thr His Leu Ser Thr Val Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 226

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 226

Phe Gly Arg Phe Asp Asp Tyr

1 5

<210> 227

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 227

Trp Gly Val Lys Thr Gly Pro Glu Ser Gly Ser Gly Thr Leu

1 5 10

<210> 228

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 228

Phe Thr Arg Asp Glu Asp Tyr

1 5

<210> 229

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 229

Arg Leu Thr Thr Glu Tyr Asp Tyr Ala Tyr

1 5 10

<210> 230

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 230

Phe Thr Arg Gly Asn Asp Tyr

1 5

<210> 231

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 231

Phe Gln Ser Ser Gly Ile Asp

1 5

<210> 232

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 232

Phe Ser Pro Thr Asp Asp Phe

1 5

<210> 233

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 233

Lys Ala Ile Pro Ile Tyr Gly Ser Thr Ala Glu Asp Tyr

1 5 10

<210> 234

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 234

Phe Ser Leu Thr Asp Asp Tyr

1 5

<210> 235

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 235

Trp Thr Arg Asp Arg Gln Gln Tyr

1 5

<210> 236

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 236

Phe Thr Arg Asp Glu Asp Phe

1 5

<210> 237

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 237

Glu Val Glu Gly Ser Gly Arg Glu Gly Asn Phe Tyr Gly Ala

1 5 10

<210> 238

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 238

Pro Gly Trp Asp Tyr

1 5

<210> 239

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 239

Tyr Asp Arg Ser Ala Thr Ala Tyr

1 5

<210> 240

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 240

Ala Ser Ser Val Leu Ser Gly Thr Val Asp Tyr

1 5 10

<210> 241

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 241

Phe Ala Ala Asp Gly Met Glu Tyr

1 5

<210> 242

<211> 13

<212> PRT



<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 242

Lys Ala Ala Ala Ser Tyr Val Ser Thr Val Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 243

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 243

Thr Ala Lys Asp Asp Tyr

1 5

<210> 244

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 244

Phe Thr Gly Trp Gly Lys Glu Asp Tyr

1 5

<210> 245

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 245

Trp Ala Ala Asp Tyr Gln Gln Tyr

1 5

<210> 246

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer  
 <400> 246  
 Tyr Asp Arg Ser Ala Thr Pro Tyr  
 1 5  
 <210> 247  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 247  
 Trp Ala Arg Asp Arg Gln Gln Tyr  
 1 5  
 <210> 248  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 248  
 Trp Thr Lys Asp Arg Gln Gln Tyr  
 1 5  
 <210> 249  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213>  
 > Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 249  
 Phe Thr Arg Thr Tyr Asp Tyr  
 1 5  
 <210> 250  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 250

Ala Ser Ser Ile Leu Ser Gly Thr Val Asp Tyr

1 5 10

<210> 251

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 251

Trp Ala Ala Asp Tyr Gln Gln Tyr

1 5

<210> 252

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 252

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

1 5 10

<210> 253

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 253

Phe Ala Ala Asp Gly Met Glu Tyr

1 5

<210> 254

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 254

Phe Gly Ser Gly Gly Gly

1 5

<210> 255

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 255

Ala Ser Ser Val Leu Ser Gly Thr Ala Asp Tyr

1 5 10

<210> 256

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 256

Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr

1 5

<210> 257

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 257

Glu Ala Glu Gly Ser Gly Arg Glu Gly Asn Phe Tyr Glu Arg Ser

1 5 10 15

<210> 258

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 258

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Ser Ser Ile Asn

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

35 40 45  
Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Ala Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

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

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

85 90 95  
Ala Phe Thr Arg Arg Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Ile Thr

100 105 110  
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125  
His His His His His His

130

<210> 259

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 259

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Thr Ser Ile Asn

20 25 30  
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45  
Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Leu Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys

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

65 70 75 80

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

85

90

95

Ala Phe Gln Ser Ser Gly Ile Asp Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100

105

110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115

120

125

His His His His His His

130

<210> 260

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 260

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

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Phe Phe Arg Val Asn

20

25

30

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

35

40

45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Glu Ser Ala Arg Asn Thr Val His Leu

65

70

75

80

Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

85

90

95

Ile Trp Ala Ala Asp Tyr Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100

105

110

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

115

120

125

Ser His His His His His His



130

135

<210> 261

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 261

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ser Asp Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50

55

60

Gly Arg Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Ala Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

85 90 95

Ile Trp Asn Arg Asp Arg Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100 105 110

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

115

120

125

Ser His His His His His His

130

135

<210> 262

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 262

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

1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Ser Ile Asn  
                   20                    25                    30  
 Ala Trp Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
  
                   35                    40                    45  
 Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Ile Ala Tyr Ala Pro Ser Val Asn  
                   50                    55                    60  
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
                   85                    90                    95  
 Ala Lys Pro Thr Pro Val Tyr Gly Ser Thr Val Gly Asp Tyr Trp Gly

                  100                    105                    110  
 Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp  
                   115                    120                    125  
 Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
                   130                    135                    140

<210> 263

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 263

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Leu Ser Ile Asn

20                    25                    30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Pro Ala Leu Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val

35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

65						70						75						80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Trp	Cys	Lys			
					85						90						95	
Ala	Phe	Thr	Arg	Asp	Lys	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr			
					100						105						110	
Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Tyr	Pro	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Gly	Ser			
					115						120						125	
His	His	His	His	His	His													
					130													
<210>	264																	
<211>	135																	
<212>	PRT																	
<213>	Artificial Sequence																	
<220><223>	Synthetic polymer																	
<220><221>	misc_feature																	
<222>	(108)..(108)																	
<223>	Xaa can be any naturally occurring amino acid																	
<400>	264																	
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Thr	Gly	Gly			
1					5					10					15			
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Val	Ser	Ile	Ser	Ser	Ile	Asn			
					20						25						30	
Ser	Met	Gly	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Leu	Val			
					35						40						45	
Ala	Ala	Val	Thr	Val	Gly	Gly	Arg	Tyr	Ala	Tyr	Ala	Asp	Ser	Ala	Lys			
					50						55						60	
Asn	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ala	Gln	Asn	Thr	Val	His	Leu			
65					70					75					80			
Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr			
					85						90						95	
Ile	Trp	Asp	Arg	Asp	Arg	Gln	Gln	Tyr	Trp	Gly	Xaa	Gly	Thr	Gln	Val			

100 105 110

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

115 120 125

Ser His His His His His His

130 135

<210> 265

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 265

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Val Phe Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Gly Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Thr Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 266

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 266

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Gly Ser Gly Gln Ile Thr Tyr Ala Asn Ser Val Arg

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Thr Leu Gln Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Tyr Asp Arg Ser Ser Thr Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100 105 110

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

115 120 125

Ser His His His His His His

130 135

<210> 267

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 267

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ile Ser Ser Ile Asn

20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45  
Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Thr Val Tyr Gly Asp Ser Val Lys  
50 55 60

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

His His His His His His  
130

<210> 268

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 268

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

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



100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 269

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 269

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Gly Trp His Arg Pro Ala Arg Gly Asn Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Lys

85 90 95

Ala Tyr Thr Arg Asp Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 270

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 270

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Thr Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Lys

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Asp Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 271

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 271

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45  
Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Leu Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

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

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
130 135 140

<210> 272

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 272

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Ala  
20 25 30  
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

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

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

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 273

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 273

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ile Gly Asn Ile Ala Ser Ile Thr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Ser Ala Ser Ala Ser Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Lys Gly Phe Arg Ser Gly Ala Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp

115 120 125

Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 274

<211> 143

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400

> 274

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Arg Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Asp Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Lys Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr

115 120 125

Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 275

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 275

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Val Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser His His His His His His

130 135

<210> 276

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 276

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Ser Ile Phe Arg Ser Tyr

20 25 30

Phe Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asp Gly Gly Arg Leu Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asp Thr Arg Asn Thr Val His Leu

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr



85 90 95  
Ile Trp Thr Thr Asp Arg Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110  
Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly  
115 120 125  
Ser His His His His His His  
130 135  
<210> 277  
<211> 136  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic polymer  
<400> 277

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

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

65 70 75 80  
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Lys  
85 90 95  
Gly Phe Ala Gly Trp Gly Lys Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln  
100 105 110  
Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr  
115 120 125  
Gly Ser His His His His His His  
130 135

<210> 278

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 278

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Ala

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asp Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 279

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 279

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Leu Ala Ser Arg Ser Phe Ser Ser Phe Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Ile Ala Tyr Gly Ile Ala Val Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 280

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 280

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn

20 25 30

Ala Met Gly Tyr Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Asp Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95  
Ala Lys Ala Ser Pro Val Tyr Gly Ser Thr Val Glu Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110  
Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp  
115 120 125  
Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
130 135 140

<210> 281

<

211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 281

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

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

115 120 125  
Ser His His His His His His  
130 135

<210> 282

<211> 145

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 282

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Gly Leu Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Glu Ala Glu Gly Ser Gly Arg Glu Gly Asn Phe Tyr Glu Arg

100 105 110

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

115 120 125

Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His

130 135 140

His

145

<210> 283

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 283

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Thr Gly Gly

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

65                    70                    75                    80  
 Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr  
                   85                    90                    95  
 Ile Trp Asp Arg Asp Arg Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
                   100                    105                    110  
 Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly  
                   115                    120                    125  
 Ser His His His His His His  
                   130                    135

<210> 284

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 284

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



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

                                 115                      120                      125  
His His His His His His

                                 130

<210> 285

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 285

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

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

                                 100                      105                      110  
Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly  
                                 115                      120                      125  
Ser His His His His His His

130 135

<210> 286

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 286

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Thr Gly Gly Arg Thr Ala Tyr Val Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Asp Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 287

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 287

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

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

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

His His His His His His

130

<210> 288

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 288

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

Lys His Arg Phe Thr Ile Ser Lys Glu Ser Ala Arg Asn Thr Val His

65						70						75						80	
Leu	His	Met	Ser	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
					85					90					95				
Thr	Ile	Trp	Val	Arg	Asp	Gly	Gln	Gln	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln				
					100					105					110				
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Tyr	Pro	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr				
					115					120					125				
Gly	Ser	His	His	His	His	His	His												
					130					135									
<210>	289																		
<211>	140																		
<212>	PRT																		
<213>	Artificial Sequence																		
<220><223>	Synthetic polymer																		
<400>	289																		
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly				
1					5					10					15				
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Arg	Asn	Phe	Phe	Ser	Ile	Asn				
					20					25					30				
Ala	Met	Gly	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Arg	Glu	Leu	Val				
					35					40					45				
Ala	Ala	Ile	Thr	Asn	Gly	Gly	Arg	Ile	Ala	Tyr	Gly	Thr	Ser	Val	Met				
					50					55					60				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Asp	Leu				
65					70				75				80						
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Asn				
					85					90					95				
Ala	Lys	Ala	Ile	Pro	Val	Tyr	Gly	Ser	Thr	Val	Glu	Asp	Tyr	Trp	Gly				
					100					105					110				
Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Tyr	Pro	Tyr	Asp				
					115					120					125				
Val	Pro	Asp	Tyr	Gly	Ser	His	His	His	His	His	His								

130 135 140

<210> 290

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 290

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Phe Phe Arg Val Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Asp Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Lys Ala Ala Ala Thr His Leu Ser Thr Val Ala Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 291

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 291

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr  
                   115                    120                    125  
 Gly Ser His His His His His His  
                   130                    135

<210> 292

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 292

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Tyr Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn

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



Gln Met Lys Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

85 90 95

Ala Trp Gly Val Lys Thr Gly Pro Glu Ser Gly Ser Gly Thr Leu Glu

100                      105                      110

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr

115 120 125

Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130                      135                      140

<210> 293

<211> 134

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

&lt;220

><223> Synthetic polymer

<400> 293

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1                      5                      10                      15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ile Gly Ile Asn

20                      25                      30

Ser Met Gly Tyr Tyr Arg Thr Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35                      40                      45

Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys

50                      55                      60

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

65                      70                      75                      80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Lys

85                      90                      95

Ala Phe Thr Arg Asp Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100                      105                      110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115                  120                  125

His His His His His His

130

<210> 294

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 294

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Met Ala Trp Phe Arg Gln Ser Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Ala

35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Lys Asn Thr Val Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Ala Arg Leu Thr Thr Glu Tyr Asp Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro

115 120 125

Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 295

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 295

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

1                    5                    10                    15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn

20                    25                    30  
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35                    40                    45  
Ala Ala Ile Thr Asp Gly Gly Ala Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

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

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

85                    90                    95  
Ala Phe Thr Arg Gly Asn Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100                    105                    110  
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115                    120                    125  
His His His His His His

130

<210> 296

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 296

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu

1                    5                    10                    15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ile Asn

20                    25                    30  
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35                    40                    45  
Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Leu Ser Tyr Val Asp Ser Val Lys

50                    55                    60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Ala Asn Thr Val Tyr Leu

65                      70                      75                      80  
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
                            85                      90                      95  
Ala Phe Gln Ser Ser Gly Ile Asp Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
                            100                      105                      110  
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
                            115                      120                      125  
His His His His His His  
                            130

<210> 297

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 297

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

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

115                                      120                                      125  
 His His His His His His  
 130  
 <210> 298  
 <211> 140  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 298  
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                                      5                                      10                                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Phe Phe Ser Ile Asn  
 20                                      25                                      30  
 Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val  
 35                                      40                                      45  
 Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Ile Ala Tyr Thr Asp Ser Val Lys  
 50                                      55                                      60  
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Asn Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Asp Val Tyr Tyr Cys Asn  
 85                                      90                                      95  
 Ala Lys Ala Ile Pro Ile Tyr Gly Ser Thr Ala Glu Asp Tyr Trp Gly  
 100                                      105                                      110  
 Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp  
 115                                      120                                      125  
 Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
 130                                      135                                      140  
 <210> 299  
 <211> 134  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 299

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

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

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

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

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

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

Gly Phe Ser Leu Thr Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
115 120 125

His His His His His His  
130

<210> 300

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 300

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

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

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

Ala Ala Ile Thr Asp Gly Gly Arg Leu Thr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys

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

Ser His His His His His His

130 135

<210> 301

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 301

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

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



Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 302

<211> 145

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 302

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Asp Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Glu Tyr His Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Glu Val Glu Gly Ser Gly Arg Glu Gly Asn Phe Tyr Gly Ala

100 105 110

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

115 120 125

Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His

130 135 140

His

145

<210> 303

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400

> 303

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Phe Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95

Arg Pro Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His

115 120 125

His His His His

130

<210> 304

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 304

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Val Asn Ile Gly Ser Leu Asn

20 25 30

Ser Met Val Trp Tyr Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Gly Ser Gly Gln Ile Thr Tyr Ala Asn Ser Val Arg

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Ser Thr Ala Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Tyr Asp Arg Ser Ala Thr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100 105 110

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

115 120 125

Ser His His His His His His

130 135

<210> 305

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 305

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Asn Tyr

20 25 30

Ala Val Gly Trp Trp Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Ser Ser Gly Gly Ile Ser Tyr Ser Asn Ser Ala

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Leu Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val

115 120 125

Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 306

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 306

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser His His His His His His

130 135

<210> 307

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 307

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Phe Phe Arg Val Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Ile Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ala Ala Ala Ser Tyr Val Ser Thr Val Ala Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 308

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 308

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Ser Ile Asn

20 25 30

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

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Gln Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

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

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

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
115 120 125

His His His His His His  
130

<210> 309

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 309

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ile Gly Ser Ile Phe Glu Ile Asn  
20 25 30

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

Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Ala Asn Ser Val Gln  
50 55 60

Gly Arg Ser Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Asn Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

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

Gly Phe Thr Gly Trp Gly Lys Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln  
100 105 110  
Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr  
115 120 125  
Gly Ser His His His His His His  
130 135  
<210> 310  
<211> 135  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 310

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

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

Ser His His His His His His  
130 135

<210> 311

<211> 135



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 311

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met Ala Trp Tyr Arg Glu Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Gly Ile Thr Gly Gly Gly Gln Ile Thr Tyr Ala Asn Ser Val Arg

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Ser Thr Ala Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Ala Tyr Asp Arg Ser Ala Thr Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100 105 110

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

115 120 125

Ser His His His His His His

130 135

<210> 312

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 312

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30

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

Ile Trp Ala Arg Asp Arg Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly  
 115 120 125  
 Ser His His His His His His  
 130 135

<210> 313

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 313

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Gly Ser Ile Asn  
 20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Met Val  
 35 40 45

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Asp Leu  
 65 70 75 80

His Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Lys  
 85 90 95

Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
115 120 125

His His His His His His  
130

<210> 314

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 314

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

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

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

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

Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Arg Asn Thr Val His Leu  
65 70 75 80

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

Ile Trp Thr Lys Asp Arg Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly  
115 120 125

Ser His His His His His His  
130 135

<210> 315

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 315

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Ser Ser Ile Asn

20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Ala Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Gly Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 316

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 316

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Asn Tyr

20 25 30

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

Ala Ala Ala Ser Ser Ile Leu Ser Gly Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110  
 Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val  
 115 120 125  
 Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
 130 135

<210> 317

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 317

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

1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Gly Ser Ile Asn  
 20 25 30  
 Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Met Val  
 35 40 45  
 Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Ala Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 50 55 60  
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Asp Leu  
 65 70 75 80  
 His Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Thr  
 85 90 95

Ile Trp Ala Ala Asp Tyr Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110  
Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly  
115 120 125  
Ser His His His His His His  
130 135

<210> 318

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 318

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

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

115 120 125  
Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
130 135 140

<210> 319

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 319

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

1 5 10 15

Ser Pro Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Phe Phe Arg Val Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser His His His His His His

130 135

<210> 320

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (54)..(54)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 320

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



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

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

His His His His His  
 130

<210> 321

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 321

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

Ala Ala Ile Trp Trp Ala Ser Gly Gly Ile Ser Tyr Ala Asn Ser Ala  
                   50                    55                    60  
 Lys Gly Arg Phe Val Leu Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

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

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val  
115 120 125  
Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
130 135

<210> 322

<211> 134

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 322

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn

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

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

				85					90					95					
Ala	Phe	Thr	Arg	Gly	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr				
				100					105					110					
Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Tyr	Pro	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Gly	Ser				
				115					120					125					

His His His His His His

130

<210> 323

<211> 145

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 323

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

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

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

130 135 140  
His

145

<210> 324

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 324

His His His His His His

1 5

<210> 325

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 325

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

1 5 10

<210> 326

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Synthetic polymer

<400> 326

Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His

1 5 10 15

His His His

<210> 327

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 327

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

85 90 95  
Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser  
115

<210> 328

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 328

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn

20 25 30  
Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val  
35 40 45

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

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

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

85 90 95  
Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser  
115

<210> 329

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 329

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 330

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 330

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn

20 25 30

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

85 90 95  
 Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 331

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 331

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn

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

85 90 95  
 Leu Val Ala Leu Lys Ala Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 100 105 110



Val Ser Ser

115

<210> 332

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 332

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 333

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 333

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn

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

85 90 95  
Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
100 105 110  
Val Ser Ser

115

<210> 334

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 334

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn

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

85 90 95  
Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 335

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 335

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn

20 25 30  
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95  
Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 336

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 336

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn  
  
                   20                    25                    30  
 Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
                   35                    40                    45  
 Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
                   50                    55                    60  
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

                  85                    90                    95  
 Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
                   100                    105                    110

Val Ser Ser

115

<210> 337

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 337

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met  
 1                    5                    10                    15  
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

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

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu

165

<210> 338

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 338

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

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

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

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

100 105 110  
 Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu  
 115 120 125  
 Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg  
 130 135 140  
 Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser  
 145 150 155 160  
 Leu Arg Ser Lys Glu  
 165

<210

> 339

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 339

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

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

115 120 125  
 Ile Leu His Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser His Cys Ala Trp Thr

130 135 140  
 Ile Val Arg Val Glu Ile Leu Arg Asn Phe Tyr Phe Ile Asn Arg Leu  
 145 150 155 160  
 Thr Gly Tyr Leu Arg Asn  
 165

<210> 340

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 340

Met Lys Tyr Thr Ser Tyr Ile Leu Ala Phe Gln Leu Cys Ile Val Leu

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

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

130 135 140  
 Pro Ala Ala Lys Thr Gly Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg  
 145 150 155 160  
 Gly Arg Arg Ala Ser Gln



165

<210> 341

<211> 143

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 341

Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn

1 5 10 15

Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile

20 25 30

Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln

35 40 45

Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln

50 55 60

Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val Lys

65 70 75 80

Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr

85 90 95

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

100 105 110

Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly Lys

115 120 125

Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg Gly Arg Arg Ala Ser Gln

130 135 140

<210> 342

<211> 167

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 342

Met Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu

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

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

Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val  
                   130                    135                    140  
 Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln  
 145                    150                    155                    160  
 Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu  
                   165

<210> 343

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 343

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile  
 1                    5                    10                    15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp  
                   20                    25                    30  
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35 40 45  
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr  
50 55 60  
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Ser  
65 70 75 80

Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu  
85 90 95  
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met  
100 105 110  
Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr  
115 120 125  
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val  
130 135 140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu  
145 150 155 160  
Arg Leu Arg Arg Lys Glu  
165

<210> 344

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 344

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Thr Leu Met  
1 5 10 15  
Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp  
20 25 30

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

65						70						75						80
Leu	Leu	Glu	Lys	Phe	Tyr	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu			
					85						90						95	
Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met			
					100						105						110	
Asn	Val	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr			
					115						120						125	
Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val			
					130						135						140	
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Glu			
					145						150						155	160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu  
165

<210> 345

<211> 166

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 345

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

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

100 105 110

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

115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu

145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 346

<211> 167

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 346

Met Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu

1 5 10 15

Ile Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys

20 25 30

Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln

35 40 45

Phe Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln

50 55 60

Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu

65 70 75 80

Ser Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp

85 90 95

Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu

100 105 110

Met Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile

115 120 125

Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val  
130 135 140

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

Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu  
165

<210> 347

<211> 167

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 347

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

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

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

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

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

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

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

Met Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile  
115 120 125

Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val  
130 135 140

Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Cys Thr Asn Leu Gln  
145 150 155 160

Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 348

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 348

Glu Glu Phe Gly Asn Gln

1 5

<210> 349

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 349

Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln

1 5

<210> 350

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 350

Ala Pro Met Ala Glu Gly Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys

1 5 10 15

Phe Met Asp Val Tyr Gln Arg Ser Tyr Cys His Pro Ile Glu Thr Leu

20 25 30

Val Asp Ile Phe Gln Glu Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys

35 40 45

Pro Ser Cys Val Pro Leu Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu

50 55 60

Gly Leu Glu Cys Val Pro Thr Glu Glu Ser Asn Ile Thr Met Gln Ile

65						70						75						80
Met	Arg	Ile	Lys	Pro	His	Gln	Gly	Gln	His	Ile	Gly	Glu	Met	Ser	Phe			
					85						90						95	
Leu	Gln	His	Asn	Lys	Cys	Glu	Cys	Arg	Pro	Lys	Lys	Asp	Arg	Ala	Arg			
					100						105						110	
Gln	Glu	Asn	Pro	Cys	Gly	Pro	Cys	Ser	Glu	Arg	Arg	Lys	His	Leu	Phe			

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

165

<210> 351

<211> 165

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 351

Ala Pro Met Ala Glu Gly Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys

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

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



100 105 110  
Gln Glu Asn Pro Cys Gly Pro Cys Ser Glu Arg Arg Lys His Leu Phe  
115 120 125  
Val Gln Asp Pro Gln Thr Cys Lys Cys Ser Cys Lys Asn Thr Asp Ser

130 135 140  
Arg Cys Lys Ala Arg Gln Leu Glu Leu Asn Glu Arg Thr Cys Arg Ser  
145 150 155 160  
Leu Thr Arg Lys Asp

165

<210> 352

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 352

Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val  
1 5 10 15  
Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg

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

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

130 135 140  
Ala Glu Ser Gly Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu

145 150 155

<210> 353

<211> 171

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 353

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

1 5 10 15

His Pro Lys Met His Leu Ala His Ser Asn Leu Lys Pro Ala Ala His

20 25 30

Leu Ile Gly Asp Pro Ser Lys Gln Asn Ser Leu Leu Trp Arg Ala Asn

35 40 45

Thr Asp Arg Ala Phe Leu Gln Asp Gly Phe Ser Leu Ser Asn Asn Ser

50 55 60

Leu Leu Val Pro Thr Ser Gly Ile Tyr Phe Val Tyr Ser Gln Val Val

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Ala His Glu Val Gln Leu Phe Ser Ser Gln Tyr Pro Phe His Val

100 105 110

Pro Leu Leu Ser Ser Gln Lys Met Val Tyr Pro Gly Leu Gln Glu Pro

115 120 125

Trp Leu His Ser Met Tyr His Gly Ala Ala Phe Gln Leu Thr Gln Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Ser Thr Val Phe Phe Gly Ala Phe Ala Leu

165 170

<210> 354

<211> 281

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 354

Met Ala Met Met Glu Val Gln Gly Gly Pro Ser Leu Gly Gln Thr Cys

1 5 10 15

Val Leu Ile Val Ile Phe Thr Val Leu Leu Gln Ser Leu Cys Val Ala

20 25 30

Val Thr Tyr Val Tyr Phe Thr Asn Glu Leu Lys Gln Met Gln Asp Lys

35 40 45

Tyr Ser Lys Ser Gly Ile Ala Cys Phe Leu Lys Glu Asp Asp Ser Tyr

50 55 60

Trp Asp Pro Asn Asp Glu Glu Ser Met Asn Ser Pro Cys Trp Gln Val

65 70 75 80

Lys Trp Gln Leu Arg Gln Leu Val Arg Lys Met Ile Leu Arg Thr Ser

85 90 95

Glu Glu Thr Ile Ser Thr Val Gln Glu Lys Gln Gln Asn Ile Ser Pro

100 105 110

Leu Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly

115 120 125

Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu

130 135 140

Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly

145 150 155 160

His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile

165 170 175

His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe

180 185 190

Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln

195 200 205

Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys  
 210 215 220  
 Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr  
 225 230 235 240  
 Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile  
 245 250 255  
 Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala  
 260 265 270  
 Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly  
 275 280  
 <210> 355  
 <211> 153  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 355  
 Ala Pro Val Arg Ser Leu Asn Cys Thr Leu Arg Asp Ser Gln Gln Lys  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Val Met Ser Gly Pro Tyr Glu Leu Lys Ala Leu His Leu Gln  
 20 25 30  
 Gly Gln Asp Met Glu Gln Gln Val Val Phe Ser Met Ser Phe Val Gln  
 35 40 45  
 Gly Glu Glu Ser Asn Asp Lys Ile Pro Val Ala Leu Gly Leu Lys Glu  
 50 55 60  
 Lys Asn Leu Tyr Leu Ser Cys Val Leu Lys Asp Asp Lys Pro Thr Leu  
 65 70 75 80  
 Gln Leu Glu Ser Val Asp Pro Lys Asn Tyr Pro Lys Lys Lys Met Glu  
 85 90 95  
 Lys Arg Phe Val Phe Asn Lys Ile Glu Ile Asn Asn Lys Leu Glu Phe  
 100 105 110  
 Glu Ser Ala Gln Phe Pro Asn Trp Tyr Ile Ser Thr Ser Gln Ala Glu  
 115 120 125

Asn Met Pro Val Phe Leu Gly Gly Thr Lys Gly Gly Gln Asp Ile Thr  
130 135 140

Asp Phe Thr Met Gln Phe Val Ser Ser  
145 150

<210> 356

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 356

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys  
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45  
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60  
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80  
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95  
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110  
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125  
Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 357

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 357

His Lys Cys Asp Ile Thr Leu Gln Glu Ile Ile Lys Thr Leu Asn Ser

1 5 10 15

Leu Thr Glu Gln Lys Thr Leu Cys Thr Glu Leu Thr Val Thr Asp Ile

20 25 30

Phe Ala Ala Ser Lys Asn Thr Thr Glu Lys Glu Thr Phe Cys Arg Ala

35 40 45

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

50 55 60

Cys Leu Gly Ala Thr Ala Gln Gln Phe His Arg His Lys Gln Leu Ile

65 70 75 80

Arg Phe Leu Lys Arg Leu Asp Arg Asn Leu Trp Gly Leu Ala Gly Leu

85 90 95

Asn Ser Cys Pro Val Lys Glu Ala Asn Gln Ser Thr Leu Glu Asn Phe

100 105 110

Leu Glu Arg Leu Lys Thr Ile Met Arg Glu Lys Tyr Ser Lys Cys Ser

115 120 125

Ser

<210> 358

<211> 185

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 358

Ala Pro Val Pro Pro Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro His

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Leu Asp Gly Ile Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr Cys Asn Lys Ser

35 40 45

Asn Met Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Asn  
 50 55 60  
 Leu Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe Asn  
 65 70 75 80  
 Glu Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe Glu  
 85 90 95  
 Val Tyr Leu Glu Tyr Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser Ser Glu Glu Gln  
 100 105 110  
 Ala Arg Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu Gln  
 115 120 125  
 Lys Lys Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr  
 130 135 140  
 Asn Ala Ser Leu Thr Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln  
 145 150 155 160  
 Asp Met Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu Gln  
 165 170 175  
 Ser Ser Leu Arg Ala Leu Arg Gln Met  
 180 185  
 <210> 359  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400>  
 359  
 Ser Pro Gly Pro Val Pro Pro Ser Thr Ala Leu Arg Glu Leu Ile Glu  
 1 5 10 15  
 Glu Leu Val Asn Ile Thr Gln Asn Gln Lys Ala Pro Leu Cys Asn Gly  
 20 25 30  
 Ser Met Val Trp Ser Ile Asn Leu Thr Ala Gly Met Tyr Cys Ala Ala  
 35 40 45  
 Leu Glu Ser Leu Ile Asn Val Ser Gly Cys Ser Ala Ile Glu Lys Thr

50

55

60

Gln Arg Met Leu Ser Gly Phe Cys Pro His Lys Val Ser Ala Gly Gln

65

70

75

80

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

85

90

95

Val Lys Asp Leu Leu Leu His Leu Lys Lys Leu Phe Arg Glu Gly Arg

100

105

110

Phe Asn

<210> 360

<211> 194

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 360

Met Ala Ala Glu Pro Val Glu Asp Asn Cys Ile Asn Phe Val Ala Met

1

5

10

15

Lys Phe Ile Asp Asn Thr Leu Tyr Phe Ile Ala Glu Asp Asp Glu Asn

20

25

30

Leu Glu Ser Asp Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile

35

40

45

Arg Asn Leu Asn Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro

50

55

60

Leu Phe Glu Asp Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg

65

70

75

80

Thr Ile Phe Ile Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met

85

90

95

Ala Val Thr Ile Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys

100

105

110

Glu Asn Lys Ile Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile

115

120

125



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

Asp Leu

<210> 361

<211> 270

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 361

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

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

Ile Thr Gly Ile Ser Pro Ile Thr Glu Tyr Leu Ala Ser Leu Ser Thr  
 115 120 125

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

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

Gly Val Lys Asp Asn His Leu Ala Leu Ile Lys Val Asp Ser Ser Glu  
 245 250 255  
 Asn Leu Cys Thr Glu Asn Ile Leu Phe Lys Leu Ser Glu Thr  
 260 265 270

<210> 362

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 362

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met Ser  
 1 5 10

<210> 363

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 363

Thr Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Ala Glu Tyr Ala Glu Pro Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 364

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 364

Cys Ile Arg Val Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Pro Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 365

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 365

Lys Asp Ala Asp Leu Val Trp Tyr Asn Leu Ser

1 5 10

<210> 366

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 366

Lys Asp Ala Asp Leu Val Trp Tyr Asn Leu Arg

1 5 10

<210> 367

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 367

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

1 5 10 15

Arg Pro Tyr Tyr Asp Met Asp Tyr

20

<210> 368

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 368

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Thr Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Ala Glu Tyr Ala Glu Pro Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Ala Asp Leu Val Trp Tyr Asn Leu Ser Thr Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro

115 120 125

Asp Tyr Gly Ser

130

<210> 369

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 369

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Thr Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Ala Glu Tyr Ala Glu Pro Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Ala Asp Leu Val Trp Tyr Asn Leu Arg Thr Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro

115 120 125

Asp Tyr Gly Ser

130

<210> 370

<211> 145

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic polymer

<400> 370

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Ala Arg Pro Tyr Tyr Asp Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Ser

145

<210> 371

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 371

Gly Arg Ser Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala

1 5 10

<210> 372

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 372

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met Gly

1 5 10

<210> 373

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 373

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ile Met Gly

1 5 10

<210> 374

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 374

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met Gly

1 5 10

<210> 375

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 375

Gly Arg Thr Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met Gly

1 5 10

<210> 376

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 376

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly

1 5 10

<210> 377

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 377

Gly Leu Thr Phe Ser Asn Tyr Ile Met Gly

1 5 10

<210> 378

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 378

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met Gly

1 5 10

<210> 379

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 379

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Asp Thr Met Gly

1 5 10

<210> 380

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 380

Gly Leu Thr Phe Ser Asn Tyr Ile Met Gly

1 5 10

<210> 381

<211> 10

<212> PRT



<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 381

Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr Gly Ile Gly

1 5 10

<210> 382

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 382

Gly His Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met Gly

1 5 10

<210> 383

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 383

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Val Ile Gly

1 5 10

<210> 384

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 384

Gly Phe Ala Phe Asp Gly Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 385

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 385

Gly Phe Ala Phe Gly Phe Phe Asp Met Thr

1 5 10

<210> 386

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic polymer

<400> 386

Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr Val Ile Gly

1 5 10

<210> 387

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 387

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn Val Met Gly

1 5 10

<210> 388

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 388

Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr Asn Val Gly

1 5 10

<210> 389

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 389

Gly His Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met Gly

1 5 10

<210> 390

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 390

Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr Pro Val Gly

1 5 10

<210> 391

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 391

Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Gly

1 5 10

<210> 392

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 392

Gly Arg Thr Phe Ser Asp Tyr Arg Met Gly

1 5 10

<210> 393

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 393

Gly Leu Thr Phe Ser Asn Tyr Ile Met Ala

1 5 10

<210> 394

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic polymer

<400> 394

Gly Arg Thr Phe Ser Asn Ser Val Met Gly

1 5 10

<210> 395

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 395

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ile Ile Gly

1 5 10

<210> 396

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 396

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met Gly

1 5 10

<210> 397

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 397

Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Val Met Gly

1 5 10

<210> 398

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 398

Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Ile Gly

1 5 10

<210> 399

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 399

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 400

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 400

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Val Ala

1 5 10

<210> 401

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 401

Gly Phe Pro Phe Asp Asp Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 402

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic polymer

<400> 402

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Val Met Gly

1 5 10

<210> 403

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 403

Gly Arg Thr Leu Ser Ser Asn Pro Met Ala

1 5 10

<210> 404

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 404

Gly Phe Thr Phe Asp Asn Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 405

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 405

Gly Arg Ala Phe Ser Ser Tyr Phe Met Gly

1 5 10

<210> 406

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 406

Thr Pro Thr Phe Ser Ser Tyr Asn Met Gly

1 5 10

<210> 407

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 407

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 408

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 408

Gly Gly Thr Phe Ser Gly Tyr Ile Met Gly

1 5 10

<210> 409

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 409

Gly Arg Ser Phe Ser Ser Tyr Thr Ile Ala

1 5 10

<210> 410

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic polymer

<400> 410

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 411

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 411

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 412

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 412

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 413

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 413

Gly Phe Thr Phe Asp Gln Tyr Thr Ile Ala

1 5 10

<210> 414

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 414

Gly Phe Ala Phe Asp Gly Tyr Ala Ile Gly



1                    5                    10

<210> 415

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 415

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Ala

1                    5                    10

<210> 416

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 416

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1                    5                    10

<210> 417

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 417

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1                    5                    10

<210> 418

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic polymer

<400> 418

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1                    5                    10

<210> 419

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 419

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 420

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 420

Gly Phe Ser Phe Asp Asp Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 421

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 421

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 422

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 422

Gly Phe Thr Gly Asn Asp Leu Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 423

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 423

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Ala

1 5 10

<210> 424

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 424

Glu Gly Thr Leu Ser Ser Tyr Gly Ile Gly

1 5 10

<210> 425

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 425

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Ala

1 5 10

<210> 426

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic polymer

<400> 426

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 427

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 427

Gly Leu Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 428

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 428

Gly Leu Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 429

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 429

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 430

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 430

Gly Phe Ser Phe Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 431

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 431

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 432

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 432

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 433

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 433

Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 434

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic polymer

<400> 434

Glu Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Ile Gly

1 5 10

<210> 435

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 435

Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr Thr Ile Gly

1 5 10

<210> 436

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 436

Gly Val Ser Ile Gly Asp Tyr Asn Ile Gly

1 5 10

<210> 437

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 437

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr Ile Ala

1 5 10

<210> 438

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 438

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr Ile Ala

1 5 10

<210> 439

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 439

Ala Ser Ile Thr Trp Gly Gly Gly Asn Thr Tyr

1                    5                    10

<210> 440

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 440

Ala Ala Thr Val Trp Thr Gly Ala Gly Thr Val

1                    5                    10

<210> 441

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 441

Ala Ala Ile Gly Trp Ser Ala Asp Ile Thr Val

1                    5                    10

<210> 442

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 442

Ala Phe Ile Asp Trp Ser Gly Gly Gly Thr Tyr

1                    5                    10

<210> 443

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 443

Ala Thr Ile Thr Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr

1                    5                    10

<210> 444

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 444

Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Pro Thr Val

1 5 10

<210> 445

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 445

Ala Ala Ile Thr Trp Gly Gly Gly Ser Thr Val

1 5 10

<210> 446

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 446

Ala Ala Ile Thr Trp Ser Gly Val Ser Thr Val

1 5 10

<210> 447

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400>

> 447

Gly Ala Ile Met Trp Ser Gly Ala Phe Thr His

1 5 10

<210> 448

<211> 11



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 448

Ala Ala Ile Thr Trp Gly Gly Gly Ser Thr Val

1 5 10

<210> 449

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 449

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Arg Asn Thr Tyr

1 5 10

<

210> 450

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 450

Ala Phe Ile Asp Trp Ser Gly Gly Gly Thr Tyr

1 5 10

<210> 451

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 451

Ala Val Ile Thr Trp Ser Gly Asp Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 452

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400>

452

Ala Cys Ile Ser Ser Lys Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 453

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 453

Ser Gly Ile Asn Ser Ile Gly Gly Ser Thr Thr

1 5 10

<210> 454

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 454

Ala Val Val Thr Trp Ser Gly Asp Ser Thr Tyr

1 5 10

<210>

> 455

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 455

Ala Lys Ile Thr Asn Phe Gly Ile Thr Ser

1 5 10

<210> 456

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 456

Ser Phe Ile Ser Trp Ile Ser Asp Ile Thr Tyr

1 5 10

<210> 457

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 457

Ala Phe Ile Asp Trp Ser Gly Gly Gly Thr Tyr

1 5 10

<210> 458

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 458

Ala Val Ile Leu Trp Ser Gly Val Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 459

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 459

Ala Ala Ile Val Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 460

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 460

Ala Ala Ile Ser Ser Ser Gly Tyr His Thr Tyr

1 5 10

<210> 461

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 461

Ser Cys Ile Ser Ser Pro Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 462

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 462

Ala Ala Val Leu Trp Ser Gly Val Ser Thr Ala

1 5 10

<210> 463

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 463

Val Ala Ile Thr Trp Asp Gly Ser Ala Thr Thr

1 5 10

<210> 464

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 464

Ala Ala Ile Gly Trp Asn Gly Gly Ile Thr Tyr

1 5 10

<210> 465

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400>

> 465

Gly Phe Ile Thr Trp Ser Gly Ala Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 466

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 466

Ala Gly Ile Asn Trp Ser Gly Glu Ser Ala Asp

1 5 10

<210> 467

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 467

Ser Cys Ile Glu Arg Ser Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<

210> 468

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 468

Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 469

<211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 469  
 Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr  
 1 5 10

<210> 470  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400>

470  
 Ala Gln Ile Ser Trp Ser Ala Gly Ser Ile Tyr  
 1 5 10

<210> 471  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 471

Ala Gly Met Ser Trp Asn Pro Gly Pro Ala Val  
 1 5 10

<210> 472  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 472

Ser Cys Ile Ser Arg Ser Asp Gly Ser Thr Tyr  
 1 5 10

<210>  
 > 473  
 <211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 473

Ala Asn Ile Gly Trp Thr Gly Asp Met Thr Tyr

1 5 10

<210> 474

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 474

Ala Ala Ile Ile Trp Ser Gly Ser Met Thr Tyr

1 5 10

<210> 475

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 475

Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 476

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 476

Ala Ala Asn Thr Trp Ser Gly Gly Pro Thr Tyr

1 5 10

<210> 477

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 477

Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 478

<211>

11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 478

Ser Cys Tyr Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 479

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 479

Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 480

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 480

Gly Cys Ile Lys Ser Ser Asp Gly Thr Thr Gly

1 5 10

<210> 481

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer



<400> 481

Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 482

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 482

Ala Ala Ile Ala Trp Ser Ala Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 483

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 483

Ser Cys Ile Ser Ser Lys Glu Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 484

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 484

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 485

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 485

Ser Cys Tyr Ser Ser Arg Asp Gly Thr Thr Gly

1 5 10

<210> 486

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 486

Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 487

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 487

Ser Cys Tyr Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 488

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 488

Ser Cys Phe Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 489

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 489

Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Phe

1 5 10

<210> 490

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 490

Ser Cys Tyr Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 491

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 491

Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 492

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 492

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 493

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 493

Gly Gly Ile Asn Trp Ser Gly Asp Ser Thr Asp

1 5 10

<210> 494

<211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 494  
 Ser Cys Phe Ser Ser Ser Asp Gly Ser Ala Gly  
 1 5 10  
 <210> 495  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 495  
 Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr  
 1 5 10  
 <210> 496  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 496  
 Ser Cys Phe Ser Thr Arg Asp Gly Asn Ala Gly  
 1 5 10  
 <210> 497  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 497  
 Ser Cys Phe Ser Ser Arg Asp Gly Ser Thr Gly  
 1 5 10  
 <210> 498  
 <211> 11  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 498

Ser Cys Phe Ser Ser Arg Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 499

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 499

Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 500

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 500

Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 501

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 501

Ser Cys Ile Ser Ser Pro Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5 10

<210> 502

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 502

Ser Cys Tyr Ser Ser Ser Asp Gly Asn Thr Gly

1 5 10

<210> 503

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 503

Gly Gly Ile Asn Trp Ser Gly Asp Ser Thr Asp

1 5 10

<210> 504

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 504

Ser Cys Phe Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 505

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 505

Ser Cys Ile Ser Ser Gly Asp Gly Thr Thr Tyr

1 5 10

<210> 506

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 506

Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 507

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 507

Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly

1 5 10

<210> 508

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 508

Ala Lys Gly Leu Arg Asn Ser Asp Trp Asp Leu Arg Arg Gly Tyr Glu

1 5 10 15

Tyr Asp Tyr

<210> 509

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 509

Ala Asp Gln Ala Ser Val Pro Pro Pro Tyr Gly Ser Glu Arg Tyr Asp

1 5 10 15

Ile Ala Ser Pro Ser Glu Tyr Asp Tyr

20 25

<210> 510

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 510

Ala Asn Ser Arg Ala Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Asp Leu Gly Arg Leu

1 5 10 15

Ala Ser Tyr Asp Tyr

20

<210> 511

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 511

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

1 5 10 15

<210> 512

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 512

Ala Ser Val Lys Val Val Ala Gly Ser Gly Ile Asp Ile Ser Gly Ser

1 5 10 15

Arg Asn Tyr Asp Tyr

20

<210> 513

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 513

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

1 5 10 15



Asp Glu Tyr Asp Tyr

20

<210> 514

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 514

Ala Ala Gly Gly Ser Gly Arg Leu Arg Asp Leu Lys Val Gly Gln Asn

1 5 10 15

Tyr Asp Tyr

<210> 515

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 515

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

1 5 10 15

Asp Gly Ser Glu Tyr Asp Tyr

20

<210> 516

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 516

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

1 5 10 15

Asp Glu Tyr Glu Tyr

20

<210> 517

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 517

Ala Ala Gly Ala Ser Gly Arg Leu Arg Asp Leu Lys Val Gly Gln Asn

1 5 10 15

Tyr Asp Tyr

<210> 518

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 518

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 519

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 519

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

1 5 10 15

<210> 520

<211> 22

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 520

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

1 5 10 15

Gln Ser Lys Tyr Glu Tyr

20

<210> 521

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 521

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Ser Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 522

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 522

Lys Ser Arg Ser Ser Tyr Ser Asn Asn

1 5

<210> 523

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 523

Ala Met Pro Pro Arg Ala Tyr Thr Gly Arg Ser Val Ser Leu Lys Asp

1 5 10 15

Gln Ser Lys Tyr Glu Tyr

20

<210> 524

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 524

Leu Asp Thr Thr Gly Trp Gly Pro Pro Pro Tyr Gln Tyr

1 5 10

<210> 525

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 525

Ala His Pro Pro Asp Pro Ser Arg Gly Gly Glu Trp Arg Leu Gln Thr

1 5 10 15

Pro Ser Glu Tyr Asp Tyr

20

<210> 526

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 526

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

1 5 10 15

<210> 527

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 527

Val Pro Arg Ser His Phe Thr Thr Ala Gln Asp Met Gly Gln Asp Met

1 5 10 15

Gly Ala Pro Ser Trp Tyr Glu Tyr

20

<210> 528

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 528

Ala Val Leu Ile Arg Tyr Tyr Ser Gly Gly Tyr Gln Gly Leu Ser Asp

1 5 10 15

Ala Asn Glu Tyr Asp Tyr

20

<210> 529

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 529

Val Val Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Tyr Ser Tyr Ala Gly Gln Tyr Asn

1 5 10 15

Phe

<210> 530

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 530

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Val Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 531

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 531

Ala His Glu Ser Thr Tyr Tyr Ser Gly Thr Tyr Tyr Leu Thr Asp Pro

1 5 10 15

Arg Arg Tyr Val Tyr

20

<210> 532

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 532

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

1 5 10 15

Tyr Asp His

<210> 533

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 533

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

1 5 10 15

Val Asp Ile Tyr Asp Asn

20

<210> 534

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 534

Ala Thr Leu Phe Arg Ser Asn Gly Pro Lys Asp Leu Ser Ser Gly Tyr

1 5 10 15

Glu Tyr Asp Tyr

20

<210> 535

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 535

Ala Gly Glu Ser Gly Val Trp Val Gly Gly Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 536

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 536

Val Gly Ser Ala Asn Ser Gly Glu Phe Arg Phe Gly Trp Val Leu Lys

1 5 10 15

Pro Asp Leu Tyr Asn Tyr

20

<210> 537

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 537

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 538

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 538

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 539

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 539

Glu Arg Gly Tyr Ala Tyr Cys Ser Asp Asp Gly Cys Gln Arg Thr Gln

1 5 10 15

Asp Tyr Asp Tyr

20

<210> 540

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 540

Gly Ala Ala Arg Ala Trp Trp Ser Gly Ser Tyr Asp Tyr Thr Arg Met

1 5 10 15

Asn Asn Tyr Asp Tyr

20

<210> 541

<211> 23

<212> PRT



<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 541

Ala Glu Thr Ser Ala Asp Ser Gly Glu Phe Arg Phe Gly Trp Val Leu

1 5 10 15

Lys Pro Ser Leu Tyr Asp Tyr

20

<210> 542

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 542

Ala Ala Gly Ser Ala Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Asn Ile Thr Met Ala

1 5 10 15

Ala Asn Tyr Asp Tyr

20

<210> 543

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 543

Ala Gln Arg Ile Phe Gly Ala Gln Pro Met Asp Leu Ser Gly Asp Tyr

1 5 10 15

Glu Tyr

<210> 544

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 544

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 545

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 545

Ala Arg Asp Tyr Arg Gly Ile Lys Asp Leu Asp Leu Lys Gly Asp Tyr

1 5 10 15

Asp Tyr

<210> 546

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 546

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ile Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Arg Gly Met Asp Tyr

20

25

<210> 547

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 547

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

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Ala Tyr

20 25

<210> 548

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 548

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Asn Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20 25

<210> 549

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 549

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ile Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20 25

<210> 550

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 550

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 551

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 551

Ala Arg Ile Ile Thr Val Ala Thr Met Arg Leu Asp Ser Asp Tyr Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 552

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 552

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 553

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 553

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

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

25

<210> 554

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 554

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ile Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Ala Tyr

20 25

<210> 555

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 555

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Asn Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20 25

<210> 556

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 556

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ser Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20 25

<210> 557

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 557

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Glu Tyr

20

25

<210> 558

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 558

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1

5

10

15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 559

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 559

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp Tyr

1

5

10

15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Ala Tyr

20

25

<210> 560

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 560

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1

5

10

15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 561

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 561

Ala Asp Ser Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Lys Thr Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

25

<210> 562

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 562

Ala Gly Glu Ser Gly Val Trp Val Gly Gly Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 563

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 563

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

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Ala Tyr

20

25

<210> 564

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 564

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 565

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 565

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20 25

<210> 566

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 566

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20 25

<210> 567

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 567

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr



20 25

<210> 568

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 568

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ile Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20 25

<210> 569

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 569

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 570

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 570

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Val Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 571

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 571

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ser Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Ala Tyr

20 25

<210> 572

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 572

Ala Gly Glu Ser Gly Val Trp Val Gly Gly Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 573

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 573

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ser Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Glu Tyr

20 25

<210> 574

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 574

Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly Pro

1 5 10 15

Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr

20

<210> 575

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 575

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Ser Ser Asn Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Arg Gly Met Asp Tyr

20

25

<210> 576

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 576

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ile Trp Tyr

1 5 10 15

Gly Pro Pro Pro Arg Gly Met Asp Tyr

20

25

<210> 577

<211> 146

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 577

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20

25

30

Thr Leu Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
35 40 45

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

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

65 70 75 80

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

Ala Ala Lys Gly Leu Arg Asn Ser Asp Trp Asp Leu Arg Arg Gly Tyr  
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala  
115 120 125

Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His

130 135 140

His His

145

<210> 578

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 578

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Gly Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Thr Val Trp Thr Gly Ala Gly Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

85 90 95

Ala Ala Asp Gln Ala Ser Val Pro Pro Pro Tyr Gly Ser Glu Arg Tyr

100 105 110

Asp Ile Ala Ser Pro Ser Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln

115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

130 135 140

Gly Ser His His His His His His

145 150

<210> 579

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 579

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asn Ser Arg Ala Tyr Tyr Ser Ser Ser Tyr Asp Leu Gly Arg

100 105 110

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

115                                      120                                      125  
  
 Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His  
 130                                      135                                      140  
 His His His His  
 145  
 <210> 580  
 <211> 143  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 580  
  
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1                                      5                                      10                                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20                                      25                                      30  
  
 Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35                                      40                                      45  
 Ala Phe Ile Asp Trp Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Asp Asp Ser Val  
 50                                      55                                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Leu Gln Met Asn Asn Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85                                      90                                      95  
  
 Ala Ala Ala Gln Arg Leu Gly Ser Val Thr Asp Tyr Thr Lys Tyr Asp  
 100                                      105                                      110  
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr  
 115                                      120                                      125  
 Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
 130                                      135                                      140  
 <210> 581  
 <211> 152  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 581

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

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

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

130	135	140
Gly	Ser	His
His	His	His
His	His	His
145	150	

<210> 582

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 582

Gln	Val	Gln	Leu
Gln	Glu	Ser	Gly
Gly	Gly	Leu	Val
Gln	Pro	Gly	Gly
1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu
Ser	Cys	Leu	Ala
Ser	Gly	Arg	Thr
Phe	Ser	Ser	Tyr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Pro Thr Val Tyr Ala Asp His Val  
50 55 60

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

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

Ala Ala Lys Arg Leu Asp Tyr Ser Ala Thr Asp Lys Gly Val Asp Leu  
100 105 110

Ser Asp Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser  
115 120 125

Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His  
130 135 140

His His His His  
145

<210> 583

<211> 146

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Synthetic polymer

<400> 583

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Asn Tyr  
20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Trp Gly Gly Gly Ser Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60



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

Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His  
130 135 140

His His

145

<210> 584

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 584

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

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

Ala Ala Ile Thr Trp Ser Gly Val Ser Thr Val Tyr Thr Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp Ser Pro Pro Arg Thr Tyr Ser Ser Gly Ser Val Asn Leu  
100 105 110

Glu Asp Gly Ser Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
115 120 125

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
130 135 140

His His His His His His  
145 150

<210> 585

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 585

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

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

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
35 40 45

Gly Ala Ile Met Trp Ser Gly Ala Phe Thr His Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

Ala Val Ile Pro Gly Arg Gly Ser Ala Leu Pro Ile Asp Val Gly Lys  
100 105 110

Ser Asp Glu Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser  
115 120 125

Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His  
130 135 140

His His His His  
145

<210> 586

<211> 146

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 586

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Thr Lys Asn Thr Val Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Gly Ala Ser Gly Arg Leu Arg Asp Leu Lys Val Gly Gln

100 105 110

Asn Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His

130 135 140

His His

145

<210> 587

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 587

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

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

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
                     130                      135                      140

His His His His His His  
 145                      150

<210> 588

<211> 143

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 588

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

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
                     35                      40                      45

Ala Phe Ile Asp Trp Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asn Ser Val  
50 55 60

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

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

Ala Ala Ala Gln Arg Leu Gly Ser Val Thr Asp Tyr Thr Lys Tyr Asp  
100 105 110

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

Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
130 135 140

<210> 589

<211> 149

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 589

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Val Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
35 40 45

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

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

65 70 75 80

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

Ala Ala Ile Pro Pro Arg Ala Tyr Ser Gly Gly Ser Tyr Ser Leu Lys  
100 105 110

Asp Gln Ser Lys Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val  
115 120 125  
Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His  
130 135 140  
His His His His His  
145  
<210> 590  
<211> 149  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic polymer  
<400> 590  
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Glu Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ile Ser Gly Phe Ala Phe Asp Gly Tyr Ala  
20 25 30  
Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val Ala  
35 40 45  
Cys Ile Ser Ser Lys Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Met Ser Val Asp Lys Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80  
Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95  
Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Ser Ser Ala Gly Pro  
100 105 110  
Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val  
115 120 125  
Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His  
130 135 140  
His His His His His  
145

<210> 591

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 591

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

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

65	70	75	80
Leu	Gln Met Asn Ser	Leu Lys Pro Asp Asp	Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
	85	90	95
Ala	Lys Ser Arg Ser Ser	Tyr Ser Asn Asn Trp Arg	Pro Pro Gly Gln
	100	105	110
Gly	Thr Gln Val Thr Val	Ser Ser Ala Ala Ala Tyr	Pro Tyr Asp Val
	115	120	125
Pro	Asp Tyr Gly Ser His	His His His His His	
	130	135	

<210> 592

<211> 149

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 592

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Arg Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr  
20 25 30  
Val Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Glu Glu Arg Glu Phe Val  
35 40 45  
Ala Val Val Thr Trp Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Ser Ser Asp Ser Leu  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Asn Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Ala Met Pro Pro Arg Ala Tyr Thr Gly Arg Ser Val Ser Leu Lys  
100 105 110  
Asp Gln Ser Lys Tyr Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val  
115 120 125  
Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His  
130 135 140  
His His His His His  
145  
<210> 593  
<211> 139  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic polymer  
<400> 593  
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn  
20 25 30  
Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val  
35 40 45  
Ala Lys Ile Thr Asn Phe Gly Ile Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Ala Gln  
50 55 60



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

85 90 95  
 Leu Asp Thr Thr Gly Trp Gly Pro Pro Pro Tyr Gln Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110  
 Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val  
 115 120 125  
 Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
 130 135

<210> 594

<211> 149

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 594

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

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

115                                      120                                      125  
 Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His  
 130                                      135                                      140  
 His His His His His  
 145  
 <210> 595  
 <211> 143  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 595  
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1                                      5                                      10                                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly His Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20                                      25                                      30  
 Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35                                      40                                      45  
 Ala Phe Ile Asp Trp Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50                                      55                                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85                                      90                                      95  
 Ala Ala Ala Gln Arg Leu Gly Ser Val Thr Asp Tyr Thr Lys Tyr Asp  
 100                                      105                                      110  
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr  
 115                                      120                                      125  
 Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
 130                                      135                                      140  
 <210> 596  
 <211> 151  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 596

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

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

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

130	135	140
Ser	His	His
His	His	His
His	His	His
145	150	

<210> 597

<211> 149

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 597

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu
Ser	Cys	Ala	Ala
Ser	Gly	Arg	Thr
Phe	Ser	Asn	Tyr

20 25 30  
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45  
Ala Ala Ile Val Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

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

65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95  
Ala Ala Val Leu Ile Arg Tyr Tyr Ser Gly Gly Tyr Gln Gly Leu Ser

100 105 110  
Asp Ala Asn Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

115 120 125  
Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His

130 135 140  
His His His His His

145

<210> 598

<211> 144

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 598

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Ala

1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30  
Arg Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Trp Val

35 40 45  
Ala Ala Ile Ser Ser Ser Gly Tyr His Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Val Val Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Tyr Ser Tyr Ala Gly Gln Tyr

100 105 110

Asn Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala

115 120 125

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 599

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 599

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Val Gly

100 105 110

Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr

115 120 125  
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

130 135 140

His His His His His His

145 150

<210> 600

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 600

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala His Glu Ser Thr Tyr Tyr Ser Gly Thr Tyr Tyr Leu Thr Asp

100 105 110

Pro Arg Arg Tyr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His

130 135 140

His His His His

145

<210> 601

<211> 146

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 601

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Asn Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ile Tyr Asp His Trp Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His

130 135 140

His His

145

<210> 602

<211> 149

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 602

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1                      5                      10                      15

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

20                      25                      30

Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Leu Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35                      40                      45

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

50                      55                      60

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

65                      70                      75                      80

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

85                      90                      95

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

100                      105                      110

Thr Val Asp Ile Tyr Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

115                      120                      125

Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His

130                      135                      140

His His His His His

145

<210> 603

<211> 147

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 603

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1                      5                      10                      15

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

20                      25                      30

Val Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35                      40                      45



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

Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125  
Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His  
130 135 140

His His His

145

<210> 604

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (112)..(112)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 604

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

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

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

130                      135                      140

<210> 605

&lt;211&gt; 149

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 605

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1                      5                      10                      15

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

20                      25                      30

Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35                      40                      45

Ser Cys Ile Glu Arg Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50                      55                      60

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

65                      70                      75                      80

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

85                      90                      95

Ala Val Gly Ser Ala Asn Ser Gly Glu Phe Arg Phe Gly Trp Val Leu

100                      105                      110

Lys Pro Asp Leu Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

115                      120                      125

Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His

130                      135                      140  
 His His His His His  
 145  
 <210> 606  
 <211> 150  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 606  
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1                      5                      10                      15  
  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr  
                     20                      25                      30  
 Thr Val Ala Trp Phe Arg Gln Ser Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile  
                     35                      40                      45  
 Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                     50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Ser Thr Val His  
 65                      70                      75                      80  
  
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                      90                      95  
 Ala Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly  
                     100                      105                      110  
 Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr  
                     115                      120                      125  
 Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
                     130                      135                      140  
  
 His His His His His His  
 145                      150  
 <210> 607  
 <211> 150  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 607

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val His

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly

100 105 110

Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

130 135 140

His His His His His His

145 150

<210> 608

<211> 147

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 608

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Glu Arg Gly Tyr Ala Tyr Cys Ser Asp Asp Gly Cys Gln Arg Thr  
100 105 110  
Gln Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125  
Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His  
130 135 140

His His His

145

<210> 609

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 609

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

Ala Gly Met Ser Trp Asn Pro Gly Pro Ala Val Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Glu Asn Thr Val Tyr

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

Met Asn Asn Tyr Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Gln Val Thr Val Ser  
                             115                      120                      125  
 Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His  
                             130                      135                      140  
 His His His His

145

<210> 610

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 610

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

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

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

115 120 125  
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
130 135 140

His His His His His His

145 150

<210> 611

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 611

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Met Gly Trp Phe Arg Gln Thr Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Asn Ile Gly Trp Thr Gly Asp Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Gly Ser Ala Tyr Ser Gly Ser Tyr Trp Asn Ile Thr Met

100 105 110

Ala Ala Asn Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His

130 135 140

His His His His

145

<210> 612

<211> 145

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 612

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ile Trp Ser Gly Ser Met Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Met

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Gln Arg Ile Phe Gly Ala Gln Pro Met Asp Leu Ser Gly Asp

100 105 110

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

115 120 125

Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His

130 135 140

His

145

<210> 613

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 613

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly



1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Phe Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
                     20                    25                    30  
 Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile  
                     35                    40                    45  
  
 Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                     50                    55                    60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Ser Ala Lys Asn Thr Val His  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                    90                    95  
 Ala Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly  
                     100                    105                    110  
  
 Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr  
                     115                    120                    125  
 Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
                     130                    135                    140  
 His His His His His His  
 145                    150  
 <210> 614  
 <211> 145  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 614  
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1                    5                    10                    15  
  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Gly Tyr  
                     20                    25                    30  
 Ile Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
                     35                    40                    45  
 Ala Ala Asn Thr Trp Ser Gly Gly Pro Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val

50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr  
 65                      70                      75                      80  
  
 Leu Gln Met Asn Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Gln Cys  
                     85                      90                      95  
 Ala Ala Arg Asp Tyr Arg Gly Ile Lys Asp Leu Asp Leu Lys Gly Asp  
                     100                      105                      110  
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala  
                     115                      120                      125  
 Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His  
                     130                      135                      140

His

145

<210> 615

<211> 151

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 615

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

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

100 105 110

Gly Pro Pro Pro Arg Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Ser His His His His His His

145 150

<210> 616

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 616

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Ser Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp

100 105 110

Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Ala Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln

115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

130 135 140

Gly Ser His His His His His His

145 150

<210> 617

<211> 151

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 617

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Val Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Asn Trp Tyr

100 105 110

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Ser His His His His His His

145 150

<210> 618

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 618

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

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

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

130 135 140  
Gly Ser His His His His His His

145 150

<210> 619

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 619

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Gln Tyr  
20 25 30

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

Ala Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly  
 100 105 110  
 Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr  
 115 120 125  
 Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
 130 135 140  
 His His His His His His  
 145 150

<210> 620

<211> 144

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 620

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45  
 Ala Ala Ile Ala Trp Ser Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                    90                    95  
 Ala Ala Arg Ile Ile Thr Val Ala Thr Met Arg Leu Asp Ser Asp Tyr  
                     100                    105                    110  
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala  
                     115                    120                    125  
  
 Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
                     130                    135                    140  
 <210> 621  
 <211> 150  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 621  
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Asp Gly Tyr  
                     20                    25                    30  
 Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val  
  
                     35                    40                    45  
 Ser Cys Ile Ser Ser Lys Glu Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                     50                    55                    60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                    90                    95  
 Ala Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly  
  
                     100                    105                    110  
 Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr  
                     115                    120                    125  
 Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
                     130                    135                    140

His His His His His His

145 150

<210> 622

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 622

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ile Ala Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Ser Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Arg Thr Trp

100 105 110

Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln

115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

130 135 140

Gly Ser His His His His His His

145 150

<210> 623

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220><223> Synthetic polymer

<400> 623

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

35 40 45

Ser Cys Tyr Ser Ser Arg Asp Gly Thr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ile Trp

100 105 110

Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln

115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

130 135 140

Gly Ser His His His His His His

145 150

<210> 624

<211> 151

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 624

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile  
 35 40 45  
 Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 50 55 60

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

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly  
 130 135 140  
 Ser His His His His His His  
 145 150

<210> 625

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 625

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr  
 20 25 30

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

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

Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ser Trp  
100 105 110

Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln  
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr  
130 135 140

Gly Ser His His His His His His  
145 150

<210> 626

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 626

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr  
20 25 30

Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile  
35 40 45

Ser Cys Phe Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly Phe Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp  
100 105 110

Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln

115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

130 135 140

Gly Ser His His His His His His

145 150

<210> 627

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 627

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val His

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly

100 105 110

Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

130 135 140

His His His His His His

145 150

<210> 628

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 628

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp

100 105 110

Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Ala Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln

115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

130 135 140

Gly Ser His His His His His His

145 150

<210> 629

<211> 151

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 629

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

1                      5                      10                      15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ile Ser Gly Phe Thr Gly Asn Asp Leu

20                      25                      30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Asp Gln Arg Glu Gly

35                      40                      45

Ile Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

50                      55                      60

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

65                      70                      75                      80

His Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85                      90                      95

Cys Ala Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala

100                      105                      110

Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val

115                      120                      125

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

130                      135                      140

Ser His His His His His His

145                      150

<210> 630

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 630

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1                      5                      10                      15

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

20                      25                      30

Thr Ile Ala Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

35                      40                      45

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

Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln  
115 120 125  
Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr  
130 135 140  
Gly Ser His His His His His His  
145 150

<210> 631

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 631

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Glu Gly Thr Leu Ser Ser Tyr  
20 25 30  
Gly Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
35 40 45  
Gly Gly Ile Asn Trp Ser Gly Asp Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Ala Gly Glu Ser Gly Val Trp Val Gly Gly Leu Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp  
 115 120 125  
 Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 632

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 632

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

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

Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Ala Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln  
 115 120 125  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr  
 130 135 140  
 Gly Ser His His His His His His  
 145 150



<210> 633

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 633

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30  
Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45  
Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

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

65 70 75 80  
Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95  
Ala Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly

100 105 110  
Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr

115 120 125  
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

130 135 140  
His His His His His His

145 150

<210> 634

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 634

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Leu Ser Ser Asp Asp Tyr  
20 25 30  
Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Phe  
35 40 45  
Ser Cys Phe Ser Thr Arg Asp Gly Asn Ala Gly Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp  
100 105 110  
Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln  
115 120 125  
Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr  
130 135 140  
Gly Ser His His His His His His  
145 150  
<210> 635  
<211> 152  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic polymer  
<400> 635

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

Ser Cys Phe Ser Ser Arg Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp  
100 105 110

Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln  
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr  
130 135 140

Gly Ser His His His His His His  
145 150

<210> 636

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 636

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

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

20 25 30

Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Phe  
35 40 45

Ser Cys Phe Ser Ser Arg Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

85 90 95  
Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Arg Trp  
100 105 110  
Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln  
115 120 125  
Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr  
130 135 140  
Gly Ser His His His His His His  
145 150

<210> 637

<211> 151

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 637

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

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

130                      135                      140  
 Ser His His His His His His  
 145                      150  
 <210> 638  
 <211> 150  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 638  
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Phe Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr  
 20                      25                      30  
 Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile  
 35                      40                      45  
 Ser Cys Ile Ser Asn Thr Asp Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val His  
 65                      70                      75                      80  
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85                      90                      95  
 Ala Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly  
 100                      105                      110  
 Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr  
 115                      120                      125  
 Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
 130                      135                      140  
 His His His His His His  
 145                      150

<210> 639  
 <211> 150  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 639

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Val Gly

100 105 110

Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

130 135 140

His His His His His His

145 150

<210> 640

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 640

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Ala

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

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

130                    135                    140  
Gly Ser His His His His His His

145                    150

<210> 641

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 641

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

Gly Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

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

Ala Ala Gly Glu Ser Gly Val Trp Val Gly Gly Leu Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp  
 115 120 125  
 Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
 130 135 140

<210> 642

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 642

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Ser Asp Asp Tyr  
 20 25 30  
 Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile  
 35 40 45  
 Ser Cys Phe Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly Phe Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Thr Asn Thr Val Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ser Trp



100 105 110  
Tyr Gly Pro Pro Pro Gly Gly Met Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln  
115 120 125  
Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

130 135 140  
Gly Ser His His His His His His

145 150

<210> 643

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 643

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Gly Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ala Gly

100 105 110

Pro Pro Pro Gly Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

130 135 140

His His His His His His

145 150

<210> 644

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 644

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Gly Lys Glu Arg Glu Gly

35 40 45

Ile Ser Cys Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Ser Ser Asn Trp

100 105 110

Tyr Gly Pro Pro Pro Arg Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln

115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

130 135 140

Gly Ser His His His His His His

145 150

<210> 645

<211> 151

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 645

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asp Phe Asn Val Trp Ser Pro Pro Ile Cys Gly Ser Ile Trp Tyr

100 105 110

Gly Pro Pro Pro Arg Gly Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Ser His His His His His His

145 150

<210> 646

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 646

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45  
Ala Arg Ile Asp Pro Ala Asn Asp Asn Thr Leu Tyr Ala Ser Lys Phe

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

<210> 647

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 647

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

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

115

<210> 648

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 648

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Asn Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Phe Ser Met Asp

100 105 110

Tyr Tyr Ala Ile Ala

115

<210>

> 649

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 649

Gly Phe Ser Met Asp Tyr Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 650

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 650

Gly Phe Ser Met Asp Tyr Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 651

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 651

Gly Phe Ser Val Asp Tyr Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 652

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 652

Gly Phe Ser Met Asp Tyr Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 653

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 653

Gly Gly Phe Asn Arg Val Ser Tyr Met Gly

1 5 10

<210> 654

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic polymer

<400> 654

Gly Gly Phe Asn Arg Val Ser Tyr Met Gly

1 5 10

<210> 655

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 655

Gly Ile Ile Lys Ser Ile Asn Phe Met Gly

1 5 10

<210> 656

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 656

Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr Gly Ile Gly

1 5 10

<210> 657

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 657

Gly Leu Ser Leu Asp Tyr Asp Gly Val Gly

1 5 10

<210> 658

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 658

Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr Gly Ile Gly

1 5 10

<210> 659

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 659

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Leu Gly Met Gly

1 5 10

<210> 660

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 660

Gly Arg Thr Phe Ser Ser Leu Gly Met Gly

1 5 10

<210> 661

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 661

Gly Phe Ala Phe Gly Ser Tyr Asp Met Gly

1 5 10

<210> 662

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic polymer



<400> 662

Gly Phe Ser Phe Gly Asn Asn Asp Met Ser

1 5 10

<210> 663

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 663

Cys Ile Thr Gly Ser Asp Phe Met Val Asp Thr

1 5 10

<210> 664

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 664

Cys Ile Thr Gly Ser Asp Phe Met Val Asp Thr

1 5 10

<210> 665

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 665

Cys Ile Thr Gly Ser Asp Phe Met Val Asp Thr

1 5 10

<210> 666

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 666

Cys Ile Thr Gly Ser Asp Phe Met Val Asp Thr

1 5 10

<210> 667

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400>

667

Ser Val Thr Ser Gly Gly Glu Ile

1 5

<210> 668

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 668

Ser Val Thr Ser Gly Gly Glu Ile

1 5

<210> 669

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 669

Ser Thr Thr Ser Asp Gly Arg Thr

1 5

<210> 670

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic polymer

<400> 670

Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr

1 5

<210> 671

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 671

Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr

1 5

<210> 672

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 672

Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr

1 5

<210> 673

<211> 9

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 673

Ala Ile Ala Trp Asn Gly Ala Ser Thr

1 5

<210> 674

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 674

Ala Ile Ala Trp Asn Gly Ala Ser Thr

1 5

<210> 675

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 675

Gly Ile Asn Ser Gly Gly Arg Ile Thr

1 5

<210> 676

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 676

Ala Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 677

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 677

Ala Val Arg Ser Thr Ala Asn Thr Leu Cys Pro Ser His Tyr Ser Val

1 5 10 15

Met Asp Tyr

<210> 678

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 678

Ala Val Arg Ser Thr Ala Asn Thr Leu Cys Pro Ser His Tyr Ser Ile

1 5 10 15

Met Asp Tyr

<210> 679

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 679

Ala Val Arg Ser Thr Ala Asn Thr Leu Cys Pro Ser His Tyr Ser Val

1 5 10 15

Met Asp Tyr

<210> 680

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 680

Asn Ala Asp Ile Trp Val Ser Asp Ala Arg Met Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 681

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 681

Asn Ala Asp Ile Trp Val Ser Asp Ala Arg Met Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 682

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 682

Asn Ala Asp Ile Trp Leu Pro Ser Asp Arg Met Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 683

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 683

Ala Thr Ala Thr Leu Cys Asp Gly Gly Ile Trp Gly Tyr

1 5 10

<210> 684

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 684

Ala Thr Ala Thr Leu Cys Asp Gly Gly Ile Trp Gly Tyr

1 5 10

<210> 685

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 685

Ala Thr Ala Thr Leu Cys Asp Gly Gly Ile Trp Gly Tyr

1 5 10

<210> 686

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 686

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 687

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 687

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 688

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 688

Ala Gln Gly Asp Arg Ser Ser Trp His Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210>

689

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 689

Ala Thr Lys Ser Asp Pro Met Thr Asn Glu Tyr Asp Leu

1 5 10

<210> 690

<211> 147

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 690

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Ile

35 40 45

Ser Cys Ile Thr Gly Ser Asp Phe Met Val Asp Thr Tyr Tyr Val Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr

85 90 95

Phe Cys Ala Val Arg Ser Thr Ala Asn Thr Leu Cys Pro Ser His Tyr

100 105 110

Ser Val Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His

130 135 140

His His His

145

<210> 691

<211>

147

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 691

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30



Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Ile

35 40 45

Ser Cys Ile Thr Gly Ser Asp Phe Met Val Asp Thr Tyr Tyr Val Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr

65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr

85 90 95

Phe Cys Ala Val Arg Ser Thr Ala Asn Thr Leu Cys Pro Ser His Tyr

100 105 110

Ser Val Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His

130 135 140

His His His

145

<210> 692

<211> 146

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 692

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Ile

35 40 45

Ser Cys Ile Thr Gly Ser Asp Phe Met Val Asp Thr Tyr Tyr Val Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Cys Ala Val Arg Ser Thr Ala Asn Thr Leu Cys Pro Ser His Tyr

100 105 110

Ser Ile Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His

130 135 140

His His

145

<210> 693

<211> 147

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 693

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Ile

35 40 45

Ser Cys Ile Thr Gly Ser Asp Phe Met Val Asp Thr Tyr Tyr Val Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala His Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr

85 90 95

Phe Cys Ala Val Arg Ser Thr Ala Asn Thr Leu Cys Pro Ser His Tyr

100 105 110

Ser Val Met Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125  
Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His  
130 135 140

His His His

145

<210> 694

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 694

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Phe Asn Arg Val Ser

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

35 40 45  
Ala Ser Val Thr Ser Gly Gly Glu Ile Thr Ile Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Gly Leu Lys Pro Glu Asp Gly Ala Thr Tyr Trp Cys Asn

85 90 95  
Ala Asp Ile Trp Val Ser Asp Ala Arg Met Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val

115 120 125

Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 695

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 695

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

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

Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
                   130                    135

<210> 696

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 696

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

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

100 105 110  
Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val  
115 120 125

Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 697

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 697

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Gly Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ala Val

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys

85 90 95

Ala Thr Ala Thr Leu Cys Asp Gly Gly Ile Trp Gly Tyr Trp Gly Gln

100 105 110  
Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val

115 120 125

Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 698

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 698

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Gly Ser Gly Leu Ser Leu Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ala Val

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Ala Thr Leu Cys Asp Gly Gly Ile Trp Gly Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val

115 120 125

Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 699

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 699

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ile Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Gly Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Ala Val

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Ala Thr Leu Cys Asp Gly Gly Ile Trp Gly Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val

115 120 125

Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 700

<211> 143

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 700

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45  
 Ser Ala Ile Ala Trp Asn Gly Ala Ser Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr Val Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Thr Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 Ala Ala Ser Gly Leu Gly Ser Val Val Val Thr Ala Asn Glu Tyr Asp  
 100 105 110  
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr  
 115 120 125  
 Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140  
 <210> 701  
 <211> 143  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 701  
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Lys  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Leu  
 20 25 30  
 Gly Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
 35 40 45

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



100 105 110

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

115 120 125

Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 702

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 702

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Asn Ser Gly Gly Arg Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Gln Gly Asp Arg Ser Ser Trp His Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 703

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (112)..(112)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 703

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Gly Asn Asn

20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Lys Ser Asp Pro Met Thr Asn Glu Tyr Asp Leu Trp Gly Xaa

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val

115 120 125

Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 704

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 704

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
20 25 30  
Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe  
50 55 60  
Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110  
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
115 120 125  
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala  
130 135 140  
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
145 150 155 160  
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
165 170 175  
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
180 185 190  
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys  
195 200 205  
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro  
210 215 220  
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val  
225 230 235 240  
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
245 250 255  
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270  
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285  
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300  
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320  
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335  
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350  
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365  
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380  
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

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

405 410 415  
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430  
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 705

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 705

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg  
85 90 95  
Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105 110  
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
115 120 125  
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
130 135 140

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

<210> 706

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 706

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser  
                     20                      25                      30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
  
                     35                      40                      45  
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                     50                      55                      60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe  
 65                      70                      75                      80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                      90                      95  
 Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
  
                     100                      105                      110  
 Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser  
                     115                      120                      125  
 Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp  
                     130                      135                      140  
 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr  
 145                      150                      155                      160  
 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr  
  
                     165                      170                      175  
 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys  
                     180                      185                      190  
 Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp  
                     195                      200                      205  
 Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
                     210                      215                      220  
 Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
  
                     225                      230                      235                      240  
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

245                      250                      255  
 Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val  
 260                      265                      270  
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 275                      280                      285  
 Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
  
 290                      295                      300  
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly  
 305                      310                      315                      320  
 Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
 325                      330                      335  
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr  
 340                      345                      350  
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
  
 355                      360                      365  
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
 370                      375                      380  
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr  
 385                      390                      395                      400  
 Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe  
 405                      410                      415  
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
  
 420                      425                      430  
 Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 435                      440  
 <210> 707  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 707  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1                    5                    10                    15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr  
                     20                    25                    30  
  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
                     35                    40                    45  
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
                     50                    55                    60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
 65                    70                    75                    80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg  
                     85                    90                    95  
  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
                     100                    105                    110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
                     115                    120                    125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
                     130                    135                    140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145                    150                    155                    160  
  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
                     165                    170                    175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
                     180                    185                    190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
                     195                    200                    205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                     210  
 <210> 708  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence



<220><223> Synthetic polymer

<400> 708

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 709

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 709

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 710

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 710

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

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

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

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

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

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr  
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 711

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 711

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 712

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 712

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 713

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 713

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Lys Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 714

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 714

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

1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe  
50 55 60

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

Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys  
85 90 95

Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 715

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 715

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe  
50 55 60

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

Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys

85 90 95

Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 716

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 716

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 717

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 717

Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile Glu His Gly  
1 5 10 15

Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser His Val Asn  
20 25 30

Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn Asp Thr Ser  
35 40 45

Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu Pro Leu Gly  
50 55 60

Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp Glu Gly Gln  
65 70 75 80

Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr Lys Tyr Leu  
85 90 95

Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr His Ile Leu  
100 105 110

Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln Ala Thr Gly  
115 120 125

Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val Pro Ala Asn  
130 135 140

Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val Thr Ser Val  
145 150 155 160

Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys Val Phe Trp  
165 170 175

Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp Leu Gln Ser  
180 185 190

Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Leu Leu His Ile Phe Ile  
195 200 205

Pro Phe Cys Ile Ile Ala Phe Ile Phe Ile Ala Thr Val Ile Ala Leu  
210 215 220

Arg Lys Gln Leu Cys Gln Lys Leu Tyr Ser Ser Lys Asp Thr Thr Lys  
225 230 235 240

Arg Pro Val Thr Thr Thr Lys Arg Glu Val Asn Ser Ala Ile

245

250

<210> 718

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 718

Met Ile Phe Leu Leu Leu Met Leu Ser Leu Glu Leu Gln Leu His Gln

1 5 10 15

Ile Ala Ala Leu Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Glu Leu Tyr Ile Ile

20

25

30

Glu His Gly Ser Asn Val Thr Leu Glu Cys Asn Phe Asp Thr Gly Ser

35

40

45

His Val Asn Leu Gly Ala Ile Thr Ala Ser Leu Gln Lys Val Glu Asn

50

55

60

Asp Thr Ser Pro His Arg Glu Arg Ala Thr Leu Leu Glu Glu Gln Leu

65

70

75

80

Pro Leu Gly Lys Ala Ser Phe His Ile Pro Gln Val Gln Val Arg Asp

85

90

95

Glu Gly Gln Tyr Gln Cys Ile Ile Ile Tyr Gly Val Ala Trp Asp Tyr

100

105

110

Lys Tyr Leu Thr Leu Lys Val Lys Ala Ser Tyr Arg Lys Ile Asn Thr

115

120

125

His Ile Leu Lys Val Pro Glu Thr Asp Glu Val Glu Leu Thr Cys Gln

130

135

140

Ala Thr Gly Tyr Pro Leu Ala Glu Val Ser Trp Pro Asn Val Ser Val

145

150

155

160

Pro Ala Asn Thr Ser His Ser Arg Thr Pro Glu Gly Leu Tyr Gln Val

165

170

175

Thr Ser Val Leu Arg Leu Lys Pro Pro Pro Gly Arg Asn Phe Ser Cys

180

185

190



Val Phe Trp Asn Thr His Val Arg Glu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Asp  
195 200 205

Leu Gln Ser Gln Met Glu Pro Arg Thr His Pro Thr Trp Glu Pro Lys  
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu  
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
245 250 255

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

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

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
290 295 300

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

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

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

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
385 390 395 400

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

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

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435                      440                      445  
 Leu Ser Pro Gly Lys  
 450  
 <210> 719  
 <211> 29  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 719  
 Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Lys Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Phe  
  
 1                      5                      10                      15  
 Arg Val Thr Gln Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu  
 20                      25  
 <210> 720  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 720  
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr  
 20                      25                      30  
  
 Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
 35                      40                      45  
 Gly Asn Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50                      55                      60  
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Met Glu Ile Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85                      90                      95  
  
 Ala Arg Gly Arg Ile Tyr Asp Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 721

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 721

Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Cys Ala Ser Gln Gly

1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr

20 25 30

Met Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Trp Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly

100

<210> 722

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 722

Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5

<210> 723

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 723

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly His Ile Asn Pro Ser Ser Gly Phe Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Tyr Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 724

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 724

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Thr Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

Thr Phe Gly Ser  
 100

<210> 725

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 725

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5

<210> 726

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 726

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 727

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 727

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

1

5

10

15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20

25

30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35

40

45

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

50

55

60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu

65

70

75

80

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

85

90

95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 728

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 728

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile His

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 729

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 729

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ala Ser Ile His

20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Gly Asp Lys His Gln Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 730

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 730

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile His

20

25

30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35

40

45

Ala Ala Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Leu

50

55

60

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

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85

90

95

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

100

105

110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 731

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220><223> Synthetic polymer

<400> 731

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Gly Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Leu Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Glu Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Asp Arg Val Asp Ser Asn Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 732

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 732

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Ser Gly

20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val

35 40 45

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

50 55 60

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

85 90 95  
 Ala Val Lys Glu Arg Ser Thr Gly Trp Asp Phe Ala Ser Trp Gly Gln  
 100 105 110  
 Cys Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 733

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 733

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

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 734

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 734

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

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

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

<210> 735

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400>

> 735

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

Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 736

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 736

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

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 737

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 737

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Thr Gly Phe Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Lys Asp Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Trp Arg Asp Ser Ser Gly Tyr His Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 738

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 738

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

1 5 10 15

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

20 25 30  
Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro  
35 40 45  
Lys Leu Leu Ile Lys Phe Gly Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

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

<210> 739

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 739

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

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

<210> 740

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 740

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

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

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

<210> 741

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 741

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

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

50                      55                      60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65                      70                      75                      80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp  
85 90 95  
Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 742

<211> 10

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 742

Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr Ala Ile Gly

1                      5                      10

<210> 743

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 743

Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn His Met Asp

1                      5                      10

<210> 744

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 744

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly Met Ser

1                      5                      10

<210> 745

<211> 10



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 745

Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr Ala Ile Asn

1 5 10

<210> 746

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 746

Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn Arg Met Asp

1 5 10

<210> 747

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 747

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 748

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 748

Gly Lys Ile Phe Ser Gly Asn Asp Met Gly

1 5 10

<210> 749

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 749

Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn Arg Met Asp

1 5 10

<210> 750

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 750

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 751

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic polymer

<400> 751

Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 752

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 752

Gly Phe Asn Leu Asp Pro Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 753

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 753

Gly Phe Thr Phe Thr Ala Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 754

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 754

Gly Phe Thr Phe Asp Tyr Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 755

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 755

Gly Phe Asn Leu Asp Pro Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 756

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 756

Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn Arg Met Asp

1 5 10

<210> 757

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 757

Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn Arg Met Asp

1 5 10

<210> 758

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 758

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 759

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic polymer

<400> 759

Gly Phe Asn Leu Asp Pro Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 760

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 760

Gly Phe Asn Leu Asp Pro Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 761

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 761

Glu Ser Ile Phe Ser Ile Glu Ala Met Gly

1 5 10

<210> 762

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 762

Gly Lys Ile Phe Ser Gly Asn Asp Met Gly

1 5 10

<210> 763

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 763

Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 764

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 764

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 765

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 765

Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn Arg Met Asp

1 5 10

<210> 766

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 766

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 767

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic polymer

<400> 767

Gly Phe Asn Leu Asp Pro Tyr Ala Ile Ala

1 5 10

<210> 768

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 768

Gly Arg Thr Phe Ser Ile Ser Ala Met Gly

1 5 10

<210> 769

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 769

Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr Ala Ile Asn

1 5 10

<210> 770

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 770

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 771

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 771

Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 772

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 772

Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr Ala Ile Gly

1 5 10

<210> 773

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 773

Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5

<210> 774

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 774  
 Ile Thr Ser Asp Gly Phe Pro Thr  
 1 5

<210> 775

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400>

> 775

Ile Arg Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asn  
 1 5

<210> 776

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 776

Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr  
 1 5

<210> 777

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 777

Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Thr  
 1 5

<210> 778

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220><223> Synthetic polymer

<400> 778

Ile Asp Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ser

1 5

<210> 779

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 779

Ile Thr Ser Gly Gly Ile Thr Asp

1 5

<210> 780

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 780

Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Thr

1 5

<210> 781

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 781

Ile Asp Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ser

1 5

<210> 782

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 782

Ile Arg Ser Asn Gly Gly Tyr Thr Asn

1 5

<210> 783

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 783

Ile Ser Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr

1 5

<210> 784

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 784

Ile Asn Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5

<210> 785

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 785

Ile Ser Gly Ser Asp Ser Ser Thr Tyr

1 5

<210> 786

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 786

Ile Ser Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr

1 5  
 <210> 787  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 787  
 Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Thr

1 5  
 <210> 788  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 788  
 Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Ala

1 5  
 <210> 789  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 789  
 Ile Asp Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ser

1 5  
 <210> 790  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 790  
 Ile Ser Ser Gly Asp Gly Ser Lys Tyr

1 5  
 <210> 791

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 791

Ile Ser Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr

1 5

<210> 792

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 792

Ile Phe Gly Gly Gly Phe Thr Asn

1 5

<210> 793

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 793

Ile Thr Ser Gly Gly Ile Thr Asp

1 5

<210> 794

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 794

Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5

<210> 795

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 795

Ile Asp Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ser

1 5

<210> 796

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 796

Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Thr

1 5

<210> 797

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 797

Ile Asp Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ser

1 5

<210> 798

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 798

Ile Ser Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr

1 5

<210> 799

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 799

Ile Thr Trp Ser Gly Gly Ser Thr Ser

1 5

<210> 800

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 800

Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5

<210> 801

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 801

Ile Asp Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ser

1 5

<210> 802

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 802

Ile Arg Ser Asn Gly Gly Tyr Thr Asn

1 5

<210> 803

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 803

Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr

1 5

<210> 804

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 804

Asp Gly Trp Ser Ser Cys Arg His Gly Ile Asn Glu Tyr Leu Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 805

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 805

Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 806

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 806

Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Pro Arg

1 5 10

<210> 807

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 807

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

1                      5                      10                      15

Trp

<210> 808

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 808

Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp

1                      5

<210> 809

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 809

Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp

1                      5                      10

<210> 810

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 810

Arg Asp Arg Thr Ile Trp Trp

1                      5

<210> 811

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 811



Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 812

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 812

Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 813

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 813

Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Tyr Pro

1 5 10

<210> 814

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 814

Asp Gly Tyr Tyr Tyr Cys Ser Asp Tyr Pro His Pro Leu Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 815

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 815

Asp Gly Trp Arg Asp Cys Thr Trp Ser Asn Glu Tyr Ala Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 816

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 816

Thr Gly Trp Arg Thr Cys Arg Gly Leu Asn Glu Tyr Asp Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 817

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 817

Asp Gly Tyr Tyr Tyr Cys Ser Asp Tyr Pro His Pro Leu Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 818

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 818

Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 819

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 819

Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 820

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 820

Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 821

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 821

Asp Gly Tyr Tyr Tyr Cys Ser Asp Tyr Pro His Pro Leu Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 822

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 822

Asp Gly Tyr Tyr Tyr Cys Ser Asp Tyr Pro His Pro Leu Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 823

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 823

Asp Leu Val Ser Gly Ser Ser Arg Leu Tyr Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 824

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 824

Arg Asp Arg Thr Ile Trp Trp

1 5

<210> 825

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 825

Asp Gly Trp Ser Ser Cys Arg His Gly Ile Asn Glu Tyr Leu Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 826

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 826

Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 827

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 827

Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp

1 5

<210> 828

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400>

828

Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 829

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 829

Asp Gly Tyr Tyr Tyr Cys Ser Asp Tyr Pro His Pro Leu Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 830

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 830

Met Gly Arg Thr Asn Tyr Gly Val Ile Tyr Asp Pro Asn Met Tyr Asn

1 5 10 15

Tyr Trp

<210> 831

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 831

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

1 5 10 15

Trp

<210> 832

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 832

Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp

1 5 10

<210> 833

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 833

Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Tyr Pro

1 5 10

<210> 834

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 834

Asp Gly Trp Ser Ser Cys Arg His Gly Ile Asn Glu Tyr Leu Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 835

<211> 143

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 835

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val  
35 40 45  
Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Asn  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Thr Asp Gly Trp Ser Ser Cys Arg His Gly Ile Asn Glu Tyr Leu  
100 105 110  
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr  
115 120 125  
Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
130 135 140  
<210> 836  
<211> 134  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic polymer  
<400> 836  
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn  
20 25 30  
His Met Asp Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45  
Ala Leu Ile Thr Ser Asp Gly Phe Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys  
50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Thr Val Ser Leu  
65 70 75 80  
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His

85

90

95

Val Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100

105

110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115

120

125

His His His His His His

130

<210> 837

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 837

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Ala Ile Arg Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Pro Arg Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro

115

120

125

Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130

135

<210> 838



<211> 144

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 838

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Asn Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Ser Gly Trp Arg Leu Cys Arg Pro Thr Asp Glu Tyr Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 839

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 839

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30  
 Arg Met Asp Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
 35 40 45  
 Ala Leu Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys  
 50 55 60  
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Thr Val Ser Leu  
 65 70 75 80  
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His  
 85 90 95  
 Val Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
 115 120 125  
 His His His His His His  
 130  
 <210> 840  
 <211> 140  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 840  
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ala Ile Asp Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110  
Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp  
115 120 125  
Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
130 135 140  
<210> 841  
<  
211> 133  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic polymer  
<400> 841  
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Lys Ile Phe Ser Gly Asn  
20 25 30  
Asp Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45  
Gly Ile Ile Thr Ser Gly Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ala Val Lys  
50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Met Met Tyr Leu  
65 70 75 80  
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95  
Met Arg Asp Arg Thr Ile Trp Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val  
100 105 110  
Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His  
115 120 125  
His His His His His  
130

<210> 842

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 842

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Arg Met Asp Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Thr Val Ser Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His

85 90 95

Val Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 843

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 843

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 844

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 844

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Arg Ser Asn Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
                          130                      135

<210> 845

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 845

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Leu Asp Pro Tyr  
                          20                      25                      30  
 Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val

                         35                      40                      45  
 Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

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

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

Ala Thr Asp Gly Tyr Tyr Tyr Cys Ser Asp Tyr Pro His Pro Leu Tyr

                         100                      105                      110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro  
                          115                      120                      125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 846

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 846

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val

35 40 45

Ser Cys Ile Asn Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys

85 90 95

Ala Thr Asp Gly Trp Arg Asp Cys Thr Trp Ser Asn Glu Tyr Ala Tyr

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 847

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 847

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

1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Tyr Tyr  
                   20                    25                    30  
 Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val  
                   35                    40                    45  
 Ser Cys Ile Ser Gly Ser Asp Ser Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
  
                   50                    55                    60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Val Arg Asp Asn Ala Gln Asn Thr Val Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala Val Thr Gly Trp Arg Thr Cys Arg Gly Leu Asn Glu Tyr Asp Tyr  
                   100                    105                    110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro

                  115                    120                    125  
 Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
                   130                    135                    140

<210> 848

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 848

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Leu Asp Pro Tyr  
                   20                    25                    30

Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val  
                   35                    40                    45  
 Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                   50                    55                    60

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



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

Ala Thr Asp Gly Tyr Tyr Tyr Cys Ser Asp Tyr Pro His Pro Leu Tyr  
                                  100                      105                      110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro  
                                  115                      120                      125  
 Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
                                  130                      135                      140

<210> 849

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 849

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu

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

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

130

<210> 850

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 850

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Arg Met Asp Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Thr Val Ser Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His

85 90 95

Val Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His

130

<210> 851

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 851

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

1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
                   20                    25                    30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val  
  
                   35                    40                    45  
 Ser Ala Ile Asp Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val  
                   50                    55                    60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp Gly

                  100                    105                    110  
 Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp  
                   115                    120                    125  
 Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
                   130                    135                    140

<210> 852

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 852

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Leu Asp Pro Tyr

20                    25                    30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val

35                    40                    45

Ser Cys Ile Ser Ser Gly Asp Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50                    55                    60

Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Thr Val Tyr

65						70						75						80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
					85						90						95	
Ala	Thr	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Asp	Tyr	Pro	His	Pro	Leu	Tyr			
					100						105						110	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Tyr	Pro			
					115						120						125	
Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Gly	Ser	His	His	His	His	His	His					
					130						135						140	

<210> 853

<211> 142

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 853

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

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

Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 854

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 854

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Ser Ile Phe Ser Ile Glu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Asn Arg Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asp Leu Val Ser Gly Ser Ser Arg Leu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val

115 120 125

Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135

<210> 855

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 855

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

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

65 70 75 80  
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95  
Met Arg Asp Arg Thr Ile Trp Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val  
100 105 110  
Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His  
115 120 125  
His His His His His  
130

<210

> 856

<211> 143

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 856

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

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

115 120 125  
 Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
 130 135 140

<210> 857

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 857

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ala Ile Asp Ser Gly Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

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

Ala Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125  
Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
130 135 140

<210> 858

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 858

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

1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Thr Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30  
Arg Met Asp Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45  
Ala Leu Ile Thr Ser Asp Gly Thr Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys

50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Thr Val Ser Leu

65 70 75 80  
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys His

85 90 95  
Val Ser Ser Gly Val Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110  
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125  
His His His His His His

130

<210> 859

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer



<400> 859

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 860

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 860

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Leu Asp Pro Tyr

20 25 30

Ala Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

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

Ala Thr Asp Gly Tyr Tyr Tyr Cys Ser Asp Tyr Pro His Pro Leu Tyr  
100 105 110  
Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro  
115 120 125  
Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
130 135 140

<210> 861

<211> 145

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222

> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 861

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

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

Ala Ala Met Gly Arg Thr Asn Tyr Gly Val Ile Tyr Asp Pro Asn Met  
100 105 110

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

115 120 125  
Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His  
130 135 140

His

145

<210> 862

<211> 144

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 862

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

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

20 25 30  
Ala Ile Asn Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val  
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

85 90 95  
Ala Thr Ser Gly Trp Arg Leu Cys Arg Pro Thr Asp Glu Tyr Asp Tyr  
100 105 110

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

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His  
130 135 140

<210> 863

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 863

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Ser Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130 135 140

<210> 864

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 864

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Thr Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

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

20

25

30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Gly Ile Arg Ser Asn Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Gln Gly Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Gly Cys Tyr Pro Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro

115

120

125

Asp Tyr Gly Ser His His His His His His

130

135

<210> 865

<211> 143

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 865

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Glu Val

35

40

45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

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

65						70						75						80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
					85						90						95	
Ala	Thr	Asp	Gly	Trp	Ser	Ser	Cys	Arg	His	Gly	Ile	Asn	Glu	Tyr	Leu			
					100						105						110	
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ala	Ala	Tyr			
					115						120						125	
Pro	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Gly	Ser	His	His	His	His	His	His				
				130					135					140				

<210> 866

<211> 451

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 866

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

[illegible]

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
130 135 140  
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
145 150 155 160  
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
165 170 175  
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
180 185 190  
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His  
195 200 205  
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys  
210 215 220  
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly  
225 230 235 240  
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
245 250 255  
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
260 265 270  
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
275 280 285  
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
290 295 300  
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
305 310 315 320  
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile  
325 330 335  
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
340 345 350  
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
355 360 365  
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370                      375                      380  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 385                      390                      395                      400  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
                          405                      410                      415  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
                          420                      425                      430  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
  
                          435                      440                      445  
 Pro Gly Lys  
                          450  
 <210> 867  
 <211> 215  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 867  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser  
                          20                      25                      30  
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
  
                          35                      40                      45  
 Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
                          50                      55                      60  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65                      70                      75                      80  
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro  
                          85                      90                      95  
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala  
  
                          100                      105                      110  
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser



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

165 170 175  
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val  
 180 185 190  
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys  
 195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 868

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 868

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

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

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

100 105 110  
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120  
<210> 869  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic polymer  
<400  
> 869  
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15  
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser  
20 25 30  
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
35 40 45  
Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60  
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
65 70 75 80  
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro  
85 90 95  
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105  
<210> 870  
<211> 448  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic polymer  
<400> 870  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser

20 25 30  
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr  
  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110  
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
 115 120 125  
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly  
  
 130 135 140  
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
 145 150 155 160  
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
 165 170 175  
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
 180 185 190  
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser  
  
 195 200 205  
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr  
 210 215 220  
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser  
 225 230 235 240  
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 245 250 255  
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
  
 260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala  
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val  
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr  
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr  
325 330 335

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

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp  
385 390 395 400

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435 440 445

<210> 871

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 871

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
145 150 155 160

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210

<210> 872

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 872

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala  
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys  
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270  
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285  
  
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 325 330 335  
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 340 345 350  
  
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385 390 395 400  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 405 410 415  
  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 420 425 430  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440 445  
 Gly Lys  
 450  
 <210> 873  
 <211> 216  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 873  
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1                      5                      10                      15  
  
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr  
                     20                      25                      30  
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
                     35                      40                      45  
 Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe  
                     50                      55                      60  
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
 65                      70                      75                      80  
  
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser  
                     85                      90                      95  
 Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln  
                     100                      105                      110  
 Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu  
                     115                      120                      125  
 Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr  
                     130                      135                      140  
  
 Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys  
 145                      150                      155                      160  
 Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr  
                     165                      170                      175  
 Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His  
                     180                      185                      190  
 Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys  
                     195                      200                      205  
  
 Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
                     210                      215  
 <210> 874  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence



<220><223> Synthetic polymer

<400> 874

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 875

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 875

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 876

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 876

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

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

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Thr Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu  
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 877

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 877

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 878

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 878

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Leu His Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Glu Arg Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110  
Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 879

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 879

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

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

<210> 880

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 880

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

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

<210> 881

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 881

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65                      70                      75                      80

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

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 882

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 882

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

1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30  
Val Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45  
Ser Gly Ile Ser Gly Asn Ser Gly Asn Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

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

85 90 95  
Ala Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110  
Ser

<210> 883

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 883

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

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

65                    70                    75                    80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr  
                   85                    90                    95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
                   100                    105

<210> 884

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 884

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

1                    5                    10                    15  
  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Ser Tyr  
                   20                    25                    30  
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Arg Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80

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

85 90 95  
Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 885

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 885

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15  
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30  
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45  
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80  
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr

85 90 95  
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 886

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 886

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



1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe

50                    55                    60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Ala Arg Lys Tyr Asp Tyr Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val

100                    105                    110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115                    120

<210> 887

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 887

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1                    5                    10                    15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr  
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 888

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 888

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

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

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

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

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Ala Ala Tyr  
65 70 75 80

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

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 889

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 889

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 890

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 890

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Leu Phe Gly Ile Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95  
Ala Arg Lys Tyr Ser Tyr Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 891

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 891

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15  
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr  
20 25 30

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

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

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

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

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 892

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 892

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Arg Gly Arg Ile Glu Tyr Ala Asp Ser Val

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Ala Lys Gly Arg Phe Arg Tyr Phe Asp Trp Phe Leu Asp Tyr Trp Gly

100                    105                    110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115                    120

<210> 893

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 893

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
100 105

<210> 894

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 894

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp  
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Val  
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys  
50 55 60

Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu  
65 70 75 80

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

Arg Tyr Gly Gly Trp Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser  
115

<210> 895

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 895

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Leu Met Ser Thr Ser Val Gly

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys

100                    105

<210> 896

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 896

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20                    25                    30

Ser Ile Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35                    40                    45

Gly Val Met Trp Ala Gly Gly Gly Thr Asn Ser Asn Ser Val Leu Lys

50                    55                    60

Ser Arg Leu Ile Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu

65                    70                    75                    80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala

85                    90                    95

Arg Tyr Tyr Gly Asn Ser Pro Tyr Tyr Ala Ile Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 897

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 897

Asp Ile Val Thr Thr Gln Ser His Lys Leu Met Ser Thr Ser Val Gly  
1 5 10 15

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

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser  
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys  
100 105

<210> 898

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 898

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



Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Ile Ser Asp

20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 899

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 899

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Ser Met Gly Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95  
Tyr Tyr Gly Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu  
100 105 110

Lys

<210> 900

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 900

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

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

85 90 95  
Thr Lys Glu Asn Trp Val Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110  
Thr Leu Thr Leu Ser Ser  
115

<210> 901

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 901

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly  
1 5 10 15  
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Arg Tyr Met  
20 25 30  
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Ser  
35 40 45  
Asp Thr Ser Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60  
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu  
65 70 75 80  
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr  
85 90 95  
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105  
<210> 902  
<211> 114  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic polymer  
<400> 902  
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Thr Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Arg Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Asp Tyr  
20 25 30  
Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60  
Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Ser Ser

<210> 903

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 903

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile

20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Thr Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 904

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 904

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

1                    5                    10                    15  
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
                   20                    25                    30  
 Val Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile  
  
                   35                    40                    45  
 Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe  
                   50                    55                    60  
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

                  100                    105                    110  
 Val Ser Ser

                  115

<210> 905

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 905

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

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

85 90 95  
Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 906

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 906

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 907

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 907

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30  
 Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Tyr Val Asn Pro Phe Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Met Phe  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gln Ala Trp Gly Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110  
 Val Ser Ser  
 115

<210> 908

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 908

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

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

Val Ser Ser

115

<210> 909

 $\langle 211 \rangle$  111

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 909

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

1                      5                      10                      15

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

20                      25                      30

Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35                      40                      45

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

50                      55                      60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

65                      70                      75                      80

Ser Leu Glu Glu Glu Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg

Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100                      105                      110

<210> 910

 $\langle 211 \rangle$  111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer



<400> 910

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

65 70 75 80

Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95

Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 911

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 911

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

65 70 75 80

Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95  
Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 912

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 912

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Glu Ser Val Glu Tyr Tyr  
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn  
65 70 75 80

Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg  
85 90 95

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

<210> 913

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 913

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

1 5 10 15

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

20 25 30  
 Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe  
  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Asp Leu Val Thr Ser Met Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110  
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Ala Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly  
  
 130 135 140  
 Asp Ala Leu Pro Gln Lys Tyr Val Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly  
 145 150 155 160  
 Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly  
 165 170 175  
 Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu  
 180 185 190  
 Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr  
  
 195 200 205  
 Ser Thr Asp Arg Ser Gly Asn His Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg  
 210 215 220  
 Leu Thr Val Leu  
 225  
 <210> 914  
 <211> 228  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer

<400> 914

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Gly Glu Gln Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Trp Asn Tyr Gly Tyr Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro

115 120 125

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Val Asp Ile Lys

225

<210> 915

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 915

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 916

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 916

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 917

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 917

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

35 40 45  
Ser Ala Ile Arg Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Lys Asp Leu His Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110  
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 918

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 918

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ile Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 919

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 919

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Gly Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Val Gln Leu Tyr Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 920

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 920

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45  
 Tyr Ala Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Leu Pro Pro  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 921

<211> 121



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 921

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Phe Thr Phe Ser Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys

85 90 95

Ala Lys Val Leu Val Gly Phe Asn Asn Gly Cys Trp Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 922

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 922

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Asn Asp His

85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 923

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 923

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Val Thr Ser Met Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 924

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 924

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Gln Lys Tyr Val

20 25 30

Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Arg Ser Gly Asn His

85 90 95

Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 925

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 925

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 926

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400

> 926

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 927

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 927

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1	5	10	15
Ser	Val	Lys	Val
Ser	Cys	Lys	Ala
Ser	Gly	Tyr	Thr
Phe	Thr	Ser	Tyr
20	25	30	
Trp	Met	Tyr	Trp
Val	Arg	Gln	Ala
Thr	Gly	Gln	Gly
Leu	Glu	Trp	Met
35	40	45	
Gly	Arg	Ile	Asp
Pro	Asn	Ser	Gly
Ser	Thr	Lys	Tyr
Asn	Glu	Lys	Phe
50	55	60	
Lys	Asn	Arg	Phe
Thr	Ile	Ser	Arg
Asp	Asp	Ser	Lys
Asn	Thr	Ala	Tyr

65	70	75	80
Leu	Gln	Met	Asn
Ser	Leu	Lys	Thr
Glu	Asp	Thr	Ala
Val	Tyr	Tyr	Cys
85	90	95	
Ala	Arg	Asp	Tyr
Arg	Lys	Gly	Leu
Tyr	Ala	Met	Asp
Tyr	Trp	Gly	Gln
100	105	110	
Gly	Thr	Thr	Val
Thr	Val	Ser	Ser
115	120		

<210> 928

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 928

Glu	Val	Gln	Leu
Val	Gln	Ser	Gly
Ala	Glu	Val	Lys
Lys	Pro	Gly	Ala
1	5	10	15
Thr	Val	Lys	Ile
Ser	Cys	Lys	Val
Ser	Gly	Tyr	Thr
Phe	Thr	Ser	Tyr
20	25	30	
Trp	Met	Tyr	Trp
Val	Arg	Gln	Ala
Thr	Gly	Gln	Gly
Leu	Glu	Trp	Met
35	40	45	
Gly	Arg	Ile	Asp
Pro	Asn	Ser	Gly
Ser	Thr	Lys	Tyr
Asn	Glu	Lys	Phe

50

55

60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 929

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 929

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1

5

10

15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50

55

60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65

70

75

80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 930

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 930

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val

65 70 75 80

Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 931

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 931

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45  
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe  
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110  
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 932

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 932

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30  
Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu  
35 40 45  
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe  
50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110  
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser



115 120

<210> 933

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 933

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val

65 70 75 80

Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 934

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 934

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30  
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe  
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110  
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 935

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 935

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30  
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe  
50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110  
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 115 120  
 <210> 936  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 936  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala  
 20 25 30  
 Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
  
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105  
 <210> 937  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 937  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30  
Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile  
35 40 45  
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80  
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu  
85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 938

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 938

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys  
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala  
20 25 30  
Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile  
35 40 45  
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala  
65 70 75 80

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu  
85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 939

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 939

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 940

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 940

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly

50 55 60  
 Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 941

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 941

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala  
 20 25 30  
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45  
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 942

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 942

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala  
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 943

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 943

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala  
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala  
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 944

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 944

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 945

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 945

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr



20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys  
 50 55 60  
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu  
 65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Asp Cys Ala  
 85 90 95  
 Arg Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Glu

115

<210> 946

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 946

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys  
 50 55 60  
 Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu  
 65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala  
 85 90 95  
 Lys Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Ile Val Ser Ala

115

<210> 947

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 947

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Arg Gly Val Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met

50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 948

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 948

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1                      5                      10                      15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

20                      25                      30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35                      40                      45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Val Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile

50                      55                      60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65                      70                      75                      80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85                      90                      95

Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val

100                      105                      110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 949

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 949

Glu Val Lys Leu Phe Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1                      5                      10                      15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Thr Tyr

20                      25                      30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35                      40                      45

Gly Gln Ile Asn Pro Asp Ser Thr Thr Ile Asn Tyr Ala Pro Ser Leu

50                      55                      60

Lys Asp Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe

65                      70                      75                      80

Leu Gln Met Ser Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Lys Pro Gly Asp Tyr Gly Tyr Asp Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 950

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 950

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln

1

5

10

15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly

20

25

30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met

35

40

45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50

55

60

Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu

65

70

75

80

Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85

90

95

Arg Ser Leu Leu Trp Phe Ser Thr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100

105

110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 951

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 951

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln  
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr  
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu  
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Lys  
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe  
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala  
85 90 95

Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 952

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 952

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Ala Arg Gln Ile Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Leu Gly Ser Val Gln  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu

65                                      70                                      75                                      80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

85                                      90                                      95

Arg Gly Tyr Asp Ala Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100                                      105                                      110

Ser Val Ser Glu

115

<210> 953

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 953

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln

1                                      5                                      10                                      15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly

20                                      25                                      30

Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met

35                                      40                                      45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50                                      55                                      60

Ser Arg Ile Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Ser Gln Tyr Tyr Leu

65                                      70                                      75                                      80

Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85                                      90                                      95

Arg Gln Arg Asp Trp Leu Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100                                      105                                      110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 954

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 954

Glu Glu Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Tyr Asp Ala Gly Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Ala Ser Ala

115

<210> 955

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 955

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Arg Gly Val Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met

Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Val Leu

65                      70                      75                      80

[illegible]

115

<210> 956

<211> 116

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 956

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asp Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 957



<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 957

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser

20 25 30

Ser Ser Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95

Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 958

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 958

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser

20 25 30

Ser Ser Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60  
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His  
65 70 75 80  
Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95  
Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 959

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 959

Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly  
1 5 10 15  
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp  
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
Tyr Tyr Ala Ala Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60  
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ile Val Gln Ala  
65 70 75 80  
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 960

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 960

Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp  
 20 25 30  
 Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 961

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 961

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Tyr Leu Pro Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ile Ile Val His Ser  
 20 25 30  
 Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45  
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro  
 50 55 60  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 65 70 75 80  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95  
Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 962

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 962

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly  
1 5 10 15  
Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser  
20 25 30  
Tyr Leu Tyr Trp Asn Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Val Trp  
35 40 45  
Ile Tyr Asn Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu  
65 70 75 80  
Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Arg Ser Tyr Pro  
85 90 95  
Pro Thr Leu Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

<210> 963

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 963

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly  
1 5 10 15  
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Asn Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30  
His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr  
35 40 45  
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60  
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Gly Ala Glu

65 70 75 80  
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Trp Thr  
85 90 95  
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 964

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 964

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser  
20 25 30  
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
35 40 45  
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala  
50 55 60  
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His  
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Ser Trp  
85 90 95  
Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 965

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 965

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Asn Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Ser Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

100 105 110

Lys

<210> 966

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 966

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser

20 25 30

Ser Tyr Ser Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45  
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala  
50 55 60  
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His  
65 70 75 80  
Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95  
Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 967

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 967

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15  
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp  
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
Tyr Tyr Ala Ala Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80  
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 968

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 968

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser

20 25 30

Ser Ser Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95

Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 969

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 969

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr



65                      70                      75                      80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                                 85                      90                      95  
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
                                 100                      105                      110

Val Thr Val Ser Ser  
                                 115

<210> 970

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 970

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
1                      5                      10                      15  
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
                                 20                      25                      30  
Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu  
                                 35                      40                      45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe  
50                      55                      60  
Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65                      70                      75                      80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                                 85                      90                      95  
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
                                 100                      105                      110

Val Thr Val Ser Ser  
                                 115

<210> 971

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 971

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 972

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 972

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe

50 55 60  
 Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 973

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 973

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
 35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85 90 95  
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 100 105 110

Lys

<210> 974

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 974

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile

50 55 60

Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 975

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 975

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 976

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 976

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 977

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 977

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 978

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 978

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30  
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60  
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr  
65 70 75 80  
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
85 90 95  
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
100 105 110

Lys

<210> 979

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 979

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15  
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
20 25 30  
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60  
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr  
65 70 75 80  
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
85 90 95  
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 980

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 980

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 981

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 981

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly



1                    5                    10                    15  
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
                   20                    25                    30  
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
                   35                    40                    45  
  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
                   50                    55                    60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr  
 65                    70                    75                    80  
 Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
                   85                    90                    95  
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
                   100                    105                    110

Lys

<210> 982

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 982

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser  
                   20                    25                    30  
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                   35                    40                    45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                   50                    55                    60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95  
Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115  
<210> 983  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic polymer  
<400> 983

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15  
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala  
20 25 30  
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80  
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala  
85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
100 105

<210> 984  
  
<211> 126  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic polymer  
<400> 984

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr  
                   20                    25                    30  
 Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Trp Ala  
                   35                    40                    45  
 Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
  
                   50                    55                    60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Phe  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala Ala Ser Gln Ala Pro Ile Thr Ile Ala Thr Met Met Lys Pro Phe  
                   100                    105                    110  
 Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

                  115                    120                    125

<210> 985

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 985

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr  
                   20                    25                    30  
 Ala Lys Cys Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Trp Val  
                   35                    40                    45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                   50                    55                    60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95  
Ala Ala Arg His Gly Gly Pro Leu Thr Val Glu Tyr Phe Phe Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 986

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 986

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Tyr Tyr  
20 25 30  
Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Arg Glu Gly Val

35 40 45  
Ser Cys Ile Ser Gly Gly Asp Asn Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Thr Gly Gly Trp Lys Tyr Cys Ser Gly Tyr Asp Pro Glu Tyr Ile

100 105 110  
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 987

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 987

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Gln Tyr  
20 25 30

Asp Val Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Phe Ser Ser Ser Gly Gly Arg Thr Ile Tyr Pro Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Phe Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys  
85 90 95

Ile Asp Trp Tyr Leu Asn Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser  
115

<210> 988

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 988

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Asp Ala Ser Asn Ser  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Arg Ile Thr Gly Gly Gly Leu Ile Ala Tyr Thr Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Val Tyr Leu

Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

65 70 75 80

85 90 95

Thr Ile Asn Ser Arg Asp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val  
100 105 110  
Ser Ser

<210> 989

$\langle 211 \rangle$  111

<212> PRT

### <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 989

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Thr Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asp Ser  
20 25 30

Ile Val Ser Trp Tyr Arg Arg Ala Arg Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val  
35 40 45  
Ala Gly Ile Ser Asn Gly Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Glu Ser Val Leu  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Asn Val Tyr Leu  
65 70 75 80  
Gln Met Asn Gly Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Leu Cys Lys  
85 90 95

Val Arg Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser  
100 105 110

<210> 990

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 990

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Ser Thr Val Leu Ile Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Asp Val Tyr Pro Gln Asp Tyr Gly Leu Gly Tyr Val Glu Gly Lys

100 105 110

Val Tyr Tyr Gly His Asp Tyr Trp Gly Thr Gly Thr Leu Val Thr Val

115 120 125

Ser Ser

130

<210> 991

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 991

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Val Ser Asn Tyr Ala Met Gly Trp Gly Arg Gln Ala Pro Gly Thr Gln

35 40 45

Arg Glu Leu Val Ala Ser Ile Ser Asn Gly Asp Thr Thr Asn Tyr Ala

50 55 60  
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn  
 65 70 75 80  
 Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95  
 Tyr Tyr Cys Phe Glu His Gln Val Ala Gly Leu Thr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 992

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (27)..(27)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc\_feature

<222> (32)..(32)

<223>

> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc\_feature

<222> (75)..(75)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 992

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Xaa Ala Leu Lys Ile Xaa  
 20 25 30  
 Val Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Ser Asp Ser Val Lys  
 50 55 60



Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gly Asp Asn Ala Xaa Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80  
Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg  
85 90 95  
Glu Trp Asn Ser Gly Tyr Pro Pro Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 993

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 993

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Gly  
20 25 30  
Thr Met Gly Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val  
35 40 45

Ala Ser Ile Pro Trp Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Thr Val Phe  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Phe Lys Glu Arg Ser Thr Gly Trp Asp Phe Ala Ser Trp Gly Gln  
100 105 110

Gly Ile Gln Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 994

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 994

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr

20 25 30

Gly Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val

35 40 45

Ser Phe Ile Ser Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Asp Pro Trp Gly Pro Pro Ser Ile Ala Thr Met Thr Ser Tyr

100 105 110

Glu Tyr Lys His Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 995

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 995

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Thr Met Ile Trp Leu Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Phe Glu Trp Val

35 40 45

Ser Thr Ile Asp Lys Asp Gly Asn Thr Asn Tyr Val Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Ala Val Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Thr  
85 90 95

Lys His Gly Ser Ser Ala Arg Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser  
100 105 110

Ser

<210> 996

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 996

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Thr Ile Asn Ser Gly Gly Gly Ile Thr Tyr Arg Gly Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Glu  
85 90 95

Asn Gly Gly Ser Ser Tyr Arg Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val  
100 105 110

Ser Ser

<210> 997

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 997

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 998

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 998

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60  
Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
100 105 110  
Ser Ser

<210> 999

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 999

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60  
Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
100 105 110

Ser Ser

<210> 1000

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1000

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 1001

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1001

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Thr Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 1002

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1002

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
100 105 110

Lys

<210> 1003

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1003

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly  
1 5 10 15  
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45  
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60  
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
65 70 75 80  
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn  
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
100 105 110

Lys

<210> 1004

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1004

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly



1                    5                    10                    15  
 Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
                   20                    25                    30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
                   35                    40                    45  
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
                   50                    55                    60  
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65                    70                    75                    80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn  
                   85                    90                    95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
                   100                    105                    110  
 Lys

<210> 1005

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1005

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
                   20                    25                    30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
                   35                    40                    45  
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
                   50                    55                    60  
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65                    70                    75                    80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn

85

90

95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100

105

110

Lys

<210> 1006

<211> 504

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1006

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys

1

5

10

15

Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu

20

25

30

Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly

35

40

45

Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly

50

55

60

Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr

65

70

75

80

Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu

85

90

95

Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr

100

105

110

Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser

115

120

125

Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val

130

135

140

Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala

145

150

155

160

Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser  
 165 170 175  
 Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser  
 180 185 190  
 Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser  
 195 200 205  
 Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser  
 210 215 220  
  
 Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu  
 225 230 235 240  
 Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu  
 245 250 255  
 Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr  
 260 265 270  
 Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu  
 275 280 285  
  
 Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu  
 290 295 300  
 Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val  
 305 310 315 320  
 Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp  
 325 330 335  
 Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His  
 340 345 350  
  
 Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn  
 355 360 365  
 Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val  
 370 375 380  
 Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys  
 385 390 395 400  
 Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn

405 410 415  
 Ala Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala Asp Leu  
 420 425 430  
 Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu Pro Asn  
 435 440 445  
 Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro Ala Ser  
 450 455 460  
 Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu Asn Arg  
 465 470 475 480

Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser Glu Tyr  
 485 490 495  
 Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys  
 500

<210> 1007

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1007

Glu Glu Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala  
 1 5 10 15  
 Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro

20 25 30  
 Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser  
 50 55 60  
 Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn  
 65 70 75 80  
 Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys

85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu  
 100 105 110  
 Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala  
 115 120 125  
 Arg Ala Thr Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly  
 130 135 140  
 Phe Ser Pro Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu  
 145 150 155 160  
 Leu Ser Asp Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser  
 165 170 175  
 Tyr Ser Ile His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val  
 180 185 190  
 His Ser Gln Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp  
 195 200 205  
 Pro Leu Arg Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro  
 210 215 220  
 Thr Leu Glu Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn  
 225 230 235 240  
 Val Thr Cys Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr  
 245 250 255  
 Trp Leu Glu Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val  
 260 265 270  
 Thr Glu Asn Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val  
 275 280 285  
 Asn Val Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu  
 290 295 300  
 His Asp Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser  
 305 310 315 320  
 Ala His Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly  
 325 330 335  
 Ser Asn Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu

340 345 350  
 Leu Val Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln  
 355 360 365  
 Lys Lys Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu  
 370 375 380  
 Lys Asn Ala Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala  
 385 390 395 400  
 Asp Leu Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu

405 410 415  
 Pro Asn Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro  
 420 425 430  
 Ala Ser Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu  
 435 440 445  
 Asn Arg Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser  
 450 455 460  
 Glu Tyr Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys  
 465 470

<210> 1008

<211> 508

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1008

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys  
 1 5 10 15  
 Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu  
 20 25 30  
 Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly  
 35 40 45  
 Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly  
 50 55 60  
 Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr

65				70				75				80			
Asn	Gln	Lys	Glu	Gly	His	Phe	Pro	Arg	Val	Thr	Thr	Val	Ser	Asp	Leu
85				90				95							
Thr	Lys	Arg	Asn	Asn	Met	Asp	Phe	Ser	Ile	Arg	Ile	Gly	Asn	Ile	Thr
100				105				110							
Pro	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Val	Lys	Phe	Arg	Lys	Gly	Ser
115				120				125							
Pro	Asp	Asp	Val	Glu	Phe	Lys	Ser	Gly	Ala	Gly	Thr	Glu	Leu	Ser	Val
130				135				140							
Arg	Ala	Lys	Pro	Ser	Ala	Pro	Val	Val	Ser	Gly	Pro	Ala	Ala	Arg	Ala
145				150				155				160			
Thr	Pro	Gln	His	Thr	Val	Ser	Phe	Thr	Cys	Glu	Ser	His	Gly	Phe	Ser
165				170				175							
Pro	Arg	Asp	Ile	Thr	Leu	Lys	Trp	Phe	Lys	Asn	Gly	Asn	Glu	Leu	Ser
180				185				190							
Asp	Phe	Gln	Thr	Asn	Val	Asp	Pro	Val	Gly	Glu	Ser	Val	Ser	Tyr	Ser
195				200				205							
Ile	His	Ser	Thr	Ala	Lys	Val	Val	Leu	Thr	Arg	Glu	Asp	Val	His	Ser
210				215				220							
Gln	Val	Ile	Cys	Glu	Val	Ala	His	Val	Thr	Leu	Gln	Gly	Asp	Pro	Leu
225				230				235				240			
Arg	Gly	Thr	Ala	Asn	Leu	Ser	Glu	Thr	Ile	Arg	Val	Pro	Pro	Thr	Leu
245				250				255							
Glu	Val	Thr	Gln	Gln	Pro	Val	Arg	Ala	Glu	Asn	Gln	Val	Asn	Val	Thr
260				265				270							
Cys	Gln	Val	Arg	Lys	Phe	Tyr	Pro	Gln	Arg	Leu	Gln	Leu	Thr	Trp	Leu
275				280				285							
Glu	Asn	Gly	Asn	Val	Ser	Arg	Thr	Glu	Thr	Ala	Ser	Thr	Val	Thr	Glu
290				295				300							
Asn	Lys	Asp	Gly	Thr	Tyr	Asn	Trp	Met	Ser	Trp	Leu	Leu	Val	Asn	Val
305				310				315				320			

Ser Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp  
325 330 335  
Gly Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His  
340 345 350  
Pro Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn  
355 360 365

Glu Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val  
370 375 380  
Ala Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys  
385 390 395 400  
Ala Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn  
405 410 415  
Ala Arg Glu Ile Thr Gln Val Gln Ser Leu Asp Thr Asn Asp Ile Thr  
420 425 430

Tyr Ala Asp Leu Asn Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala  
435 440 445  
Ala Glu Pro Asn Asn His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro  
450 455 460  
Gln Pro Ala Ser Glu Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val  
465 470 475 480  
His Leu Asn Arg Thr Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser  
485 490 495

Phe Ser Glu Tyr Ala Ser Val Gln Val Pro Arg Lys  
500 505

<210> 1009

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1009

Met Glu Pro Ala Gly Pro Ala Pro Gly Arg Leu Gly Pro Leu Leu Cys  
1 5 10 15



Leu Leu Leu Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ser Gly Val Ala Gly Glu Glu  
 20 25 30  
 Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly  
 35 40 45  
 Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly  
 50 55 60  
 Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr  
 65 70 75 80  
 Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu  
 85 90 95  
 Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr  
 100 105 110  
 Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser  
 115 120 125  
 Pro Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg  
 130 135 140  
 Ala Lys Pro Ser Ala Pro Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Arg Ala Thr  
 145 150 155 160  
 Pro Gln His Thr Val Ser Phe Thr Cys Glu Ser His Gly Phe Ser Pro  
 165 170 175  
 Arg Asp Ile Thr Leu Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Ser Asp  
 180 185 190  
 Phe Gln Thr Asn Val Asp Pro Val Gly Glu Ser Val Ser Tyr Ser Ile  
 195 200 205  
 His Ser Thr Ala Lys Val Val Leu Thr Arg Glu Asp Val His Ser Gln  
 210 215 220  
 Val Ile Cys Glu Val Ala His Val Thr Leu Gln Gly Asp Pro Leu Arg  
 225 230 235 240  
 Gly Thr Ala Asn Leu Ser Glu Thr Ile Arg Val Pro Pro Thr Leu Glu  
 245 250 255  
 Val Thr Gln Gln Pro Val Arg Ala Glu Asn Gln Val Asn Val Thr Cys

260 265 270  
Gln Val Arg Lys Phe Tyr Pro Gln Arg Leu Gln Leu Thr Trp Leu Glu  
275 280 285  
Asn Gly Asn Val Ser Arg Thr Glu Thr Ala Ser Thr Val Thr Glu Asn

290 295 300  
Lys Asp Gly Thr Tyr Asn Trp Met Ser Trp Leu Leu Val Asn Val Ser  
305 310 315 320  
Ala His Arg Asp Asp Val Lys Leu Thr Cys Gln Val Glu His Asp Gly  
325 330 335  
Gln Pro Ala Val Ser Lys Ser His Asp Leu Lys Val Ser Ala His Pro  
340 345 350  
Lys Glu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ala Glu Asn Thr Gly Ser Asn Glu

355 360 365  
Arg Asn Ile Tyr Ile Val Val Gly Val Val Cys Thr Leu Leu Val Ala  
370 375 380  
Leu Leu Met Ala Ala Leu Tyr Leu Val Arg Ile Arg Gln Lys Lys Ala  
385 390 395 400  
Gln Gly Ser Thr Ser Ser Thr Arg Leu His Glu Pro Glu Lys Asn Ala  
405 410 415  
Arg Glu Ile Thr Gln Asp Thr Asn Asp Ile Thr Tyr Ala Asp Leu Asn

420 425 430  
Leu Pro Lys Gly Lys Lys Pro Ala Pro Gln Ala Ala Glu Pro Asn Asn  
435 440 445  
His Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Gln Thr Ser Pro Gln Pro Ala Ser Glu  
450 455 460  
Asp Thr Leu Thr Tyr Ala Asp Leu Asp Met Val His Leu Asn Arg Thr  
465 470 475 480  
Pro Lys Gln Pro Ala Pro Lys Pro Glu Pro Ser Phe Ser Glu Tyr Ala

485 490 495  
Ser Val Gln Val Pro Arg Lys  
500

<210> 1010

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1010

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 1011

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1011

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 1012

<211> 15

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1012

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 1013

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1013

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 1014

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1014

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 1015

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1015

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

20 25 30

<210> 1016

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1016

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser

35

<210> 1017

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1017

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

35 40

<210> 1018

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1018

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 1019

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1019

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 1020

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1020

Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 1021

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1021

Glu Ala Ala Ala Lys

1 5

<210> 1022

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1022

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10

<210> 1023

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1023

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

<210> 1024

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1024

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala

1 5 10

<210> 1025

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1025

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

Ala

<210> 1026

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1026

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

Glu Ala Ala Ala Lys Ala

20

<210> 1027

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1027

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala

20

25

<210> 1028

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1028

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

1 5 10 15

Glu Ala Ala Ala Lys Ala Leu Glu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala

20 25 30

Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala

35 40 45

<210> 1029

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1029

Pro Ala Pro Ala Pro

1 5

<210> 1030

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1030

Lys Glu Ser Gly Ser Val Ser Ser Glu Gln Leu Ala Gln Phe Arg Ser

1 5 10 15

Leu Asp

<210> 1031

<211> 14

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer



<400> 1031  
 Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr  
 1 5 10

<210> 1032

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1032

Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe  
 1 5 10

<210> 1033

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1033

Gly Gly Ser

1

<210> 1034

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1034

Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 1035

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1035

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 1036

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1036

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 1037

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1037

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 1038

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1038

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser

<210> 1039

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1039

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser

20

<210> 1040

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1040

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

20

<210> 1041

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1041

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

20 25

<210> 1042

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1042

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

20 25 30

<210> 1043

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1043

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser

<210> 1044

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1044

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Gly Ser

35

<210> 1045

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1045

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly  
20 25 30

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser  
35

<210> 1046

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1046

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly  
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly  
20 25 30

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser  
35 40

<210> 1047

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1047

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly  
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly  
20 25 30

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser  
35 40 45

<210> 1048

<211> 48

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1048

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1	5	10	15
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly			
	20	25	30
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser			
	35	40	45

<210> 1049

<211> 51

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1049

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1	5	10	15
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly			
	20	25	30
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser			
	35	40	45

Gly Gly Ser

50

<210> 1050

<211> 54

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1050

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1	5	10	15
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly			
	20	25	30
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser			

35 40 45

Gly Gly Ser Gly Gly Ser

50

<210> 1051

<211> 57

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1051

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

35 40 45

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

50 55

<210> 1052

<211> 60

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400>

> 1052

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

35 40 45

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

50 55 60

<210>

> 1053

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1053

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

35 40 45

<210> 1054

<211> 50

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1054

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser

50

<210> 1055

<211> 55

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1055

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

                  50                  55  
 <210> 1056  
 <211> 60  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 1056

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  
                   50                  55                  60

<210> 1057  
 <211> 65  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 1057

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

65

<210> 1058

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1058

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

65 70

<210> 1059

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1059

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  
 65                      70                      75

<210> 1060

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1060

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

<210> 1061

<211> 85

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1061

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  
 85

<210> 1062

<211> 90

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1062

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  
 85 90

<210> 1063

<211> 95

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1063

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  
 85 90 95

<210> 1064

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1064

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15  
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 35 40 45  
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 65 70 75 80  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
 85 90 95

Gly Gly Gly Ser  
 100

<210> 1065

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 1065

Gly Gly Gly Ser Glu  
 1 5

<210> 1066

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 1066

Gly Ser Glu Ser Gly  
 1 5

<210> 1067

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 1067

Gly Ser Glu Gly Ser  
 1 5

<210>

> 1068

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 1068

Gly Glu Gly Gly Ser Gly Glu Gly Ser Ser Gly Glu Gly Ser Ser Ser  
 1 5 10 15  
 Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Ser Glu  
 20 25 30

Gly Gly Ser  
 35

<210> 1069

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1069

Cys Pro Pro Cys

1

<210> 1070

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1070

ttatgcttcc ggctcgatg

20

<210> 1071

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (24)..(24)

<223> R is A or G

<400> 1071

gatgtgcagc tgcaggagtc tggrggagg

29

<210> 1072

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1072

ctagtgcggc cgctgaggag acggtgacct ggg

33

<210> 1073

<211> 22

<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polymer	
<400> 1073	
tcacacagga aacagctatg ac	22
<210> 1074	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polymer	
<400> 1074	
cgccagggtt ttcccagtea cgac	24
<210> 1075	
<211> 423	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polymer	
<400> 1075	
caggtgcagc tgcaggagtc tggaggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc	60
tcctgttttag cctctagaag cttctccagc ttcaatgcca tgggctggta ccgccaggcc	120
ccagggaagg agcgcgagtt ggtcgcagct attactaatg gtgggaggat agcctatgga	180
atgcccgta acggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaacac agtgtatctg	240
caaatgaaca gectgaaacc tgaggacacg gccgtctatt actgtaatgc caagectact	300
cctgtctacg ggtcgacggt tggggactac tggggccagg ggaccaggt caccgtctcc	360
tcagcggccg catacccgta cgacgttccg gactacggtt cccaccacca tcaccatcac	420
tag	423
<210> 1076	
<211> 423	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polymer	
<400> 1076	
caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc	60



tcctgtgcag ccctagaag cttcttcagc ttcaatgcca tgggctggta ccgccaggct 120  
ccggggaagc agcgcgagtt ggtcgcagct attactaatg gtggtaggat agcctatgga 180  
acctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaacac ggtgtatctg 240

caaatggaca gcctgaaacc tgaggacacg gccgtctatt actgtaatgc caagcctgct 300  
cctgtctacg ggtcgcaggt tggggactac tggggccagg ggaccaggt caccgtctcc 360  
tcagcggcgc catacccgta cgacgttccg gactacggtt cccaccacca tcaccatcac 420  
tag 423

<210> 1077

<211> 423

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1077

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggagga ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc 60  
tcctgtgcag tcctagaaa cttcttcagt atcaatgcca tgggctggta ccgccaggct 120

ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcagct attactaatg gtggtaggat agcctatgga 180  
acctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgacg ccaagaacac ggtcgatctg 240  
caaatgaaca gcctgagacc tgaggacacg gccgtctatt actgtaatgc caaggctatt 300  
cctgtctatg ggtcgcaggt tgaggactac tggggccagg ggaccaagt caccgtctcc 360  
tcagcggcgc catacccgta cgacgttccg gactacggtt cccaccacca tcaccatcac 420  
tag 423

<210> 1078

<211> 423

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1078

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagt ctggggggtc tctgagactc 60  
tcctgtgcag cccttggaag cgtgttcagt atcaatgcct ggggctggta ccgccaggct 120  
ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcagct attactaatc aggggaaggat agcctatgca 180  
ccctccgtga acggccgatt caccatctcc agagacagcg ccaagaacac ggtgtatctg 240  
caaatgaaca gcctgaaacc tgaggacacg gccgtctatt attgtaatgc caagcctact 300

cctgtctacg ggtcgacggt tggggactac tggggccagg ggaccaggt caccgtctcc 360  
tcagcgccg catacccgta cgacgttccg gactacggtt cccaccacca tcaccatcac 420

tag 423

<210> 1079

<211> 423

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1079

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagg ctggggggtc tctgacactc 60  
tcctgtcag cctctggaag cttctccagt atcaatgcca tgggctatta ccgccaggct 120  
ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcagca attactaatg gtggtaggat agcctattca 180  
gactccgca agggccgatt caccatctcc agagacagcg ccaagaacac gatgtatctg 240  
caaatgaaca gcctgaaacc tgaggacacg gacgtctatt actgtaatgc caaggctagc 300

cctgtctacg gtcgacggt tgaggactac tggggccagg ggaccaggt caccgtctcc 360  
tcagcgccg catacccgta cgacgttccg gactacggtt cccaccacca tcaccatcac 420  
tag 423

<210> 1080

<211> 423

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1080

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc 60  
tcctgtacag cctctggaag cttcttcagt atcaacgcca tgggctggta ccgccaggct 120  
ccagggaatc agcgcgagtt ggtcgcagct attactaatg gtggtaggat agcctataca 180

gactccgtga agggccgatt caccatctcc aacgacaacg ccaagaacac ggtgtatctg 240  
caaatgaaca gcctgaaacc tgaggacacg gacgtctatt actgtaatgc caaggetatt 300  
cctatctacg ggtcgacggc agaggactac tggggccagg ggaccaggt caccgtctcc 360  
tcagcgccg catacccgta cgacgttccg gactacggtt cccaccacca tcaccatcac 420  
tag 423

<210> 1081

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1081

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc 60

tcctgtgcag ccctctggaag cttcttcagt atcaatgcc a tgggctggta ccgccaggct 120

ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcagct attactaatc agggtaggat agcctatgca 180

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaacac ggtgtatctg 240

caaatgaaca gcctgaaacc tgaggacaca gccgtctatt actgtggccg cccgggggtgg 300

gactactggg gccaggggac ccaggtcacc gtctctcag cgccgcata cccgtacgac 360

gttccggact acggttccca ccaccatcac catcactag 399

<210> 1082

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1082

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggagga ttggtgcagg ctggggcctc tctgagactc 60

tcctgtgcag ccctctggaag catcttcagt atcaatgcc a tgggctggta ccgccaggct 120

ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcagct ataactaatc aagglagaac aacctatgca 180

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaacac ggtgtatctg 240

caaatggaca gcctggaacc tgaggacacg gccatctatt actgcaaagg gttttccccg 300

acgggcgact actggggcca ggggaccag gtcaccgtct cctcagcggc cgcatacccg 360

tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag 405

<210> 1083

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1083

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagg ctggggggtc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaag catcttcagt atcaattcca tgggctggta cgcaggct 120  
ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgagct attactaatg gaggtagaac aacctatgca 180  
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaacac ggtgtatctg 240  
caaatggaca gcctgaaacc tgaggacacg gccgtctatt actgcaaagg gttttccctt 300  
acggaatgact actggggcca ggggacccag gtcacgtct cctcagcggc cgcatacccg 360

tagcagcttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag 405

<210> 1084

<211> 423

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1084

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggaag catcttcagt atcaatgcca tgggctggta cgcaggct 120  
ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgagct attactaatc aaggtagatt aacctatgca 180  
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaacac ggtgtttctg 240  
caaatggaca gcctgaaacc tgaggacacg gccgtctatt actgtaatgc aaagtggat 300

gatccgctag tgattgagta ctatgacaac tggggccagg ggaccaggt caccgtctcc 360

tcagcgccg catacccgta cgacgttccg gactacggtt cccaccacca tcaccatcac 420

tag 423

<210> 1085

<211> 423

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1085

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggaag gttcttcaga gtcaatgcca tgggctggta cgcagggtt 120  
ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgagct attactaatg gtggacaaat agcctatgca 180

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacagcg ccaagaacac ggtgtatctg 240

caaatgaaca gcctgaagtc tgaggacacg gacgtctatt actgtaatgc caaggctgct 300

gctactcacc tgtcgacggt tgcggactac tggggccagg ggaccaggt caccgtctcc 360

tcagcggccg catacccgta cgacgttccg gactacggtt cccaccacca tcaccatcac	420
tag	423
<210> 1086	
<211> 423	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polymer	
<400> 1086	
caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggaag gttcttcaga gtcaatgcca tgggctggta ccgccaggct	120
ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcagct attactaatg gtggacaaat agtctatgca	180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacagcg ccaagaacac ggtgtatctg	240
caaatgaaca gcctgaagtc tgaggacacg gccgtctatt actgtaatgc caaggctgct	300
gctagctacg tgtcgacggt tgccgactac tggggccagg ggacccaggt caccgtctcc	360
tcagcggccg catacccgta cgacgttccg gactacggtt cccaccacca tcaccatcac	420
tag	423
<210> 1087	
<211> 408	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polymer	
<400> 1087	
caggtgcagc tgcaggagtc tgggggagga ttggtgcagc ctggggggtc tccgagactc	60
tcctgtgcag cctctggaag gttcttcaga gtcaatgcca tgggctggta ccgccaggct	120
ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcagct attactaatg gtggacaaac agcctatgca	180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacagcg ccaagaacac ggtgtatctg	240
caaatgaaca gcctgaagtc tgaggacacg gccgtctatt actgtaaggt tttcgcggcg	300
gacggcatgg agtactgggg taaagggacc caggtcaccg tctcctcagc ggccgcatac	360
ccgtacgacg ttccggacta cggttccac caccatcacc atcactag	408
<210> 1088	
<211> 405	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1088

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggagga ttggtgcagg ctgggggctc tctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggacg caccttgagt agctatacca taggctggta cggccaggct	120
ccggggaagc agcgcgagtt ggtcgcagct attactaatc aaggtaggag aacgtatgca	180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaacac ggtgtatctg	240
caaatggaca gcctgaaac tgaggacacg gccgtctatt actgcaaagg gttttccct	300
acggatgact tctggggcca ggggacccag gtcaccgtct cctcagcggc cgcataccg	360
tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag	405

<210> 1089

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1089

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcaac ctggggggtc tctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggaag catcagcagt atcaatgcca tgggctggta cggccaggct	120
ccagggaatc agcgcgagtt ggtcgcagct attactaatc aaggtagggt aacgtatgca	180
gactccgtga agggccgatt caccatttcc agagacggcg ccaagaacac ggtgtatctg	240
caaatgaaca gcctgaaacc tgaggacacg gccgtctatt attglaaggt tttcgcgcg	300
tctggcatgg agtactgggg taaagggacc caggtcaccg tctcctcagc ggccgcatac	360
ccgtacgacg ttccggacta cggttccac caccatcacc atcactag	408

<210> 1090

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1090

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggaag catcagcagt atcaatgcca tgggctggta cggccaggct	120
ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcagcc attactggtc aaggcaggac aacgtatgca	180

gactccgtga agggccgatt caccatttcc agagacggcg ccaagaacac ggtgtatctg 240  
 caaatgaaca gtctgaaacc tgaggacacg gccgtctatt attgtaaagt tttcgcgcg 300  
 gacggcatgg agtactgggg taaagggacc caggtcacgc tctcctcagc ggccgcatac 360  
 ccgtacgacg ttccggacta cggttccac caccatcacc atcactag 408

<210> 1091

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1091

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggaag catcttcagt atcgagcca tgggttgta ccgccaggt 120

ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcggct attactagcg gtggtaggag agcctatgca 180  
 gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg acgagaacac ggtggccctg 240  
 caaatgaaca gcctgaaacc tgaggacacg gacgtctatt actgtaatgc gaaggcagat 300  
 cacaacgact actggggcca gggaaccag atcacgtct cctcagcggc cgcatacccg 360  
 tacgagttc cggactacgg tttccaccac catcaccatc actag 405

<210> 1092

<211> 402

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1092

caggtgcagc tgcaggagtc tggaggagc ttggtgcagc ctggggagtc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaat catcttcagt atcaatgcca tgggttgta ccgccaggt 120  
 ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcagct attactaatt agggtaggac aacgtatgca 180  
 gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaacac ggtgacactg 240  
 caaatgaaca gcctgaaacc tgaggacacg gccgtctatt attgcaatgc atttggttcc 300  
 ggcgggggag tgggccaggg gaccaggtc accgtctcct cagcgccgc ataccgtac 360  
 gacgttcgg actacggttc ccaccacat caccatcact ag 402

<210> 1093

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1093

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctgggggggtc tctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggaag catcgtcagt atcaattcca tgggctggta ccgccaggct	120
ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcggct attactgac aaggacgcac cacctatgca	180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacgacg ccaagaacaa gaacacgggtg	240
tatctgcaaa tgaacagcct gaaagctgag gacacggccg tctatgcctg taaggccttt	300
ggacggttcg atgactactg gggccagggg acccaggcca ccgtctctc agcggccgca	360
taccgtacg acgttccgga ctacggttcc caccaccatc accatcacta g	411

<210> 1094

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1094

caggtgcagc tgcaggagtc tggaggaggc ttggtgcagc ctgggggggtc tctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggaag aatctccagt atcaatagca tgggctggta ccgccaggct	120
ccaggaaacc agcgcgagtt ggtcgcagct attactaatg gtggcgccaa aacctatgca	180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc acagacaacg ccgggaacac ggtgtatctg	240
caaatggaca gcctgagacc tgaggacacg gccgtctatt actglaaagc ctttacgagg	300
agggatgact actggggcca gggaaccagc atcacgtct cctcagcggc cgcatacccg	360

tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag	405
---	-----

<210> 1095

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1095

caggtgcagc tgcaggagtc tggaggaggc ttggtgcagc ctgggggagtc tctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggaag catcttcagt atcaatgcca tgggctggta ccgccaggct	120
ccaggaaaac agcgcgagtt ggtcgcagca attactgatg gtggtgcca aacctatgca	180



gactccgtga agggccgatt caccatctcc acagacaacg ccgggaacac ggtgtatctg	240
caaatggaca gcctgagacc tgaggacacg gccgtctatt actgtaaagc ctttacgagg	300
ggaaatgact actggggcca ggggacccag gtcaccgtct cctcagcggc cgcatacccg	360
tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag	405
<210> 1096	
<211> 405	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polymer	
<400> 1096	
caggtgcagc tgcaggagtc tggaggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggaag aatctccagt atcaatagca tgggctggta ccgccaggct	120
ccaggaaagc agcgcgaatt ggtcgcagcc attactaatg gtggtgcca aacgtatgca	180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacggcg ccgggaacac ggtgtatctg	240
caaatggaca acctgagacc tgaggacacg gccgtctatt actgtaaagc ctttacgagg	300
acatatgact actggggcca ggggacccag gtcaccgtct cctcagcggc cgcatacccg	360
tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag	405
<210> 1097	
<211> 405	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polymer	
<400> 1097	
caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggaag agtcttcagt atcaatgcca tgggctggta ccgccaggct	120
ccaggaaagc agcgcgagct ggtcgcagca attactaatc aaggtgccac aacctatgca	180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaccg ccgggaacac ggtgtatctg	240
caaatgaaca gcctgagacc tgaggacacg gccgtccatt actgtaaagc ctttacgagg	300
actgatgact actggggcca ggggacccag gtcaccgtct cctcagcggc cgcatacccg	360
tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag	405
<210> 1098	
<211> 405	

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1098

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaag aatcttcagt gtcaatgccca tgggttggtta ccgccaggct 120

ccaggaaagc agcgcgagtt ggtcgcagct attactaatc aaggtagcccc aacctatgca 180

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccgggaacac ggtgtatctg 240

caaatgaaca gcctgagacc tgaggacacg gccgtctatt actgtaaagc ctttacgagg 300

ggagatgact attggggcca ggggaccacg gtcaccgtct cctcagcggc cgcatacccg 360

tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag 405

<210> 1099

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1099

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaag aatcttcgat atcaatgccca tgggcttggtta ccgccaggct 120

ccaggaaagc agcgcgagtt ggtcgcagct attactaatg gtggtcagac aacgtatgca 180

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccgggaacac ggtgtatctg 240

caaatgaaca gttttagacc tgaggacacg gccgtctatt actgtaaagc ctttacgagg 300

agcgatgact actggggcca ggggaccacg gtcaccgtct cctcagcggc cgcatacccg 360

tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag 405

<210> 1100

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1100

caggtgcagc tgcaggagtc tggaggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaag aatcggcagt atcaattcta tgggcttggtta ccgccaggct 120

ccaggaaagc agcgcgaaat ggtcgcagct attactaatg gtgggtgccac agtctatgca 180  
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccggaacac ggtagatctg 240  
cacatgaaca gcctgagacc tgaggactcg gccgtctatt actgtaaagc ctttacgagg 300  
ggagatgact actggggcca ggggacccag gtcaccgtct cctcagcggc cgcatacccg 360  
tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag 405

<210> 1101

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1101

caggtgcagc tgcaggagtc tggaggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggaag aatcggcagt atcaattcta tgggctggta ccgccaggct 120  
ccaggaaagc agcgcgaaat ggtcgcagct attactaatg gtgggtgccac agtctatgca 180  
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccggaacac ggtagatctg 240  
cacatgaaca gcctgagacc tgaggactcg gccgtctatt actgtacaat atgggcagcg 300  
gattatcaac agtattgggg ccaggggacc caggtcaccg tctcctcagc ggccgcatac 360

ccgtacgacg ttccggacta cggttccac caccatcacc atcactag 408

<210> 1102

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1102

caggtgcagc tgcaggagtc tggaggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggagg aatttccagt atcaattcca tgggctggta ccgccaggct 120  
ccaggaaatc agcgcgaatt ggtcgcggct attactaatg gtggtaggac agtgtatgga 180  
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacagcg ccggaacac ggtgcatctg 240  
caaatggaca gcctgagacc tgaggacact ggcgtgtatt actgtaaagc ctttacgagg 300

ggagatgact actggggcca ggggacccag gtcaccgtct cctcagcggc cgcatacccg 360

tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag 405

<210> 1103

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1103

caggtgcagc tgcaggagtc tggaggaggc ttggtgcaga ctggggggtc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaag catcttcagt ttcaatgcca tgggctggta ccgtcaggct 120

ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcggct attactgatg gtggcagatt aacctatgca 180

gactccgcga agggccgatt caccatctcc agagagaaca cccggaacac ggtgcatctg 240

caaatgagta gcctgaaagc cgaggacaca gccgactatt actgtacaat atggaccagg 300

gatcggaac agtattgggg ccaggggacc caggtcaccg tctcctcagc ggccgcatac 360

ccgtacgacg ttccggacta cggttccac caccatcacc atcactag 408

<210> 1104

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1104

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggaag catcttcagt ttcaatgcca tgggctggta ccgtcaggct 120

ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcggct attactgatg gtggcagatt aacctatgca 180

gactccgcga agaaccgatt caccatctcc agagagaaca cccgcaacac ggtgcatctg 240

caaatgagta gcctgaaagc cgaggacaca gccgtctatt actgtacaat atggacaaaa 300

gatcggaac agtattgggg ccaggggacc caggtcaccg tctcctcagc ggccgcatac 360

ccgtacgacg ttccggacta cggttccac caccatcacc atcactag 408

<210> 1105

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1105

caggtgcagc tgcaggagtc tggaggaggc ttggtggaga ctggggggtc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaag catcttcagt atcaatgcca tgggctggta ccgccaggct	120
ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcggct attactgac aaggtagatt agcctacgca	180
gactccgcga agggccggtt caccatctcc agagagaacg cccggaacac gctgcatctg	240
caaatgagta gcctgaaagc cgaggacaca gccgtctatt actgtacaat atgggacagg	300
gacgcgcaac agtattgggg ccaggggacc caggtcaccg tctcctcagc ggccgcatac	360
ccgtacgacg ttccggacta cggttcccac caccatcacc atcactag	408
<210> 1106	
<211> 408	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polymer	
<400> 1106	
caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagg ctggggaatc tctgagactc	60
tcctgtgcag cctctgtaag catcttcgc agttatttca tgggctggta ccgtcaggct	120
ccagggaagc agcagagatt ggtcgcggct attactgatg gtggcagatt ggcctatgca	180
gactccgcga agggccgatt caccatctcc agagaagaca cccggaacac ggtgcatctg	240
caaatgagta gcctgaaagc cgaggacaca gccgtctatt actgtacaat atggaccacg	300
gacgcgcaac agtattgggg ccaggggacc caggtcaccg tctcctcagc ggccgcatac	360
ccgtacgacg ttccggacta cggttcccac caccatcacc atcactag	408
<210> 1107	
<211> 408	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polymer	
<400> 1107	
caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggaag gttcttcaga gtcaatgcca tgggctggta ccgccaggct	120
ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcagct attactaatg gtggacaaac agcctatgca	180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc aaggagagcg cccggaacac ggtgcatctg	240
caaatgagta gcctgaaacc cgaagacaca gccgtctatt actgtacaat atgggcagcg	300
gattatcaac agtattgggg ccaggggacc caggtcaccg tctcctcagc ggccgcatac	360

ccgtacgacg ttccggacta cggttccac caccatcacc atcactag 408

<210> 1108

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1108

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcaga ctggggggtc tctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggaag catcttcaat atcaattcca tgggctggta ccgccaggct 120  
 ccagggaagc agcgcgatt ggtcgcggct attactgttg gtggcagatt agcctatgca 180  
 gactccgcga agggccgatt caccatctcc aaggagagcg cccggaacac ggtgcatctg 240  
 caaatgagta gcctgaaacc cgaagacaca gccgtctatt actgtacaat atgggcagcg 300  
 gattatcaac agtattgggg ccaggggacc caggtcaccg tctcctcagc ggccgcatac 360

ccgtacgacg ttccggacta cggttccac caccatcacc atcactag 408

<210> 1109

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1109

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcaga ctggggggtc tctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggaag catcttcagt atcaactcca tgggctggta ccgccaggct 120  
 ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcggct attactagtc aaggtagatc aacttatgca 180  
 gactccgcga agggccgatt caccatctcc ttagggaacg cccggaacac ggtgaatctg 240  
 caaatgagta gcctgaaaac tgaggacaca gccgtctatt actgtacaat ctgggccagg 300

gatcggaac agtactgggg ccaggggacc caggtcaccg tctcctcagc ggccgcatac 360

ccgtacgacg ttccggacta cggttccac caccatcacc atcactag 408

<210> 1110

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1110

caggtgcagc tgcaggagtc tggaggaggc ttggtgcaga ctggggagtc tctgagcctc	60
tcctgtgcag tagcctctgg aagcatcatc agtatcaatt ccatgggctg gtaccgccag	120
gtccagaga agcagcgcca attggtcgcg gctattactg ttgatggcag attagcctat	180
gcagactccg cgaagcaccg attcaccatc tccaaagaga gcgcccgaa cacggtgcat	240

ctgcacatga gtagtttgaa acccgaggac acagccgtct attactgtac aatctgggtc	300
agggatgggc aacagtattg gggccagggg acccaggtca ccgtctctc agcggccgca	360
taccgtacg acgttcgga ctacggttcc caccaccatc accatcacta g	411

<210> 1111

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1111

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcaga ccggggggtc tctgagactc	60
tcctgtgcag cctctgtaag catcagcagt atcaattcca tgggctggta ccgccaggct	120
ccagggaagg agcgcgagtt ggtcgcggca gtcaactgtg gcggcagata tgcctacgca	180

gactccgca agaaccgatt caccatctcc agagacgacg ccagaacac ggtacatctg	240
caaatgagta gcctgagagc cgaggacaca gccgtctatt actgtacaat atgggacagg	300
gatcggcaac agtattgggg ctaggggacc caggtcaccg tctctcagc ggccgcatac	360
ccgtacgacg ttccggacta cggttccac caccatcacc atcactag	408

<210> 1112

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1112

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcggg ctggggggtc tctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggaag catcttcagt atcgatgcca tgggctggta ccgcccggt	120

cacggggaac agcgcgagtt ggtcgcagct attactactg gtggtaggac aacatatgta	180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaacac ggtgtatctg	240
caaatgaaca gcctgaaacc tgaggataca gccgtctatt tctgtaaagc attcactaga	300

gatgaagact actggggcca ggggacccag gtcaccgtct cctcagcggc cgcatacccg 360  
 tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag 405  
 <210> 1113  
 <211> 405  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 1113  
 caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagg ctggggggtc tctgagactc 60  
 tcctgtgcag cccttggaag catcttcagt atcaatgcca tgggctggta cgcgccggct 120  
 ctaggggagc agcgcgagtt ggtcgcagct attactactg gtggtaggac aacatatgta 180  
 gactccgtga agggccgatt cagcatctcc agagacaacg ccaagaacac ggtgtatcta 240  
 caaatgaaca gcctgaaacc tgaggacaca gccgtctact tctgtaaagc attcactagg 300  
 gatgaagact tctggggcca ggggacccag gtcaccgtct cctcagcggc cgcatacccg 360  
 tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag 405  
 <210> 1114  
 <211> 405  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <400> 1114  
 caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagg ctggggggtc tctgagactc 60  
 tcctgtgcag cccttggaag catcgcagct atcaatgcca tgggctggta cgcgccggct 120  
 ctaggggagc agcgcgagtt ggtcgcagct attactactg gtggtaggac ggcgtatgta 180  
 gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacgccg ccaagaacac ggtgtatctg 240  
 caaatgaaca gcctgaaacc tgaggacaca gccgtctatt cctgtaaagc atttactaga 300  
 gatacagact actggggcca ggggacccag gtcaccgtct cctcagcggc cgcatacccg 360  
 tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag 405  
 <210> 1115  
 <211> 405  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence



<220><223> Synthetic polymer

<400> 1115

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagg ctggggggtc tctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggaag cataatcggc atcaatagca tgggctacta ccgtacggct	120
ccagggaagc agcgcgagtt ggttcgagct attactagt gtggtaggac aacatatgta	180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaacac ggtgtatctg	240
caaatgaaca gcctgaaacc tgaggacaca gccgtctatt tctgtaaagc attcactaga	300
gatgaagact actggggcca ggggaccag gtcaccgtct cctcagcggc cgcatacccg	360

tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag	405
---	-----

<210> 1116

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1116

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagg ctggggggtc tctgagactc	60
tcctgtgcag caactggaga catcagcagt atcaatgcca tgggctggca ccgcccggct	120
cgggggaacg agcgcgagtt ggttcgagct attactaatg gtggtaggac cacatatgta	180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaacac ggtgtatctg	240
caaatgaaca gcctgaaacc tgaggacaca gccgtctatt tctgtaaagc atacactaga	300

gatgaagact actggggcca ggggaccag gtcaccgtct cctcagcggc cgcatacccg	360
--	-----

tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag	405
---	-----

<210> 1117

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1117

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagg ctggggggtc tctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggaag catcctcagt atcaattcca tgggctggta ccgcccggct	120
ctagggaacc agcgcgagtt ggttcgagct attactaacg atggaaggac cacatatgta	180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaacac ggtgtatctg	240

caaatgaaca gcctgaaacc tgaggacaca gccgtctatt ggtgtaaagc ttttactaga 300  
gataaagact actggggcca ggggaccag gtcaccgtct cctcagcggc cgcatacccg 360  
tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag 405

<210> 1118

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1118

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagg ctggggaatc tctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatc gagcgacagt atcaatgccca tgggctggta ccgccaggct 120  
ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcggcg attactagtgt gtgggagatc aacctatata 180

gactccgcga agggccgagc gaccatctcc agagacaacg cccggaacac ggcgtatttg 240  
caaatgagta gcctgaaagc tgaggacaca gccgtctatt actgtacaat atggaacagg 300  
gatcggcaac aatactgggg ccaggggacc caggtcaccg tctcctcagc ggccgcatac 360  
ccgtacgacg ttccggacta cggttccac caccatcacc atcactag 408

<210> 1119

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1119

caggtgcagc tgcaggagtc tggaggaggc ttggtgcagg ctggggggtc tctgaggctc 60  
tcctgtgcag cctctggaag catcaccagt atcaatgccca tgggctggta ccgccaggct 120

ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcagct attactagtgt gtggtagatt aagctatgca 180  
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccgagagcac ggtggctctg 240  
caaatgaaca gcctgaaacc tgaggacaca gccgtctata gctgtgcagc ctttcaaagc 300  
agcggaatag actggggcca ggggaccag gtcaccgtct cctcagcggc cgcatacccg 360  
tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag 405

<210> 1120

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1120

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggagga ttggtgcagg ctggggaatc tctgagactc 60

tcctgtgtag tccttgacg caccitcagt atcaatgcc a tgggctggta cgcaggct 120

ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcagcg attactaatc aagtaggct aagctatgta 180

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccggaacac ggtgtatctg 240

caaatgaaca gcctgaaacc tgaggacaca gccgtctatt actgtgcagc ctttcaaagc 300

agcgggaatag actggggcca ggggaccag gtcaccgtct cctcagcggc cgcatacccg 360

tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag 405

<210> 1121

<211> 426

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1121

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctatggaag catcttcagt atcaacgcc a tgggctggta cgcaggct 120

ccagggaagg agcgcgagtt ggtcgcaggc attactacac aagtaggat aacgtatgga 180

aactccgtga ggggccgatt caccatctcc ggagacaacg ccaagaacac ggtatctg 240

caaatgaaaa gcctgaaacc tgaggacacg gccgtctatt actgtagtgc ctggggtgta 300

aagacggggc ctgaatccgg tagcggtacg ttggaaggcc aggggacca ggtcacgtc 360

tcctcagcgg ccgcataccc gtacgacgtt ccggactacg gttcccacca ccataccat 420

cactag 426

<210> 1122

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1122

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggaac cagcttcagt atcaatggca tggcctggta cgcaggct 120

ccaggggggc agcgcgagtt ggtcggaggc attactagt atggtagcac aggtatgca 180

gactccgtga agggccgatt caccgtctcc agagacaacg ccaagaacac ggtgtatctg	240
caaatgaaca gactgaaacc tgaggacaca gccgtctatt actgtgggac tagtacacct	300
cgtagtgata gctactgggg ccaggggacc caggtcaccg tctcctcagc ggccgcatac	360
ccgtacgacg ttccggacta cggttccac caccatcacc atcactag	408
<210> 1123	
<211> 408	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polymer	
<400> 1123	
caggtgcagc tgcaggagtc tggaggaggc ttggtgcagg ctggggggtc tctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggaac gctcttcagt atcaatggca tggcctggta ccgccaggct	120
ccaggaagc gccgcgagtt ggtcggaggt attacgtctg atggtagcac aggctatgca	180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaacac ggcgtatctg	240
caaatgaaca gcctgaaacc tgaggacaca gccgtttatt actgtgggac tagtacacct	300
cgtagtgata gctactgggg ccaggggacc caggtcaccg tctcctcagc ggccgcatac	360
ccgtacgacg ttccggacta cggttccac caccatcacc atcactag	408
<210> 1124	
<211> 405	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polymer	
<400> 1124	
caggtgcagc tgcaggagtc tggaggaggc ttggcgcagc ctggggggtc tctacaactc	60
tcctgtgcag cctctggaag ggcttccagt acgaattcca tgggtctggta ccgccaggct	120
tcaggaagc agcgcgagtt ggtcgcggct attactagtc aaggtagaat aaccttagcc	180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agcgacaaca ccaagaacac ggtgtttctg	240
caaatgaaca gtctgaaacc tgaggacacg gccgtctatt actgtaatgc ctggactaca	300
ttgggaacct tcgggggcca ggggaccag gtcaccgtct cctcagcggc cgcatacccg	360
tacgacttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag	405
<210> 1125	
<211> 414	

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1125

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc 60  
tcctgtgcag ccattggaaa tatcgccagc atcaccgcca tgggtctgta ccgccaggct 120

ccaggggaagc agcgcgaatt ggtcgcagcc attaccagtgc ctagtgcgag taggacaacc 180  
tatgcagact ccgtgaaggg ccgattcacc atctccagag acaacgcaa gaacacggtg 240  
tatctgcaaa tgaatagtct gcaacctgag gatacgcccg tctattactg taagggtttc 300  
cgatctgggg cggtatgacta ctggggccag gggaccagg tcaccgtctc ctcagcggcc 360  
gcatacccg acgacgttcc ggactacggt tccccaccacc atcaccatca ctag 414

<210> 1126

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1126

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggt tgggtgcagc ctggggggtc tctgagactc 60  
  
tcctgtgcag ccaactggaag catcgtcagt atcaatgcca taggctgta ccgccaggct 120  
ccaggggaagc agcgcgaatt ggtcgcgaagt attactaatc aaggtattag aaattattca 180  
acctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgacg tcaagaacac ggtgtctctg 240  
caaatgaaca gcctgaaacc tgaggactcg gccgtctatt actgtaaagg gtttgcgggt 300  
tggggtaaag aggactactg gggccagggg acccaggtca ccgtctctc agcggccgca 360  
taccgtacg acgttccgga ctacggttcc caccaccatc accatcacta g 411

<210> 1127

<211> 411

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1127

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggt cgggtgcagc ctggggggtc tctgagactc 60  
tcctgtgcag ccatcggaag catcttcgag atcaatagca tagggtgta ccgccaggct 120

ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcagca attactagtgtgtgtattac gaactatgca 180  
aactccgtgc agggccgac caccatctcc agagacaacg tcaacaacac ggtgtatctt 240  
caaatgaaca gcctaaaacc tgaggactcg gccgtctatt actgtaaagg atttacgggt 300  
tggggtaaag aggactactg gggccagggg acccaggtca ccgtctctc agcggccgca 360  
taccgtacg acgttccgga ctacggttcc caccaccatc accatcacta g 411

<210> 1128

<211> 438

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1128

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagg ctggggggctc tctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggacg caccctcagt acctatgcc a tgggctggtt ccgccaggct 120  
ccagggaagg agcgtgggct tgttgcagct attagctgga gtggtggttag cacatattat 180  
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc ttcagagaca acgccgagaa tacggtgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgaa gcctgaggac acggccgttt attactgtgc tgcagaggcc 300  
gaagggagtg gccgagaggg aaacttttac gaacgtagct ggtaccaggg acaggggacc 360

caggtcaccg tctcctcagc ggccgcatac ccgtacgacg ttccggacta cggttcccac 420  
caccatcacc atcactag 438

<210> 1129

<211> 438

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1129

caggtgcagc tgcaggagtc tggaggagga tcggtgcagg ctggggggctc gctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggacg caccctcagt agctatgcc a tggcctggtt ccgccaggct 120  
ccagggatgg agcgtgagct tgttgcagct attagctgga gtggtggttag cacatattat 180  
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccgagaa cacggtgtat 240

ctgcaaatga acagcctgaa gcctgaggac acggccgttt attactgtgc tgcagaggcc 300  
gaagggagtg gccgagaggg aaacttttac gaacgtagct ggtaccaggg acaggggacc 360  
caggtcaccg tctcctcagc ggccgcatac ccgtacgacg ttccggacta cggttcccac 420

caccatcacc atcactag	438
<210> 1130	
<211> 438	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polymer	
<400> 1130	
caggtgcagc tgcaggagtc tggaggaggt ctggtgcagg ctgggggctc tctgagactc	60
tcctgtgaag cctctggacg caccttcagt acctatgcca tggcctgggtt cgcagaggt	120
ccagggaagg agcgtgacct tgtagcagct attagctgga gtggtgggtc cacagagtat	180
cagactccg tgaagggccg attcactatc tccagagaca acaccaagaa cacgggtgtat	240
ctgcaaatga acagcctgaa agctgaggac acggccgttt attactgtgc agcagaggtc	300
gaaggagtg gccgagaggg aaacttttac ggtgctagct ggtaccggg acaggggacc	360
caggtcaccg tctcctcagc ggccgcatac cgtacgacg ttccggacta cggttccac	420
caccatcacc atcactag	438
<210> 1131	
<211> 417	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polymer	
<400> 1131	
caggtgcagc tgcaggagtc tgggggagga ttggtgcagg cagggggctc tctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggacg caccttccca ggctatgtca tggcctgggtt cgcagagtct	120
ccagggcagg agcgtgagtt tgccgcagct attaatggc gtggtggaga cacatactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgtcaagaa cacgggtgttt	240
ctgcaaatga acagcctgaa acctgaggac acggccgttt atttctgtgc agcccggctt	300
actactgaat atgactatgc ctactggggc caggggaccc aggtcaccgt ctctcagcg	360
gccgcatacc cgtacgacgt tccggactac ggttcccacc accatcacca tcactag	417
<210> 1132	
<211> 405	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1132

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctgggggggtt tctgagcctc	60
tcctgcgcag ccagtgggaag catgcacagt gtcaattcca tggcctggta cgcgcagggtg	120
ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcggcg attactagtg gtggcaggct cgcctatgca	180
ccctccgtga acggccgatt caccatctcc agagactacg ccaagaacac gatacatctc	240
caaatgaata gccttgaacc tgaggacaca gccgtctatt actgtgcggc attgaattca	300
gcgaccacat actgggggtca ggggacccag gtcaccgtct cctcagcggc cgcatacccg	360

tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag	405
---	-----

<210> 1133

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1133

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggagga ttggtgcagg ctggggggctc tctgagactc	60
tcctgcgcag cctctggaag cgtcttcagt atcaatgcca tgggctggta cgcgcaggct	120
ccagagaaac aacgcgagtt ggtcgtctgt attactactc agggtagaac aacatatgaa	180
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacggcg cccagaacac ggtataccta	240
caaatggaca gcctgaaacc cgaggatacg gccgtctatt attgtaaagc gtggacggct	300

aaggatgact actggggcaa agggacccag gtcaccgtct cctcagcggc cgcatacccg	360
---	-----

tacgacgttc cggactacgg ttcccaccac catcaccatc actag	405
---	-----

<210> 1134

<211> 420

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1134

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggagga ttggtgcagg ctggggggctc tctgagagtc	60
tcctgtgcag cttctggacg caccctcagt aactatgccg taggctgtgt ggcgcaggct	120
ccagggaagc agcgtgagtt tgtagcagca attaactgga gtagtggtgg aatttcgtat	180
tcaaactccg cgaagggccg attcgccctc tctagagata acgccaagaa cacgggtgtat	240



ctgcaaatgg acagcctgaa acctgaggac acggccgttt attactgtgc agcggccagt 300  
tcggtcttaa gtggaactgt tgactactgg ggccagggga cccaggtcac cgtctcctca 360  
gcggccgcac acccgtacga cgttccggac tacggttccc accaccatca ccatactag 420  
<210> 1135  
<211> 420  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic polymer  
<400> 1135  
caggtgcagc tgcaggagtc tggaggaggc ttggtgcagg ctgggggttc tctgagagtc 60  
tcctgtgcag cttctggacg caccctcagt aactatgccg tagcctggtt ccgccaggct 120  
ccaggaaagc agcgtgagtt tgtagcagcg attaactgga gtagtggtgg gatttcgtat 180  
  
tcaaacgccg cgaagggccg attcgccctc tctcgagata acgccaagaa cacggtgtat 240  
ctgcaaatgg acagcctgaa acctgaggac acggccgttt attactgtgc agcggccagt 300  
tcgatcttaa gtggaactgt tgactactgg ggccagggga cccaggtcac cgtctcctca 360  
gcggccgcac acccgtacga cgttccggac tacggttccc accaccatca ccatactag 420  
<210> 1136  
<211> 420  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic polymer  
<400> 1136  
caggtgcagc tgcaggagtc tggaggagga ttggtgcagg ctgggggttc tctgagactc 60  
tcctgtgcag cttccggacg caccctcagt aactatgccg tagcctggtt ccgccaggct 120  
  
ccagggaagc agcgtgagct tgtagctgcg atttgggtgg ctagtggtgg catatcgtat 180  
gcaaactccg cgaagggccg attcgtcctc tccagagaca acgccaagaa cacggtgtat 240  
ctgcaaatgg acagcctgaa acctgaggac acggccgttt attactgtgc agcggccagt 300  
tcggtcttaa gtggaactgc tgactactgg ggccagggga cccaggtcac cgtctcctca 360  
gcggccgcac acccgtacga cgttccggac tacggttccc accaccatca ccatactag 420  
<210> 1137  
<211> 408  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1137

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggagga ttggttcagg ctgggggctc tctgagactc 60

tctgtgcag cctctgtaaa catcgacact ctcaatagca tggcctggta ccgccaggct 120

ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcagggt attactggga gtggtcaaataaacctatgcg 180

aactccgtga ggggccgatt caccgtctcc cgggacaacg ccaagagcac ggtgtatctg 240

caaatgaaca ccctgcaacc tgaggacaca gccgtctatt actgtgcagc ctatgaccgt 300

agtagtactc cgtactgggg ccaggggacc caggtcaccg tctcctcagc ggccgcatac 360

ccgtacgacg ttccggacta cggttccac caccatcacc atcactag 408

<210> 1138

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1138

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggagga ttggtgcagg ctgggggctc tctgagactc 60

tctgtgcag cctctgtaaa catcgacact ctcaatagca tggcctggta ccgccaggct 120

ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcagggt attactgggg gtggtcaaataaacctatgcg 180

aactccgtga ggggccgatt caccgtctcc cgggacatcg ccaagagcac ggcgtatctg 240

caaatgaaca ccctgaaacc tgaggacaca gccgtctatt actgtgcagc ctatgaccgt 300

agtgctactc cgtactgggg ccaggggacc caggtcaccg tctcctcagc ggccgcatac 360

ccgtacgacg ttccggacta cggttccac caccatcacc atcactag 408

<210> 1139

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1139

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttagtgcagg ctggggggctc tctgagactc 60

tctgtgtag cctctgtaaa catcgacagt ctcaatagca tgggtgtgta ccgccaatct 120

ccagggaagc agcgcgagtt ggtcgcagggt attactggga gtggtcaaataaacctatgcg 180

aactccgtga ggggccgatt caccgtctcc cgggacatcg ccaagagcac ggcgtatctg 240

caaatgaaca ccctgaaacc tgaggacaca gccgtctatt actgtgcagc ctatgaccgt 300  
agtgctactg cgtactgggg ccaggggacc caggtcaccg tctcctcagc ggccgcatac 360

ccgtacgacg ttccggacta cggttccac caccatcacc atcactag 408

<210> 1140

<211> 432

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<400> 1140

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggggggtc tctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt cactttcgat gattatgcca taggctggtt ccgccaggcc 120  
ccaggaagg agcatgaggg ggttcatgt attagccgta gtgatggtag cacatactat 180  
gacgactccg tgaagggccg attcaccatc tccagtgaca acgccaagaa cacggtgtat 240  
ctgcaaatga acagcctgaa acctgaggac acggccgttt attactgtgc agcagaagtc 300

ccatctactt actcctgctc aggcctccgc gaggactaca aaggcaaagg gaccaggtc 360  
accgtctect cagcggccgc ctaccgtac gacgttccgg actacggttc ccaccacat 420  
caccatcact ag 432

<210> 1141

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1141

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu
Ser	Cys	Ala	Ala
Ser	Gly	Arg	Val
Phe	Ser	Ile	Asn
20	25	30	
Ala	Met	Gly	Trp
Tyr	Arg	Gln	Ala
Pro	Gly	Lys	Gln
Arg	Glu	Leu	Val
35	40	45	

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Gly Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80  
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val His Tyr Cys Lys  
85 90 95  
Ala Phe Thr Arg Thr Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
100 105 110  
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
115 120 125  
His His His His His His Xaa  
130 135

<210> 1142

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1142

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Val Asn  
20 25 30  
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45  
Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Ala Pro Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80  
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95  
Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110  
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125  
His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1143

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1143

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Asp Ile Asn

20 25 30  
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45  
Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80  
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95  
Ala Phe Thr Arg Ser Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110  
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His Xaa

130

135

<210> 1144

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1144

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Ser Ser Ile Asn

20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Ala Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Arg Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Ile Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His Xaa

130

135

<210> 1145

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1145

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu
Ser	Cys	Ala	Ala
Ser	Gly	Arg	Ile
Ser	Ser	Ile	Asn
20	25	30	
Ser	Met	Gly	Trp
Tyr	Arg	Gln	Ala
Pro	Gly	Lys	Gln
Arg	Glu	Leu	Val
35	40	45	
Ala	Ala	Ile	Thr
Asn	Gly	Gly	Ala
Lys	Thr	Tyr	Ala
Asp	Ser	Val	Lys
50	55	60	
Gly	Arg	Phe	Thr
Ile	Ser	Arg	Asp
Gly	Ala	Gly	Asn
Thr	Val	Tyr	Leu

65	70	75	80
Gln	Met	Asp	Asn
Leu	Arg	Pro	Glu
Asp	Thr	Ala	Val
Tyr	Tyr	Cys	Lys
85	90	95	
Ala	Phe	Thr	Arg
Thr	Tyr	Asp	Tyr
Trp	Gly	Gln	Gly
Thr	Gln	Val	Thr
100	105	110	
Val	Ser	Ser	Ala
Ala	Ala	Tyr	Pro
Tyr	Asp	Val	Pro
Asp	Tyr	Gly	Ser
115	120	125	
His	His	His	His
His	His	Xaa	
130	135		

<210> 1146

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1146

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asp Gly Gly Ala Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Thr Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Gly Asn Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1147

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1147

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Ile Ser Ser Ile Asn

20 25 30



Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45  
Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Thr Val Tyr Gly Asp Ser Val Lys  
50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Gly Asn Thr Val His Leu  
65 70 75 80  
Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Lys  
85 90 95  
Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
100 105 110  
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
115 120 125  
His His His His His His Xaa  
130 135

<210> 1148

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1148

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Gly Ser Ile Asn  
20 25 30  
Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Met Val  
35 40 45  
Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Ala Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Asp Leu

65                      70                      75                      80  
His Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Lys  
85                      90                      95  
Ala Phe Thr Arg Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100                      105                      110  
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115                      120                      125  
His His His His His His Xaa

130                      135

<210> 1149

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (136)..(136)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1149

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1                      5                      10                      15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Gly Ser Ile Asn

20                      25                      30  
Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Met Val

35                      40                      45  
Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Ala Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50                      55                      60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Thr Val Asp Leu

65                      70                      75                      80  
His Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

85                      90                      95  
Ile Trp Ala Ala Asp Tyr Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100                      105                      110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

115 120 125

Ser His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1150

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (136)..(136)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1150

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Val Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

Val Phe Ala Ala Ser Gly Met Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

115 120 125

Ser His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1151

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (136)..(136)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1151

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ile Asn

20 25 30  
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45  
Ala Ala Ile Thr Gly Gln Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80  
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95  
Val Phe Ala Ala Asp Gly Met Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val

100 105 110  
Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

115 120 125  
Ser His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1152

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (137)..(137)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1152

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Val Ser Ile Asn

20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asp Gln Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Lys Asn Thr Val

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ala

85 90 95

Cys Lys Ala Phe Gly Arg Phe Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

115 120 125

Gly Ser His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1153

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (141)..(141)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1153

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn  
20 25 30  
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45  
Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Leu Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Phe Leu  
65 70 75 80  
Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95  
Ala Lys Trp Tyr Asp Pro Leu Val Ile Glu Tyr Tyr Asp Asn Trp Gly  
100 105 110  
Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp  
115 120 125  
Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His Xaa

130 135 140  
<210> 1154  
<211> 133  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic polymer  
<220><221> misc\_feature  
<222> (133)..(133)  
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid  
<400> 1154

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Phe Ser Ile Asn  
20 25 30  
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45  
Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60  
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
 65 70 75 80  
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly  
 85 90 95

Arg Pro Gly Trp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser  
 100 105 110  
 Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His  
 115 120 125  
 His His His His Xaa  
 130

<210> 1155

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1155

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn  
 20 25 30  
 Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
 35 40 45  
 Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
 65 70 75 80  
 Gln Met Asp Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Lys  
 85 90 95

Gly Phe Ser Pro Thr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
 100 105 110  
 Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
 115 120 125

His His His His His His Xaa  
 130 135

<210> 1156

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1156

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn  
 20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
 35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
 65 70 75 80

Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys  
 85 90 95

Gly Phe Ser Leu Thr Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
 100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
 115 120 125

His His His His His His Xaa



130 135

<210> 1157

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (54)..(54)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc\_feature

<222> (134)..(134)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1157

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Xaa Gly Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Thr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Phe Gly Ser Gly Gly Gly Val Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His

115 120 125

His His His His His Xaa

130

<210> 1158

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1158

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

Thr Ile Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Arg Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asp Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

Gly Phe Ser Pro Thr Asp Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1159

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (141)..(141)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1159

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Leu Ala Ser Arg Ser Phe Ser Ser Phe Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Ile Ala Tyr Gly Ile Ala Val Asn

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Lys Pro Thr Pro Val Tyr Gly Ser Thr Val Gly Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His Xaa

130 135 140

<210> 1160

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (141)..(141)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1160

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Ser Phe Phe Ser Phe Asn  
20 25 30  
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45  
Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Ile Ala Tyr Gly Thr Ser Val Met  
50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80  
Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95  
Ala Lys Pro Ala Pro Val Tyr Gly Ser Thr Val Gly Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110  
Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp  
115 120 125  
Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His Xaa

130 135 140  
<210> 1161  
<211> 141  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic polymer  
<220><221> misc\_feature  
<222> (141)..(141)  
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid  
<400> 1161

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Arg Asn Phe Phe Ser Ile Asn  
20 25 30  
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45  
Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Ile Ala Tyr Gly Thr Ser Val Met

50 55 60  
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Thr Val Asp Leu  
 65 70 75 80  
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
 85 90 95

Ala Lys Ala Ile Pro Val Tyr Gly Ser Thr Val Glu Asp Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp  
 115 120 125  
 Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His Xaa  
 130 135 140

<210> 1162

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (141)..(141)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1162

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ser Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Ser Ile Asn  
 20 25 30  
 Ala Trp Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
 35 40 45  
 Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Ile Ala Tyr Ala Pro Ser Val Asn

50 55 60  
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
 65 70 75 80  
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn  
 85 90 95

Ala Lys Pro Thr Pro Val Tyr Gly Ser Thr Val Gly Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp  
115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His Xaa  
130 135 140

<210> 1163  
<211> 141  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic polymer  
<220><221> misc\_feature  
<222> (141)..(141)  
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid  
<400> 1163

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Phe Ser Ser Ile Asn  
20 25 30

Ala Met Gly Tyr Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Ile Ala Tyr Ser Asp Ser Ala Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Asp Val Tyr Tyr Cys Asn  
85 90 95

Ala Lys Ala Ser Pro Val Tyr Gly Ser Thr Val Glu Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp  
115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His Xaa

130 135 140

<210>

1164

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (141)..(141)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1164

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Phe Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Ile Ala Tyr Thr Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Asn Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Asp Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Lys Ala Ile Pro Ile Tyr Gly Ser Thr Ala Glu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His Xaa

130 135 140

<210> 1165

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (136)..(136)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1165

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Phe Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asp Gly Gly Arg Leu Thr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Arg Asn Thr Val His Leu

65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr

85 90 95

Ile Trp Thr Arg Asp Arg Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

115 120 125

Ser His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1166

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (136)..(136)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1166



Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Phe Asn  
                     20                      25                      30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
                     35                      40                      45  
 Ala Ala Ile Thr Asp Gly Gly Arg Leu Thr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys  
                     50                      55                      60  
 Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Arg Asn Thr Val His Leu  
 65                      70                      75                      80  
 Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr  
                     85                      90                      95

Ile Trp Thr Lys Asp Arg Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
                     100                      105                      110  
 Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly  
                     115                      120                      125  
 Ser His His His His His His Xaa  
                     130                      135

<210> 1167  
 <211> 136  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (136)..(136)  
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1167  
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Thr Gly Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn  
                     20                      25                      30  
 Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45  
Ala Ala Ile Thr Asp Gln Gly Arg Leu Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Arg Asn Thr Leu His Leu  
65 70 75 80  
Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr  
85 90 95  
Ile Trp Asp Arg Asp Arg Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110  
Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly  
115 120 125

Ser His His His His His His Xaa  
130 135

<210> 1168

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (136)..(136)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1168

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Ser Ile Phe Arg Ser Tyr  
20 25 30

Phe Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45  
Ala Ala Ile Thr Asp Gly Gly Arg Leu Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys  
50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asp Thr Arg Asn Thr Val His Leu  
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr  
85 90 95

Ile Trp Thr Thr Asp Arg Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly  
115 120 125

Ser His His His His His His Xaa  
130 135

<210> 1169

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (136)..(136)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1169

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn  
20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Ser Gln Gly Arg Ser Thr Tyr Ala Asp Ser Ala Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Leu Gly Asn Ala Arg Asn Thr Val Asn Leu  
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr  
85 90 95

Ile Trp Ala Arg Asp Arg Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

115                                      120                                      125  
  
 Ser His His His His His His Xaa  
 130                                      135  
 <210> 1170  
 <211> 141  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic polymer  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (141)..(141)  
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid  
 <400> 1170  
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                                      5                                      10                                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Phe Phe Arg Val Asn  
                                     20                                      25                                      30  
  
 Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
                                     35                                      40                                      45  
 Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Ile Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
                                     50                                      55                                      60  
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Asp Val Tyr Tyr Cys Asn  
                                     85                                      90                                      95  
  
 Ala Lys Ala Ala Ala Thr His Leu Ser Thr Val Ala Asp Tyr Trp Gly  
                                     100                                      105                                      110  
 Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp  
                                     115                                      120                                      125  
 Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His Xaa  
                                     130                                      135                                      140  
 <210> 1171  
 <211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (141)..(141)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1171

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Phe Phe Arg Val Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Ile Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Lys Ala Ala Ala Ser Tyr Val Ser Thr Val Ala Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp

115 120 125

Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His Xaa

130 135 140

<210> 1172

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (136)..(136)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1172

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Pro Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Phe Phe Arg Val Asn  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys  
85 90 95

Val Phe Ala Ala Asp Gly Met Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly  
115 120 125

Ser His His His His His His Xaa  
130 135

<210> 1173

<211> 136

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (136)..(136)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1173

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Phe Phe Arg Val Asn

20 25 30  
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Gln Thr Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Glu Ser Ala Arg Asn Thr Val His Leu  
65 70 75 80  
Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr  
85 90 95  
Ile Trp Ala Ala Asp Tyr Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly  
115 120 125

Ser His His His His His His Xaa  
130 135

<210> 1174

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (136)..(136)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1174

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Asn Ile Asn  
20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Val Gly Gly Arg Leu Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Glu Ser Ala Arg Asn Thr Val His Leu  
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr  
85 90 95

Ile Trp Ala Ala Asp Tyr Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly  
115 120 125

Ser His His His His His His Xaa  
130 135

<210> 1175

<211> 136

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (136)..(136)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1175

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ser Asp Ser Ile Asn  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Ser Thr Tyr Ile Asp Ser Ala Lys  
50 55 60

Gly Arg Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Ala Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr  
85 90 95

Ile Trp Asn Arg Asp Arg Gln Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val



100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

115 120 125

Ser His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1176

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (138)..(138)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1176

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ile Gly Asn Ile Ala Ser Ile Thr

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Ser Ala Ser Ala Ser Arg Thr Thr Tyr Ala Asp Ser

50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Lys Gly Phe Arg Ser Gly Ala Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp

115 120 125

Tyr Gly Ser His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1177

<211> 135

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1177

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Ala

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Arg Ala Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Asp Glu Asn Thr Val Ala Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Asp Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Lys Ala Asp His Asn Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Ile Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1178

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1178

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asp

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Pro Ala His Gly Glu Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Thr Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Lys

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Asp Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1179

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1179

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn  
                   20                    25                    30  
 Ala Met Gly Trp Tyr Arg Pro Ala Leu Gly Glu Gln Arg Glu Leu Val

                  35                    40                    45  
 Ala Ala Ile Thr Thr Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys  
                   50                    55                    60  
 Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Lys  
                   85                    90                    95  
 Ala Phe Thr Arg Asp Glu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

                  100                    105                    110  
 Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
                   115                    120                    125  
 His His His His His His Xaa

                  130                    135

<210> 1180

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1180

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Leu Ser Ile Asn  
                   20                    25                    30  
 Ser Met Gly Trp Tyr Arg Pro Ala Leu Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val  
                   35                    40                    45

Ala Ala Ile Thr Asn Asp Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80  
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Trp Cys Lys  
85 90 95

Ala Phe Thr Arg Asp Lys Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
115 120 125

His His His His His His Xaa  
130 135

<210> 1181

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1181

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Asp Ile Ser Ser Ile Asn  
20 25 30

Ala Met Gly Trp His Arg Pro Ala Arg Gly Asn Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45  
Ala Ala Ile Thr Asn Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Lys

85 90 95  
Ala Tyr Thr Arg Asp Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110  
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125  
His His His His His His Xaa

130 135  
<210> 1182  
<211> 135  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic polymer  
<220><221> misc\_feature  
<222> (135)..(135)  
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid  
<400> 1182

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ile Asn

20 25 30  
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Pro Ala Leu Gly Glu Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45  
Ala Ala Ile Thr Thr Gly Gly Arg Thr Ala Tyr Val Asp Ser Val Lys

50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80  
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys Lys

85 90 95  
Ala Phe Thr Arg Asp Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110  
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His Xaa

130

135

<210> 1183

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1183

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Ile Gly Ile Asn

20 25 30

Ser Met Gly Tyr Tyr Arg Thr Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Thr Thr Tyr Val Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Lys

85 90 95

Ala Phe Thr Arg Asp Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His Xaa

130

135

<210> 1184

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (137)..(137)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1184

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Glu

1	5	10	15
Ser	Leu	Ser	Leu
Ser	Cys	Ala	Val
Ala	Ser	Gly	Ser
Ile	Ile	Ser	Ile
20	25	30	
Asn	Ser	Met	Gly
Trp	Tyr	Arg	Gln
Ala	Pro	Glu	Lys
Gln	Arg	Glu	Leu
35	40	45	
Val	Ala	Ala	Ile
Thr	Val	Asp	Gly
Arg	Leu	Ala	Tyr
Ala	Asp	Ser	Ala
50	55	60	
Lys	His	Arg	Phe
Thr	Ile	Ser	Lys
Glu	Ser	Ala	Arg
Asn	Thr	Val	His

65	70	75	80
Leu	His	Met	Ser
Ser	Leu	Lys	Pro
Glu	Asp	Thr	Ala
Val	Tyr	Tyr	Cys
85	90	95	
Thr	Ile	Trp	Val
Arg	Asp	Gly	Gln
Gln	Tyr	Trp	Gly
Gln	Gly	Thr	Gln
100	105	110	
Val	Thr	Val	Ser
Ser	Ala	Ala	Ala
Tyr	Pro	Tyr	Asp
Val	Pro	Asp	Tyr
115	120	125	
Gly	Ser	His	His
His	His	His	His
His	Xaa		
130	135		

<210> 1185

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid



<400> 1185

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Ser Ile Asn

20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Thr Gln Gly Arg Thr Thr Tyr Glu Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Gln Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

Ala Trp Thr Ala Lys Asp Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1186

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (108)..(108)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc\_feature

<222> (136)..(136)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1186

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly

1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Ser Ile Ser Ser Ile Asn  
                   20                    25                    30  
 Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val  
                   35                    40                    45  
 Ala Ala Val Thr Val Gly Gly Arg Tyr Ala Tyr Ala Asp Ser Ala Lys

50                    55                    60  
 Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Gln Asn Thr Val His Leu  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr  
                   85                    90                    95  
 Ile Trp Asp Arg Asp Arg Gln Gln Tyr Trp Gly Xaa Gly Thr Gln Val  
                   100                    105                    110  
 Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

115                    120                    125  
 Ser His His His His His His Xaa

130                    135

<210> 1187

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1187

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Thr Ser Ile Asn

20                    25                    30  
 Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
                   35                    40                    45

Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Leu Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Ser Thr Val Ala Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys Ala

85 90 95  
Ala Phe Gln Ser Ser Gly Ile Asp Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
115 120 125

His His His His His His Xaa  
130 135

<210> 1188

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1188

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Glu  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ile Asn  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Thr Asn Gln Gly Arg Leu Ser Tyr Val Asp Ser Val Lys  
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Ala Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95  
Ala Phe Gln Ser Ser Gly Ile Asp Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
100 105 110  
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125  
His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1189

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (142)..(142)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1189

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Tyr Gly Ser Ile Phe Ser Ile Asn

20 25 30  
Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val  
35 40 45  
Ala Gly Ile Thr Thr Gln Gly Arg Ile Thr Tyr Gly Asn Ser Val Arg  
50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Gly Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80  
Gln Met Lys Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser

85 90 95  
Ala Trp Gly Val Lys Thr Gly Pro Glu Ser Gly Ser Gly Thr Leu Glu  
100 105 110  
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr  
115 120 125

Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His Xaa

130 135 140

<210> 1190

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (137)..(137)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1190

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Trp Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Thr Gly Ser Ile Val Ser Ile Asn

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ser Ile Thr Asn Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Ser Thr Ser Val Met

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Val Lys Asn Thr Val Ser Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

Gly Phe Ala Gly Trp Gly Lys Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

115 120 125

Gly Ser His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1191

<211> 146

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (146)..(146)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1191

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr  
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Gly Leu Val  
35 40 45

Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Ala Glu Ala Glu Gly Ser Gly Arg Glu Gly Asn Phe Tyr Glu Arg  
100 105 110

Ser Trp Tyr Gln Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala  
115 120 125

Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His  
130 135 140

His Xaa

145

<210> 1192

<211> 146

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (146)..(146)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1192

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Met Glu Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Glu Ala Glu Gly Ser Gly Arg Glu Gly Asn Phe Tyr Glu Arg

100 105 110

Ser Trp Tyr Gln Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala

115 120 125

Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His

130 135 140

His Xaa

145

<210> 1193

<211> 146

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (146)..(146)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1193

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Thr Tyr  
                     20                      25                      30  
 Ala Met Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Asp Leu Val  
                     35                      40                      45  
 Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Glu Tyr His Asp Ser Val  
                     50                      55                      60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Thr Val Tyr  
 65                      70                      75                      80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                     85                      90                      95  
 Ala Ala Glu Val Glu Gly Ser Gly Arg Glu Gly Asn Phe Tyr Gly Ala  
                     100                      105                      110  
 Ser Trp Tyr Pro Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala  
                     115                      120                      125

Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His  
                     130                      135                      140

His Xaa

145

<210> 1194

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (136)..(136)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1194

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Ser Phe Ser Ile Asn



20 25 30  
 Gly Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Gly Gln Arg Glu Leu Val  
 35 40 45  
 Gly Gly Ile Thr Ser Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
 50 55 60  
 Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu  
 65 70 75 80  
 Gln Met Asn Arg Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly

85 90 95  
 Thr Ser Thr Pro Arg Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
 100 105 110  
 Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly  
 115 120 125  
 Ser His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1195

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221>

misc\_feature

<222> (136)..(136)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1195

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Leu Phe Ser Ile Asn  
 20 25 30  
 Gly Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Arg Arg Glu Leu Val  
 35 40 45  
 Gly Gly Ile Thr Ser Asp Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ala Tyr Leu  
65 70 75 80  
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly  
85 90 95  
Thr Ser Thr Pro Arg Gly Asp Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110  
Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly

115 120 125  
Ser His His His His His His Xaa  
130 135

<210> 1196

<211> 139

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (139)..(139)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1196

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Pro Gly Tyr

20 25 30  
Val Met Ala Trp Phe Arg Gln Ser Pro Gly Gln Glu Arg Glu Phe Ala  
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Arg Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Lys Asn Thr Val Phe  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95  
Ala Ala Arg Leu Thr Thr Glu Tyr Asp Tyr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110  
Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro

115 120 125

Asp Tyr Gly Ser His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1197

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (137)..(137)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1197

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Arg Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ile Gly Ser Ile Phe Glu Ile Asn

20 25 30

Ser Ile Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Ala Asn Ser Val Gln

50 55 60

Gly Arg Ser Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Asn Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

85 90 95

Gly Phe Thr Gly Trp Gly Lys Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr

115 120 125

Gly Ser His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1198

<211> 144

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (144)..(144)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1198

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu His Glu Gly Val

35 40 45

Ser Cys Ile Ser Arg Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Asp Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Glu Val Pro Ser Thr Tyr Ser Cys Ser Gly Phe Arg Glu Asp

100 105 110

Tyr Lys Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr

115 120 125

Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His Xaa

130 135 140

<210> 1199

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1199

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Gln Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ala Phe Ser Thr Asn

20 25 30

Ser Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Thr Ser Gln Gly Arg Ile Thr Leu Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Thr Lys Asn Thr Val Phe Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Trp Thr Thr Leu Gly Thr Phe Gly Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser

115 120 125

His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1200

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (135)..(135)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1200

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1                    5                    10                    15  
Phe Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Met His Ser Val Asn  
                    20                    25                    30  
Ser Met Ala Trp Tyr Arg Gln Val Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
                    35                    40                    45  
Ala Ala Ile Thr Ser Gly Gly Arg Leu Ala Tyr Ala Pro Ser Val Asn  
                    50                    55                    60  
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Tyr Ala Lys Asn Thr Ile His Leu

65                    70                    75                    80  
Gln Met Asn Ser Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
                    85                    90                    95  
Ala Leu Asn Ser Ala Thr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr  
                    100                    105                    110  
Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly Ser  
                    115                    120                    125  
His His His His His His Xaa  
                    130                    135

<210> 1201

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (136)..(136)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1201

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1                    5                    10                    15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Asn Ile Asp Thr Leu Asn  
                    20                    25                    30  
Ser Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35                    40                    45

Ala Gly Ile Thr Gly Ser Gly Gln Ile Thr Tyr Ala Asn Ser Val Arg  
50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Val Tyr Leu  
65 70 75 80  
Gln Met Asn Thr Leu Gln Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95  
Ala Tyr Asp Arg Ser Ser Thr Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100 105 110  
Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly  
115 120 125  
Ser His His His His His His Xaa

130 135

<210> 1202

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (136)..(136)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1202

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Asn Ile Gly Thr Leu Asn  
20 25 30  
Ser Met Ala Trp Tyr Arg Glu Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val  
35 40 45  
Ala Gly Ile Thr Gly Gly Gly Gln Ile Thr Tyr Ala Asn Ser Val Arg  
50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Ser Thr Ala Tyr Leu

65 70 75 80  
Gln Met Asn Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95  
Ala Tyr Asp Arg Ser Ala Thr Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val  
100 105 110  
Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly  
115 120 125  
Ser His His His His His His Xaa  
130 135

<210> 1203

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (136)..(136)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1203

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Val Asn Ile Gly Ser Leu Asn  
20 25 30  
Ser Met Val Trp Tyr Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45  
Ala Gly Ile Thr Gly Ser Gly Gln Ile Thr Tyr Ala Asn Ser Val Arg  
50 55 60  
Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Ile Ala Lys Ser Thr Ala Tyr Leu  
65 70 75 80  
Gln Met Asn Thr Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95  
Ala Tyr Asp Arg Ser Ala Thr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val

100 105 110  
Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Gly  
115 120 125



Ser His His His His His His Xaa

130

135

<210> 1204

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (140)..(140)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1204

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Asn Tyr

20

25

30

Ala Val Gly Trp Trp Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

35

40

45

Ala Ala Ile Asn Trp Ser Ser Gly Gly Ile Ser Tyr Ser Asn Ser Ala

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Ala Leu Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Ala Ala Ser Ser Val Leu Ser Gly Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val

115

120

125

Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His Xaa

130

135

140

<210> 1205

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (140)..(140)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1205

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Asn Tyr

20 25 30

Ala Val Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

35 40 45

Ala Ala Ile Asn Trp Ser Ser Gly Gly Ile Ser Tyr Ser Asn Ala Ala

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Leu Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Ser Ser Ile Leu Ser Gly Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val

115 120 125

Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His Xaa

130 135 140

<210> 1206

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polymer

<220><221> misc\_feature

<222> (140)..(140)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1206

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Asn Tyr

20 25 30

Ala Val Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45

Ala Ala Ile Trp Trp Ala Ser Gly Gly Ile Ser Tyr Ala Asn Ser Ala

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Leu Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ala Ala Ser Ser Val Leu Ser Gly Thr Ala Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Ala Tyr Pro Tyr Asp Val

115 120 125

Pro Asp Tyr Gly Ser His His His His His His Xaa

130 135 140