(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0104673
(43) 공개일자 2021년08월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/47 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 14/74* (2006.01)
C07K 7/06 (2006.01) *C07K 7/08* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/4748 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7015556
(22) 출원일자(국제) 2019년12월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년05월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/067575
(87) 국제공개번호 WO 2020/132297
국제공개일자 2020년06월25일
(30) 우선권주장
62/782,167 2018년12월19일 미국(US)
62/814,684 2019년03월06일 미국(US)

(71) 출원인
큐 바이오파마, 인크.
미국 매사추세츠 02139 캠브리지 에리 스트리트 21
(72) 발명자
사이델 로날드 디. 3세
미국 매사추세츠 02139 캠브리지 에리 스트리트 21
차파로 로돌포 제이.
미국 매사추세츠 02139 캠브리지 에리 스트리트 21
(74) 대리인
특허법인와이에스장

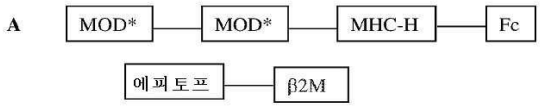
전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 **다량체 T-세포 조절 폴리펩타이드 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

본 개시내용은 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고 에피토프-제시 월름 종양 펩타이드를 포함하는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 제공한다. T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 T 세포의 활성을 조절하는데, 그리고 개체에서 면역 반응을 조절하는 데 유용하다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/70539 (2013.01)
C07K 7/06 (2013.01)
C07K 7/08 (2013.01)
C07K 2319/30 (2013.01)
C07K 2319/40 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드로서,

a) i) 윌름 종양-1(Wilms tumor-1: WT-1) 펩타이드 에피토프로서, 상기 WT-1 펩타이드는 적어도 4개의 아미노산 길이를 갖는, 상기 펩타이드 에피토프; 및

ii) 제1 클래스 I 주조직 적합 복합체(major histocompatibility complex: MHC) 폴리펩타이드

를 포함하는, 제1 폴리펩타이드;

b) 제2 클래스 I MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드, 및

c) 적어도 하나의 활성화 면역조절제

를 포함하는 적어도 하나의 이형이량체를 포함하되,

상기 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 상기 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고, 그리고

상기 WT-1 펩타이드 에피토프는, NLMNLGATL(서열번호 258), NYMNLGATL(서열번호 263), CMTWNQMNLGATLKG(서열번호 223), WNQMNLGATLKGVAA(서열번호 224), CMTWNYMNLGATLKG(서열번호 225), WNYMNLGATLKGVAA(서열번호 226), MTWNQMNLGATLKGV(서열번호 227), TWNQMNLGATLKGVA(서열번호 228), CMTWNLMNLGATLKG(서열번호 229), MTWNLMNLGATLKGV(서열번호 230), TWNLMNLGATLKGVA(서열번호 231), WNLMNLGATLKGVAA(서열번호 232), MNLGATLK(서열번호 233), MTWNYMNLGATLKGV 서열번호 234), TWNYMNLGATLKGVA(서열번호 235), CMTWNQMNLGATLKGVA(서열번호 236), CMTWNLMNLGATLKGVA(서열번호 237), CMTWNYMNLGATLKGVA(서열번호 238), GYLRNPTAC(서열번호 239), GALRNPTAL(서열번호 240), YALRNPTAC(서열번호 241), GLLRNPTAC(서열번호 242), RYRPHPGAL(서열번호 243), YQRPHPGAL(서열번호 244), RLRPHPGAL(서열번호 245), RIRPHPGAL(서열번호 246), QFPNHSFKHEDPMGQ(서열번호 247), HSFKHEDPY(서열번호 248), QFPNHSFKHEDPM(서열번호 249), QFPNHSFKHEDPY(서열번호 250), KRPFMCAYPGCNK(서열번호 251), KRPFMCAYPGCYK(서열번호 252), FMCAYPGCY(서열번호 253), FMCAYPGCK(서열번호 254), KRPFMCAYPGCNKRY(서열번호 255), SEKRPFMCAYPGCNK(서열번호 256), KRPFMCAYPGCYKRY(서열번호 257), NLMNLGATL(서열번호 258), VLDFAPPGA(서열번호 259), RMFPNAPYL(서열번호 260), CMTWNQMN(서열번호 261), CYTWNQMNL(서열번호 269), NYMNLGATL(서열번호 263), YMFPNAPYL(서열번호 264), SLGEQQYSV(서열번호 265), CMTWNQMNL(서열번호 266), 및 NQMNLGATL(서열번호 267)로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고,

선택적으로 상기 제1 폴리펩타이드 또는 상기 제2 폴리펩타이드는 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 면역조절 도메인 중 적어도 하나는 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 친화도에 비해 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 면역조절 폴리펩타이드이고,

상기 에피토프는 적어도 10^{-7}M의 친화도로 T 세포 상에서 T-세포 수용체(T-cell receptor: TCR)에 결합하여,

i) 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드가 제2 T 세포에 결합하는 친화도보다 적어도 25% 더 큰 친화도로 제1 T 세포에 결합하고,

상기 제1 T 세포는 그의 표면 상에서 상기 동족 공동면역조절 폴리펩타이드 및 적어도 10^{-7}M의 친화도로 상기 에피토프에 결합하는 TCR을 발현시키며, 그리고

상기 제2 T 세포는 그의 표면 상에서 상기 동족 공동면역조절 폴리펩타이드를 발현시키지만 그의 표면 상에서 적어도 10^{-7}M의 친화도로 에피토프에 결합하는 TCR을 발현시키지 않고; 그리고/또는

ii) 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 대조군 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드(상기 대조군은 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)의 결합 친화도 대 상기 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 상기 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체를 포함하는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 결합 친화도의 비는, 생물층 간섭계에 의해 측정할 때, 1.5:1 내지 10^6:1의 범위인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 3

제2항에 있어서,

a) 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 상기 제2 T 세포에 결합하는 친화도보다 적어도 50%, 적어도 2배, 적어도 5배, 또는 적어도 10배 더 높은 친화도로 상기 제1 T 세포에 결합하고; 그리고/또는

b) 상기 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 약 10^{-4} M 내지 약 10^{-7} M, 약 10^{-4} M 내지 약 10^{-6} M, 약 10^{-4} M 내지 약 10^{-5} M의 친화도로 상기 공동면역조절 폴리펩타이드에 결합하고; 그리고/또는

c) 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 대조군 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드(상기 대조군은 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)의 결합 친화도 대 상기 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 상기 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체를 포함하는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 결합 친화도의 비는, 생물층 간섭계에 의해 측정할 때, 적어도 10:1, 적어도 50:1, 적어도 10^2:1 또는 적어도 10^3:1인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

a1) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프;

ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드; 및

iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

b1) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

ii) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는

a2) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및

ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

b2) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드;

ii) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

iii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는

a3) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및

ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

b3) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및

iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는

a4) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및

ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

b4) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

ii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는

a5) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및

ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

b5) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드; 및

ii) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는

a6) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프;

ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드; 및

iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

b6) 상기 제2 폴리펩타이드는:

i) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드

를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

a) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이며; 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드이거나; 또는

b) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드이고; 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 6

제5항에 있어서,

a) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및

ii) 상기 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드

를 포함하고; 그리고

b) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드;

ii) 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드; 및

iii) Ig Fc 폴리펩타이드

를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 7

제5항에 있어서,

a) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및

ii) 상기 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드

를 포함하고; 그리고

b) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

i) 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드; 및

ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및

iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드

를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 사이토카인, 4-1BBL 폴리펩타이드, ICOS-L 폴리펩타이드, OX-40L 폴리펩타이드, CD80 폴리펩타이드, CD86 폴리펩타이드, CD40 폴리펩타이드, CD70 폴리펩타이드, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 IL-2 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는 적어도 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 둘은 동일하며, 선택적으로, 상기 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드는 일렬인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역조절 폴리펩타이드는 상기 IL-2 수용체에 대한 야생형 IL-2 폴리펩타이드의 친화도에 비해 IL-2 수용체에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 IL-2 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 변이체 IL-2 폴리펩타이드는: i) H16A 치환 및 F42A 치환; 또는 ii) H16T 치환 및 F42A 치환을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 및 상기 제2 폴리펩타이드는 서로 공유적으로 연결되되, 선택적으로 상기 공유 결합은 이황화결합을 통하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 상기 에피토프와 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하되, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하며, 상기 이황화결합은 상기 제1 Cys과 상기 제2 Cys 잔기 사

이에 있는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는: i) 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 β2M 폴리펩타이드인, 상기 WT-1 펩타이드 에피토프와 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 사이의 링커에 존재하는 Cys과; ii) 상기 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, 상기 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드에서 Y84C 치환을 통해 도입된 Cys 잔기 사이에 이황화결합을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 i) 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 β2M 폴리펩타이드인, R12C 치환을 통해 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 내로 도입된 Cys 잔기와; ii) 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, A236C 치환을 통해 상기 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 내로 도입된 Cys 잔기 사이에 이황화결합을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 i) 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 β2M 폴리펩타이드인, 상기 WT-1 펩타이드 에피토프와 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 사이의 링커에 존재하는 Cys과; ii) 상기 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, 상기 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드에서 Y84C 치환을 통해 도입된 Cys 잔기 사이에 제1 이황화결합, 및 i) R12C 치환을 통해 상기 β2M 폴리펩타이드 내로 도입된 Cys 잔기와 ii) A236C 치환을 통해 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드 내로 도입된 Cys 잔기 사이에 제2 이황화결합을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 18

제15항 또는 제17항에 있어서, 상기 WT-1 펩타이드 에피토프와 상기 제1 MHC 사이의 상기 링커는 GCGGS(G4S)n (서열번호 315)이며, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 WT-1 펩타이드 에피토프는 약 4개의 아미노산 내지 약 25개의 아미노산의 길이를 갖는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 WT-1 펩타이드는 아미노산 서열 CMTWNQMNL(서열번호 266), CYTWNQMNL(서열번호 269), NYMNLGATL(서열번호 263), VLDFAPPGA(서열번호 259), YMFPNAPYL(서열번호 264), SLGEQQYSV(서열번호 265), RMFPNAPYL(서열번호 260) 및 NLMNLGATL(서열번호 258)을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는:

a) 도 9a에 도시된 HLA-A*0101, HLA-A*0201, HLA-A*0201, HLA-A*1101, HLA-A*2301, HLA-A*2402, HLA-A*2407, HLA-A*3303, 또는 HLA-A*3401 아미노산 서열에 대해 적어도 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 또는

b) 도 10a에 도시된 HLA-B*0702, HLA-B*0801, HLA-B*1502, HLA-B*3802, HLA-B*4001, HLA-B*4601 또는 HLA-B*5301 아미노산 서열에 대해 적어도 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 또는

c) 도 11a에 도시된 HLA-C*0102, HLA-C*0303, HLA-C*0304, HLA-C*0401, HLA-C*0602, HLA-C*0701, HLA-C*0702, HLA-C*0801 또는 HLA-C*1502 아미노산 서열에 대해 적어도 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열

을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2M 폴리펩타이드이고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA-A*2402 폴리펩타이드에 대해 적어도 95% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 에피토프는 RMFPNAPYL(서열번호 260), CYTWNQMNL(서열번호 269), 및 NYMNLGATL(서열번호 263)로 이루어진 군으로부터 선택된, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2M 폴리펩타이드이고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA-A*0201 폴리펩타이드에 대해 적어도 95% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 상기 에피토프는 VLDFAPPGA(서열번호 259), RMFPNAPYL(서열번호 260), 및 YMFPNAPYL(서열번호 264)로 이루어진 군으로부터 선택된, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체를 포함하고, 상기 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체는 상기 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체의 상기 Ig Fc 폴리펩타이드 사이의 하나 이상의 이황화결합에 의해 공유 결합된, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산.

청구항 26

제25항의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

청구항 27

윌름 종양-1(WT-1) 에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법으로서, 상기 T 세포를 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, 상기 접촉시키는 단계는 상기 WT-1 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는, 방법.

청구항 28

암을 갖는 환자의 치료 방법으로서, 유효량의 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 암은 급성 골수성 백혈병, 골수종, 난소암, 췌장암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 유방암, 윌름 종양, 중피종, 연조직 육종, 신경아세포종 또는 콩팥모세포종인, 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 1종 이상의 관문 저해제를 상기 개체에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 관문 저해제는 CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K 델타, PI3K 감마, TAM, 알기나제, CD137, ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, CD96, TIGIT, CD122, PD-1, PD-L1 및 PD-L2로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드에 결합하는 항체인, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 관문 저해제는 PD-1, PD-L1 또는 CTLA4에 특이적인 항체인, 방법.

청구항 33

제30항에 있어서, 상기 하나 이상의 관문 저해제는 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, AMP-224, MPDL3280A, MDX-1105, MEDI-4736, 아렐루맙, 이필리무맙, 트레멜리무맙, 피딜리주맙, IMP321, MGA271, BMS-986016, 릴리루맙, 우렐루맙, PF-05082566, IPH2101, MEDI-6469, CP-870,893, 모가물리주맙, 발리루맙, 아벨루맙, 갈릭시맙, AMP-514, AUNP 12, 인독시모드, NLG-919, INCB024360, KN035 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

청구항 34

개체에서 면역반응을 조절하는 방법으로서, 상기 개체에게 유효량의 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함하되,

상기 투여하는 단계는 에피토프-특이적 T 세포 반응 및 에피토프-비-특이적 T 세포 반응을 유도하고,

상기 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 2:1인, 방법.

청구항 35

공자극(즉, 면역조절) 폴리펩타이드를 선택적으로 표적 T 세포에 전달하는 방법으로서, T 세포의 혼합된 집단을 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, 상기 T 세포의 혼합된 집단은 상기 표적 T 세포 및 비-표적 T 세포를 포함하고, 상기 표적 T 세포는 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드 내에 존재하는 상기 WT-1 에피토프에 특이적이며, 상기 접촉시키는 단계는 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드 내에 존재하는 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 상기 표적 T 세포에 전달하는, 방법.

청구항 36

개체로부터 얻은 T 세포의 혼합된 집단에서 WT-1 에피토프에 결합하는 표적 T 세포의 존재를 검출하는 방법으로서,

a) 시험관내 상기 T 세포의 혼합 집단을 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계로서, 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 상기 WT-1 에피토프를 포함하는, 상기 접촉시키는 단계; 및

b) 상기 접촉시키는 단계에 반응한 T 세포의 활성화 및/또는 증식을 검출하는 단계로서, 활성화된 그리고/또는 증식된 T 세포는 표적 T 세포의 존재를 나타내는, 상기 접촉시키는 단계

를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **상호 참조**

[0002] 본 출원은 2018년 12월 19일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/782,167호 및 2019년 3월 6일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/814,684호의 유익을 주장하며, 이들 기초출원은 본 명세서에 이들의 전문이 참고로 편입된다.

배 경 기 술

[0003] 적응 면역 반응은 주조직 적합 복합체(major histocompatibility complex: MHC; 또한 인간에서 인간 백혈구 항원(human leukocyte antigen: HLA) 복합체로서 지칭됨)에 의해 항원 제시 세포(antigen presenting cell: APC) 표면 상에 비공유적으로 제시되는 작은 펩타이드 항원과, T 세포 표면 상에 존재하는 T 세포 수용체(T cell receptor: TCR)의 맞물림을 수반한다. 이 맞물림은 면역계의 표적화 메커니즘을 나타내고, T 세포 조절(활성화 또는 저해)을 위한 필수 분자 상호작용 및 효과기 기능이다. 에피토프-특이적 세포 표적화 후에, 표적화된 T 세포는 APC 상에서 발견되는 공자극 단백질과 T 세포의 상대 공자극 단백질의 맞물림을 통해 활성화된다. 신호는 둘 다 - T 세포 공자극 단백질과 APC 공자극 단백질의 에피토프/TCR 결합 및 맞물림 - T 세포 특이성 및 활성화 또는 저해를 유도하는 데 필요하다. TCR은 주어진 에피토프에 대해 특이적이지만; 그러나, 공자극 단백질은 에

피토프 특이적이지 않으며 대신에 모든 T 세포 상에서 또는 거대 T 세포 서브세트 상에서 일반적으로 발현된다.

발명의 내용

[0004] 본 개시내용은 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고 에피토프-제시 윌름 종양(Wilms tumor) 펩타이드를 포함하는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드(TMMP)를 제공한다. T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 T 세포의 활성을 조절하는데, 그리고 개체에서 면역 반응을 조절하는 데 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0005] **도 1A 내지 도 1F**는 본 개시내용의 다양한 TMMP의 개략적 도시를 나타낸 도면.

도 2A 내지 도 2F는 본 개시내용의 다양한 이황화 연결된 TMMP의 개략적 도시를 나타낸 도면.

도 3A 내지 도 3E는 WT-1 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면. 도 3A 내지 도 3E의 서열은 각각 서열번호 399 내지 403에 제시된다.

도 4a 내지 도 4e는 본 개시내용의 TMMP의 예시적인 폴리펩타이드 쇄의 아미노산 서열을 제공한 도면. 도 4a 내지 도 4e의 예시적인 폴리펩타이드 쇄의 서열은 각각 서열번호 405 내지 409에 제시된다. 에피토프 서열은 다음과 같이 제시된다: 도 4d: CMTWNQMNL(서열번호 266); 도 4e: CYTWNQMNL(서열번호 267).

도 5A 내지 도 5G는 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하는 도면. 도 5A 내지 도 5G의 서열은 각각 서열번호 410 내지 421에 제시된다.

도 6은 호모 사피엔스(*Homo sapiens*)(NP_004039.1; 서열번호 19), 판 트로글로다이테스(*Pan troglodytes*)(NP_001009066.1; 서열번호 19), 마카카 물라타(*Macaca mulatta*)(NP_001040602.1; 서열번호 20), 보스 타우루스(*Bos taurus*)(NP_776318.1; 서열번호 21) 및 무스 무스쿨루스(*Mus musculus*)(NP_033865.2; 서열번호 22)로부터의 베타-2 마이크로글로불린(β2M) 전구체(즉, 리더 서열을 포함)의 다중 아미노산 서열 정렬을 제공하는 도면. 아미노산 1 내지 20은 신호 펩타이드이다.

도 7A 내지 도 7C는 대립유전자 A*0101(서열번호 23), A*1101(서열번호 24), A*2402(서열번호 25) 및 A*3303(서열번호 26)의 전장 인간 HLA 중쇄의 아미노산 서열(도 7A); 대립유전자 B*0702(서열번호 27)의 전장 인간 HLA 중쇄의 아미노산 서열(도 7B); 및 전장 인간 HLA-C 중쇄의 아미노산 서열(서열번호 28)(도 7C)을 제공하는 도면.

도 8은 리더 서열, 막관통 도메인 및 세포내 도메인이 없는 11개의 성숙 MHC 클래스 I 중쇄 아미노산 서열의 배열을 제공하는 도면. 상부에서 하부까지: 서열번호 41 내지 51.

도 9a 내지 도 9b는 HLA-A 중쇄 아미노산 서열(도 9a; 각각 서열번호 198 내지 206) 및 공통 서열(도 9b; 서열번호 29)의 정렬을 제공하는 도면.

도 10a 내지 도 10b는 HLA-B 중쇄 아미노산 서열(도 10a; 각각 서열번호 207 내지 213) 및 공통 서열(도 10b; 서열번호 30)의 정렬을 제공하는 도면.

도 11a 내지 도 11b는 HLA-C 중쇄 아미노산 서열(도 11a; 각각 서열번호 214 내지 222) 및 공통 서열(도 11b; 서열번호 31)의 정렬을 제공하는 도면.

도 12는 HLA-E, -F 및 -G 중쇄 각각에 대한 공통 아미노산 서열(각각 서열번호 32 내지 34)을 제공하는 도면. 가변 아미노산(aa) 위치는 순차적으로 넘버링된 "X" 잔기로서 표시되고; 아미노산 84, 139 및 236의 위치는 이중 밑줄표시된다.

도 13은 HLA-A(서열번호 35), -B(서열번호 36), -C(서열번호 37), -E(서열번호 38), -F(서열번호 39) 및 -G(서열번호 40)에 대한 공통 아미노산 서열의 정렬을 제공하는 도면.

도 14A 내지 도 14I는 본 개시내용의 이황화 연결된 TMMP의 폴리펩타이드 쇄의 아미노산 서열을 제공하는 도면. 도 14A 내지 도 14I의 폴리펩타이드 쇄의 서열은 각각 서열번호 422 내지 430에 제시된다. 에피토프 서열은 다음과 같이 제시된다: 도 14B: VLDFAPPGA(서열번호 259); 도 14C: RMFPNAPYL(서열번호 260); 도 14F: VLDFAPPGA(서열번호 259); 도 14G: RMFPNAPYL(서열번호 260); 도 14H: YMFPNAPYL(서열번호 264); 도 14I: YMFPNAPYL(서열번호 264).

도 15는 본 개시내용의 WT1(37-45) 에피토프-함유 TMMP에 대한 발현 및 안정성 데이터를 도시한 도면.

도 16은 본 개시내용의 WT1(126-134) 에피토프-함유 TMMP에 대한 발현 및 안정성 데이터를 도시한 도면.

도 17A 내지 도 17D는 본 개시내용의 이중 이황화 연결된 TMMP의 개략적 도시를 나타낸 도면.

도 18A 내지 도 18C는 본 개시내용의 이황화 연결된 TMMP의 입체배치 예시의 개략적 도시를 제공하는 도면.

도 19는 본 개시내용의 TMMP에서 면역조절 폴리펩타이드의 위치 예시의 개략적 도시를 제공하는 도면.

도 20a 내지 도 20r은 본 개시내용의 TMMP의 예시적인 폴리펩타이드 쇄의 아미노산 서열을 제공한 도면. 도 20a 내지 도 20r의 예시적인 폴리펩타이드 쇄의 서열은 각각 서열번호 431 내지 448에 제시된다. 에피토프 서열은 다음과 같이 제시된다: 도 20h: CYTWNQMNL(서열번호 262); 도 20i: CYTWNQMNL(서열번호 262); 도 20j: CYTWNQMNL(서열번호 262); 도 20k: CYTWNQMNL(서열번호 262); 도 20l: CYTWNQMNL(서열번호 262); 도 20m: NYMNLGATL(서열번호 263); 도 20n: NYMNLGATL(서열번호 263); 도 20o: NYMNLGATL(서열번호 263); 도 20p: NYMNLGATL(서열번호 263); 도 20q: NYMNLGATL(서열번호 263); 도 20r: NYMNLGATL(서열번호 263).

도 21은 항원-특이적 CD8+ T 세포 확장에 대한, WT1 펩타이드 에피토프 및 HLA-A*02 중쇄를 함유하는 TMMP 효과를 도시한 도면.

도 22는 10일 프라이밍 배양 후 8일의 재자극 배양 과정에 걸쳐 총 PBMC로부터의 WT1-특이적 CD8+ T 세포의 확장에 대한 WT1 펩타이드 에피토프를 함유하는 TMMP의 효과를 도시한 도면.

도 23은 G2C 또는 R12C/G2C 프레임워크 중 하나를 갖는 WT1 37-45 함유 TMMP를 이용하여 확장된 WT1-특이적 CD8+ T 세포에 의한 TNF-§ 및 IFN-ɣ의 생성을 도시한 도면.

도 24는 R12C/G2C 프레임워크를 갖는 WT1 126-134 함유 TMMP를 이용하여 확장된 WT1-특이적 CD8+ T 세포에 의한 TNF-§ 및 IFN-ɣ의 생성을 도시한 도면.

도 25는 IL-2-유도 면역 세포 활성화에 대한 이황화결합 효과를 도시한 도면.

도 26은 프로류킨에 비교한, CGLL-2 증식에 대한 면역조절 폴리펩타이드로서의 변이체 IL-2를 함유하는 TMMP의 효과를 도시한 도면.

도 27은 다양한 Fc 수용체에 대한 "1715 + 2380" TMPP의 결합을 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0006] **정의**

[0007] 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용되는 용어 "폴리뉴클레오타이드" 및 "핵산"은 리보뉴클레오타이드 또는 데옥시리보뉴클레오타이드 중 하나인 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체 형태를 지칭한다. 따라서, 이 용어는 단일-, 이중-, 또는 다중-가닥 DNA 또는 RNA, 게놈 DNA, cDNA, DNA-RNA 혼성체, 또는 퓨린 및 피리미딘 염기 또는 다른 천연, 화학적 또는 생화학적으로 변형된, 비천연 또는 유도체화된 뉴클레오타이드 염기를 포함하는 중합체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0008] 용어 "펩타이드", "폴리펩타이드" 및 "단백질"은 본 명세서에서 상호호환적으로 사용되며, 암호 및 비암호 아미노산, 화학적으로 또는 생화학적으로 변형된 또는 유도체화된 아미노산, 및 변형된 펩타이드 골격을 갖는 폴리펩타이드를 포함할 수 있는 임의의 길이의 아미노산의 중합체 형태를 지칭한다.

[0009] 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드는 다른 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드에 대해 "서열 동일성"의 특정 백분율을 갖는데, 이는 정렬될 때, 염기 또는 아미노산의 백분율이 동일하고, 두 서열을 비교할 때 동일한 상대적 위치에 있다는 것을 의미한다. 서열 동일성은 다수의 상이한 방법으로 결정될 수 있다. 서열 동일성을 결정하기 위해, 서열은 월드 와이드 웹 상에서 ncbi.nlm.nili.gov/BLAST, ebi.ac.uk/Tools/msa/tcoffee/, ebi.ac.uk/Tools/msa/muscle/, mafft.cbrc.jp/alignment/software/를 포함하는 사이트에서 이용 가능한 다양한 편리한 방법 및 컴퓨터 프로그램(예를 들어, BLAST, T-COFFEE, MUSCLE, MAFFT 등)을 이용하여 정렬할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Altschul et al. (1990), J. Mol. Bioi. 215:403-10] 참조.

[0010] 용어 "보존적 아미노산 치환"은 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 단백질에서의 상호 호환성을 지칭한다. 예를 들어, 지방족 측쇄를 갖는 아미노산 그룹은 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 아이소류신으로 이루어지고; 지방족-하이드록실 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 세린 및 트레오닌으로 이루어지며; 아마이드 함유 측쇄를 갖는

아미노산의 그룹은 아스파라긴 및 글루타민으로 이루어지고; 방향족 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 페닐알라닌, 타이로신 및 트립토판으로 이루어지며; 염기성 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 라이신, 알기닌 및 히스티딘으로 이루어지고; 산성 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 글루타메이트 및 아스파르테이트로 이루어지며; 그리고 황 함유 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹은 시스테인 및 메티오닌으로 이루어진다. 예시적인 보존적 아미노산 치환기는 발린-류신-아이소류신, 페닐알라닌-타이로신, 라이신-알기닌, 알라닌-발린-글리신 및 아스파라긴-글루타민이다.

[0011] 본 명세서에서 사용되는 용어 "면역학적 시냅스" 또는 "면역 시냅스"는 일반적으로 적응 면역 반응의 두 상호작용 면역 세포 사이의 천연 계면(예를 들어, 항원-제시 세포(APC) 또는 표적 세포와 효과기 세포, 예를 들어, 림프구, 효과기 T 세포, 자연 살해 세포 등 사이의 계면을 포함)을 지칭한다. APC와 T 세포 사이의 면역학적 시냅스는 일반적으로, 예를 들어, 문헌[Bromley et al., Annu Rev Immunol. 2001;19:375-96]에 기재하는 T 세포 항원 수용체와 주조직 적합 복합체 분자의 상호작용에 의해 개시되며; 이의 개시내용은 본 명세서에 전문이 참고로 포함된다.

[0012] "T 세포"는 T-헬퍼 세포($CD4^+$ 세포), 세포독성 T-세포($CD8^+$ 세포), T-조절 세포(Treg) 및 NK-T 세포를 포함하는 CD3을 발현시키는 모든 유형의 면역 세포를 포함한다.

[0013] 본 명세서에서 사용되는 용어 "면역조절 폴리펩타이드"(또한 "공자극 폴리펩타이드"로서 지칭됨)는 T 세포 상에서 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 특이적으로 결합함으로써, 예를 들어, 펩타이드가 부하된 주조직 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드와의 TCR/CD3 복합체의 결합에 의해 제공되는 1차 신호에 추가로, 증식, 활성화, 분화 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 T 세포 반응을 매개하는 신호를 제공하는 항원 제시 세포(APC)(예를 들어, 수지상 세포, B 세포 등) 상의 폴리펩타이드를 포함한다. 면역조절 폴리펩타이드는 CD7, B7-1(CD80), B7-2(CD86), PD-L1, PD-L2, 4-1BBL, OX40L, Fas 리간드(FasL), 유도성 공자극 리간드(ICOS-L), 세포내 부착 분자(ICAM), CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, MICB, HVEM, 림포톡신 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4, HVEM, Toll 리간드 수용체에 결합하는 작용제 또는 항체 및 B7-H3에 특이적으로 결합하는 리간드를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0014] 상기 언급한 바와 같이, "면역조절 폴리펩타이드"(또한 본 명세서에서 "MOD"로서 지칭됨)는 T 세포 상의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 특이적으로 결합한다.

[0015] 본 개시내용의 TMMP의 "면역조절 도메인"("MOD")는 표적 T 세포 상에 존재하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 결합한다.

[0016] 본 명세서에서 사용되는 "이종성"은 각각 천연 핵산 또는 단백질에서 발견되지 않는 뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드를 의미한다.

[0017] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "재조합체"는 특정 핵산(DNA 또는 RNA)이 천연 시스템에서 발견되는 내인성 핵산과 구별되는 구조적 암호 또는 비암호 서열을 갖는 작제물을 야기하는 클로닝, 제한, 중합효소 연쇄 반응(polymerase chain reaction: PCR) 및/또는 결찰 단계의 다양한 조합물의 산물이라는 것을 의미한다. 폴리펩타이드를 암호화하는 DNA 서열은 cDNA 단편으로부터 또는 일련의 합성 올리고뉴클레오타이드로부터 조립되어, 세포에서 또는 무 세포 전사 및 번역 시스템에서 함유된 재조합 전사 단위로부터 발현될 수 있는 합성 핵산을 제공할 수 있다.

[0018] 용어 "재조합 발현 벡터" 또는 "작제물"은 벡터 및 적어도 하나의 삽입물을 포함하는 DNA 분자를 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용된다. 재조합 발현 벡터는 보통 삽입물(들)을 발현 및/또는 증식시킬 목적을 위해, 또는 다른 재조합 뉴클레오타이드 서열의 구성을 위해 생성된다. 삽입물(들)은 프로모터 서열에 작동 가능하게 연결될 수도 있거나 연결되지 않을 수도 있고, DNA 조절 서열에 작동 가능하게 연결될 수도 있고 연결되지 않을 수도 있다.

[0019] 본 명세서에서 용어 "친화도"는 2가지 제제(예를 들어, 항체 및 항원)의 가역적 결합에 대한 평형 상수를 지칭하며 해리 상수(K_D)로서 표현된다. 친화도는 관련없는 아미노산 서열에 대한 항체의 친화도보다 적어도 1배 초과, 적어도 2배 초과, 적어도 3배 초과, 적어도 4배 초과, 적어도 5배 초과, 적어도 6배 초과, 적어도 7배 초과, 적어도 8배 초과, 적어도 9배 초과, 적어도 10배 초과, 적어도 20배 초과, 적어도 30배 초과, 적어도 40배 초과, 적어도 50배 초과, 적어도 60배 초과, 적어도 70배 초과, 적어도 80배 초과, 적어도 90배 초과, 적어도 100배 초과 또는 적어도 1,000배 초과, 또는 더 큰 수 초과일 수 있다. 표적 단백질에 대한 항체의 친화도는,

예를 들어, 약 100 나노몰(nM) 내지 약 0.1nM, 약 100nM 내지 약 1 피코몰(pM), 또는 약 100nM 내지 약 1 펨토몰(fM) 이상일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "결합활성(avidity)"은 희석 후 분리에 대한 2 이상의 제제 복합체의 저항성을 지칭한다. 용어 "면역반응성" 및 "우선적으로 결합하는"은 항체 및/또는 항원-결합 단편에 대해 본 명세서에서 상호 호환 가능하게 사용된다.

[0020] 본 명세서에서 사용되는 용어 "결합"은 (예를 들어, T 세포 상에서 폴리펩타이드(예를 들어, T-세포 수용체)에 대한 TMMP의 결합에 대해) 두 분자 사이의 비공유적 상호작용을 지칭한다. 비 공유적 결합은, 예를 들어, 염 브리지와 물 브리지와 같은 상호작용을 비롯한, 정전기적, 소수성, 이온성 및/또는 수소-결합 상호작용에 기인하는 두 분자 사이의 직접적 회합을 지칭한다. 비공유 결합 상호작용은 일반적으로 10^{-6}M 미만, 10^{-7}M 미만, 10^{-8}M 미만, 10^{-9}M 미만, 10^{-10}M 미만, 10^{-11}M 미만, 10^{-12}M 미만, 10^{-13}M 미만, 10^{-14}M 미만 또는 10^{-15}M 미만의 해리 상수(K_D)를 특징으로 한다. "친화도"는 비공유 결합 강도를 지칭하며, 증가된 결합 친화도는 더 낮은 K_D와 상호 관련된다. "특이적 결합"은 일반적으로 적어도 약 10^{-7}M 이상, 예를 들어, 5×10^{-7}M, 10^{-8}M, 5×10^{-8}M, 10^{-9}M 이상의 친화도를 갖는 결합을 지칭한다. "비특이적 결합"은 일반적으로 약 10^{-7}M 미만의 친화도로 결합하는 것(예를 들어, 표시된 결합 부위 또는 수용체 이외의 모이어티에 대한 리간드의 결합)을 지칭한다(예를 들어, 10^{-6}M, 10^{-5}M, 10^{-4}M의 친화도로 결합). 그러나, 일부 문맥에서, 예를 들어, TCR과 펩타이드/MHC 복합체 사이의 결합, "특이적 결합"은 1μM 내지 100μM, 또는 100μM 내지 1mM의 범위일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "공유적으로 결합하는" 또는 "공유 결합"은 두 상이한 분자 사이의 하나 이상의 공유 화학 결합의 형성을 지칭한다.

[0021] 용어 "치료", 치료하는" 등은 본 명세서에서 목적하는 약학적 및/또는 생리적 효과를 얻는 것을 의미하기 위해 사용된다. 상기 효과는 질환 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 방지하는 데 예방적일 수 있고/있거나 질환 및/또는 질환에 기인하는 유해 효과에 대한 부분적 또는 완전한 치유에 관해 치료적일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "치료"는 포유류에서 질환 또는 증상의 임의의 치료를 아우르며, (a) 질환 또는 증상을 획득하는 성향이 있을 수 있지만 그것을 갖는 것으로 아직 진단되지 않은 대상체에서 질환 또는 증상이 생기는 것을 방지하는 것; (b) 질환 또는 증상을 저해하는 것, 즉, 그의 발생을 저지하는 것; 및/또는 (c) 질환을 완화시키는 것, 즉, 질환의 퇴행을 야기하는 것을 포함한다. 치료제는 질환 또는 손상의 개시 전에, 개시 동안에 또는 개시 후에 투여될 수 있다. 진행 중인 질환의 치료에 특히 관심이 있으며, 치료는 환자의 원치 않는 임상 증상을 안정화시키거나 또는 감소시킨다. 이러한 치료는 영향받은 조직에서 기능의 완전한 상실 전에 바람직하게 수행된다. 대상 요법은 질환의 증상 단계 동안, 일부 경우에 질환의 증상 단계 후에 바람직하게 투여될 것이다.

[0022] 용어 "개체", "대상체", "숙주" 및 "환자"는 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용되고, 진단, 치료 또는 요법이 요망되는 임의의 포유류 대상체를 지칭한다. 포유류는, 예를 들어, 인간, 비인간 영장류, 설치류(예를 들어, 래트, 마우스), 토끼목(예를 들어, 토끼), 유제류(예를 들어, 소, 양, 돼지, 말, 염소 등) 등을 포함한다.

[0023] 본 발명을 추가로 설명하기 전에, 본 발명은 물론 변할 수 있는 기재된 특정 실시형태로 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 또한 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시형태를 기재하는 목적을 위한 것이며, 제한되는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 하는데, 본 발명의 범주는 첨부하는 청구범위에 의해서만 제한될 것이기 때문이다.

[0024] 수치 범위가 제공되는 경우, 문맥에서 달리 명확하게 표시되지 않는 한, 하한 단위의 1/10까지 각각의 개재 값, 해당 범위의 상한과 하한 사이 및 언급된 범위 내 임의의 다른 언급된 또는 개재된 값은 본 발명 내에 포함된다. 이들 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포함될 수 있고, 또한 언급된 범위에서 임의의 구체적으로 제외된 한계까지 대상으로 본 발명 내에 포함된다. 언급된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 한계를 포함하는 것 중 하나 또는 둘 다를 제외하는 범위가 또한 본 발명에 포함된다.

[0025] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에 기재된 것과 유사한 또는 동등한 임의의 방법 및 물질이 또한 본 발명의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 이해 기재된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물은 간행물이 인용하는 것과 관련한 방법 및/또는 물질을 개시하고 기재하기 위해 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0026] 본 명세서에서 그리고 첨부하는 청구범위에서 사용되는 단수의 형태는 명확하게 달리 표시되지 않는 한 복수의 대상을 포함하는 것으로 언급되어야 한다. 따라서, 예를 들어, "T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드"에 대한 언급

은 복수의 이러한 폴리펩타이드를 포함하고, "면역조절 폴리펩타이드"에 대한 언급은 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드 및 당업자에게 공지된 이의 동등물 등에 대한 언급을 포함한다. 청구범위는 임의의 선택적 요소를 제외하도록 초안이 작성될 수 있다는 것을 추가로 주목한다. 이렇게 해서, 이 언급은 청구범위 요소의 인용과 관련하여 "유일하게", 단지"등으로서 이러한 제외하는 용어의 사용 또는 "부정적" 제한의 사용을 위한 선행 사건 기반으로서 작용하는 것으로 의도된다.

[0027] 명확함을 위해, 별개의 실시형태와 관련하여 기재된 본 발명의 특정 특징은 또한 단일 실시형태와 조합하여 제공될 수 있다는 것을 인식한다. 대조적으로, 간단함을 위해, 단일 실시형태와 관련하여 기재된 본 발명의 다양한 특징은 또한 별개로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공될 수 있다. 본 발명이 속하는 실시형태의 모든 조합은 본 발명에 의해 구체적으로 포괄되며, 각각의 그리고 모든 조합이 개별적으로 그리고 명확하게 개시되는 것과 같이 본 명세서에 개시된다. 추가로, 다양한 실시형태 및 이의 요소의 모든 하위 조합은 또한 본 발명에 의해 구체적으로 포함되며, 각각의 그리고 모든 이러한 하위 조합이 본 명세서에서 개별적으로 그리고 명확하게 개시되는 것과 같이 본 명세서에 개시된다.

[0028] 본 명세서에 논의되는 간행물은 본 출원의 출원일 전의 그들의 개시내용에 대해서만 제공된다. 본 명세서의 어떤 것도 본 발명이 선행 발명 때문에 이러한 간행물보다 선행한다는 자격이 부여되지 않는다는 용인으로서 해석되어서는 안 된다. 추가로, 제공되는 간행물의 날짜는 독립적으로 확인할 필요가 있을 수 있는 실제 공개일과 상이할 수 있다.

[0029] **상세한 설명**

[0030] 본 개시내용은 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고 에피토프-제시 윌름 종양-1(WT-1) 펩타이드를 포함하는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 제공한다. TMMP는 T 세포의 활성을 조절하는데, 그리고 개체에서 면역 반응을 조절하는 데 유용하다.

[0031] **T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드**

[0032] 본 개시내용은 a) 제1 폴리펩타이드; 및 b) 제2 폴리펩타이드를 포함하는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드(TMMP)를 제공하되, 상기 TMMP는 에피토프; 제1 주조직 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드; 제2 MHC 폴리펩타이드; 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드; 및 선택적으로 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함한다. 본 개시내용은 TMMP를 제공하되, 상기 TMMP는 a) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는 이형이량체이되, 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드는 에피토프(예를 들어, 에피토프를 제시하는 펩타이드)를 포함하고; 상기 제1 폴리펩타이드 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드는 동일 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드; 및 선택적으로 Ig Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함한다. 본 개시내용의 TMMP는 또한 본 명세서에서 "본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드" 또는 "synTac"로서 지칭된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 펩타이드 에피토프는 WT-1 펩타이드이다.

[0033] 본 개시내용은 a) i) 펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; b) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드; 및 c) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 이형이량체 TMMP를 제공하되, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 적어도 하나의 (즉, 하나 이상의) 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 선택적으로, 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드는 Ig Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함한다. 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 하나는 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 친화도에 비해 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 면역조절 폴리펩타이드이다. 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 에피토프는 적어도 100 μM(예를 들어, 적어도 10 μM, 적어도 1 μM, 적어도 100nM, 적어도 10nM 또는 적어도 1nM)의 친화도로 T 세포 상의 T-세포 수용체(TCR)에 결합한다. 본 개시내용의 TMMP는 TMMP가 제2 T 세포에 결합하는 친화도보다 적어도 25% 더 높은 친화도로 제1 T 세포에 결합하고, 제1 T 세포는 그의 표면 상에서 적어도 100 μM의 친화도로 에피토프에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드 및 TCR을 발현시키고, 그리고 제2 T 세포는 그의 표면 상에서 동족 공동면역조절 폴리펩타이드를 발현시키지만, 그의 표면 상에서 적어도 100 μM(예를 들어, 적어도 10 μM, 적어도 1 μM, 적어도 100nM, 적어도 10nM 또는 적어도 1nM)의 친화도로 에피토프에 결합하는 TCR을 발현시키지 않는다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 펩타이드 에피토프는 WT-1 펩타이드이다.

[0034] 본 개시내용은 TMMP를 제공하되, TMMP는:

[0035] A) 이형이량체로서, a) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포

함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하되, 상기 제1 폴리펩타이드 또는 상기 제2 폴리펩타이드는 에피토프(예를 들어, T 세포에 에피토프를 제시하는 펩타이드)를 포함하고; 상기 제1 폴리펩타이드 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드는 동일 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하며, 그리고 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 하나는 야생형 면역조절 폴리펩타이드 또는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체일 수 있고, 상기 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 치환을 포함하고; 상기 제1 폴리펩타이드 또는 상기 제2 폴리펩타이드는 선택적으로 Ig Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함하는, 상기 이형이량체; 또는

[0036] B) 이형이량체로서, a) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하되, 상기 제1 폴리펩타이드 또는 상기 제2 폴리펩타이드는 에피토프를 포함하고; 상기 제1 폴리펩타이드 및/또는 상기 제2 폴리펩타이드는 동일 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 상기 이형이량체이되,

[0037] 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 하나는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체이되, 상기 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 치환을 포함하고,

[0038] 하나 이상의 면역조절 도메인 중 적어도 하나는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 친화도에 비해 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 면역조절 폴리펩타이드이고, 상기 에피토프는 적어도 10^{-7}M의 친화도로 T 세포 상에서 TCR에 결합하여, i) 상기 TMMP 폴리펩타이드는 TMMP가 제2 T 세포에 결합하는 친화도보다 적어도 25% 더 높은 친화도로 제1 T 세포에 결합하되, 상기 제1 T 세포는 그의 표면 상에서 적어도 10^{-7}M의 친화도로 에피토프에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드 및 TCR을 발현시키고, 상기 제2 T 세포는 그의 표면 상에서 동족 공동면역조절 폴리펩타이드를 발현시키지만, 그의 표면 상에서 적어도 10^{-7}M의 친화도로 에피토프에 결합하는 TCR을 발현시키지 않고; 그리고/또는 ii) 대조군 TMMP의 결합 친화도 대 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체를 포함하는 TMMP의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도의 비는, 생물층 간섭계로 측정할 때, 1.5:1 내지 10^{6}:1의 범위에 있되, 상기 대조군은 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고 상기 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 치환을 포함하며; 그리고

[0039] 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드는 선택적으로 Ig Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함하거나; 또는

[0040] C) a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 선택적으로 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는, 이형이량체로서, 상기 TMMP는 동일 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 면역조절 도메인을 포함하되, 하나 이상의 면역조절 도메인 중 적어도 하나는: A) 제1 폴리펩타이드의 C-말단에; B) 제2 폴리펩타이드의 N-말단에; C) 제2 폴리펩타이드의 C-말단에; 또는 D) 제1 폴리펩타이드의 C-말단에서 그리고 제2 폴리펩타이드의 N-말단에 있으며, 하나 이상의 면역조절 도메인 중 적어도 하나는 야생형 면역조절 폴리펩타이드 또는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체일 수 있되, 상기 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 치환을 포함하고; 그리고

[0041] 선택적으로, 하나 이상의 면역조절 도메인 중 적어도 하나는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 친화도에 비해 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 면역조절 폴리펩타이드이고, 상기 에피토프는 적어도 10^{-7}M의 친화도로 T 세포 상에서 TCR에 결합하여, i) 상기 TMMP는, TMMP가 제2 T 세포에 결합하는 친화도보다 적어도 25% 더 높은 친화도로 제1 T 세포에 결합하되, 상기 제1 T 세포는 그의 표면 상에서 적어도 10^{-7}M의 친화도로 에피토프에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드 및 TCR을 발현시키고, 상기 제2 T 세포는 그의 표면 상에서 동족 공동면역조절 폴리펩타이드를 발현시키지만, 그의 표면 상에서 적어도 10^{-7}M의 친화도로 에피토프에 결합하는 TCR을 발현시키지 않고; 그리고/또

는 ii) 대조군 TMMP의 결합 친화도 대 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체를 포함하는 TMMP의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도의 비는, 생물층 간섭계로 측정할 때, 1.5:1 내지 10^6:1의 범위에 있되, 상기 대조군은 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고 상기 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 펩타이드 에피토프는 WT-1 펩타이드이다.

[0042] 본 개시내용은: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 선택적으로 Ig Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함하는, TMMP를 제공한다. 본 개시내용의 TMMP는 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하되, 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 하나는: A) 제1 폴리펩타이드의 C-말단에; B) 제2 폴리펩타이드의 N-말단에; C) 제2 폴리펩타이드의 C-말단에; 또는 D) 제1 폴리펩타이드의 C-말단에 그리고 제2 폴리펩타이드의 N-말단에 있다. 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 하나는 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 친화도에 비해 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 면역조절 폴리펩타이드이다. 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 에피토프는 적어도 100μM(예를 들어, 적어도 10μM, 적어도 1μM, 적어도 100nM, 적어도 10nM 또는 적어도 1nM)의 친화도로 T 세포 상의 T-세포 수용체(TCR)에 결합한다. 본 개시내용의 TMMP는 TMMP가 제2 T 세포에 결합하는 친화도보다 적어도 25% 더 높은 친화도로 제1 T 세포에 결합하고, 제1 T 세포는 그의 표면 상에서 적어도 100μM의 친화도로 에피토프에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드 및 TCR을 발현시키고, 그리고 제2 T 세포는 그의 표면 상에서 동족 공동면역조절 폴리펩타이드를 발현시키지만, 그의 표면 상에서 적어도 100μM(예를 들어, 적어도 10μM, 적어도 1μM, 적어도 100nM, 적어도 10nM 또는 적어도 1nM)의 친화도로 에피토프에 결합하는 TCR을 발현시키지 않는다.

[0043] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 에피토프는 약 10^{-4}M 내지 약 5×10^{-4}M, 약 5×10^{-4}M 내지 약 10^{-5}M, 약 10^{-5}M 내지 5×10^{-5}M, 약 5×10^{-5}M 내지 10^{-6}M, 약 10^{-6}M 내지 약 5×10^{-6}M, 약 5×10^{-6}M 내지 약 10^{-7} M, 약 10^{-7}M 내지 약 5×10^{-7}M, 약 5×10^{-7}M 내지 약 10^{-8}M, 또는 약 10^{-8}M 내지 약 10^{-9}M의 친화도로 T 세포 상의 TCR에 결합한다. 발현되는 다른 경로의 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 에피토프는 약 1nM 내지 약 5nM, 약 5nM 내지 약 10nM, 약 10nM 내지 약 50nM, 약 50nM 내지 약 100nM, 약 0.1μM 내지 약 0.5μM, 약 0.5μM 내지 약 1μM, 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 약 75μM 내지 약 100μM의 친화도로 T 세포 상에서 TCR에 결합한다.

[0044] 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드는, 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 친화도보다 적어도 10% 미만, 적어도 15% 미만, 적어도 20% 미만, 적어도 25% 미만, 적어도 30% 미만, 적어도 35% 미만, 적어도 40% 미만, 적어도 45% 미만, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만의 친화도로 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 결합한다.

[0045] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 1nM 내지 100nM, 또는 100nM 내지 100μM인 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도를 가진다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도가 약 1nM 내지 약 5nM, 약 5nM 내지 약 10nM, 약 10nM 내지 약 50nM, 약 50nM 내지 약 100nM이다.

[0046] 면역조절 폴리펩타이드의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 감소된 친화도, 및 TCR에 대한 에피토프의 친화도의 조합은 본 개시내용의 TMMP의 향상된 선택성을 제공한다. 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP는: i) TMMP에 존재하는 에피토프 이외의 에피토프에 특이적인 TCR; 및 ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하

는 공동면역조절 폴리펩타이드를 나타내는 제2 T 세포에 대한 결합에 비해, i) TMMP에 존재하는 에피토프에 특이적인 TCR; 및 ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 공동면역조절 폴리펩타이드를 둘 다 나타내는 제1 T 세포에 선택적으로 결합한다. 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP는 제2 T 세포에 결합하는 친화도보다 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 2배, 적어도 2.5배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 15배, 적어도 20배, 적어도 25배, 적어도 50배, 적어도 100배, 또는 100배 초과인 친화도로 제1 T 세포에 결합한다.

[0047] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는, 이것이 필요한 개체에게 투여될 때, 에피토프-특이적 T 세포 반응과 에피토프 비-특이적 T 세포 반응을 둘 다 유도한다. 다시 말해서, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는, 이것이 필요한 개체에게 투여될 때, i) TMMP에 존재하는 에피토프에 특이적인 TCR; ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 공동면역조절 폴리펩타이드를 둘 다 나타내고; i) TMMP에 존재하는 에피토프 이외의 에피토프에 특이적인 TCR; 및 ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 공동면역조절 폴리펩타이드를 나타내는 제2 T 세포의 활성을 조절함으로써 에피토프 비-특이적 T 세포 반응을 유도하는 제1 T 세포의 활성을 조절함으로써, 에피토프-특이적 T 세포 반응을 유도한다. 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1 또는 적어도 100:1이다. 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 약 2:1 내지 약 5:1, 약 5:1 내지 약 10:1, 약 10:1 내지 약 15:1, 약 15:1 내지 약 20:1, 약 20:1 내지 약 25:1, 약 25:1 내지 약 50:1, 또는 약 50:1 내지 약 100:1, 또는 100 초과:1이다. T 세포의 "활성을 조절하는"은 i) 세포독성(예를 들어, $CD8^+$) T 세포의 활성화; ii) 세포독성(예를 들어, $CD8^+$) T 세포의 세포독성 활성의 유도; iii) 세포독성(예를 들어, $CD8^+$) T 세포에 의한 사이토톡신(예를 들어, 퍼포린; 그랜자임; 그라눌리신)의 생성 및 방출 유도; iv) 자가반응성 T 세포의 활성 저해; 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0048] 면역조절 폴리펩타이드의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 감소된 친화도, 및 TCR에 대한 에피토프의 친화도의 조합은 본 개시내용의 TMMP의 향상된 선택성을 제공한다. 따라서, 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP는: i) TMMP에 존재하는 에피토프 이외의 에피토프에 특이적인 TCR; 및 ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 공동면역조절 폴리펩타이드를 나타내는 제2 T 세포에 결합하는 결합활성에 비해, i) TMMP에 존재하는 에피토프에 특이적인 TCR; 및 ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 공동면역조절 폴리펩타이드를 둘 다 나타내는 제1 T 세포에 대해 더 높은 결합활성으로 결합한다.

[0049] 면역조절 폴리펩타이드와 그의 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드 사이의 결합 친화도는 정제된 면역조절 폴리펩타이드 및 정제된 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드를 이용하는 생물층 간섭계(bio-layer interferometry: BLI)에 의해 결정될 수 있다. TMMP와 그의 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드 사이의 결합 친화도는 정제된 TMMP 및 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드를 이용하는 BLI에 의해 결정될 수 있다. BLI 방법은 당업자에게 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Lad et al. (2015) *J. Biomol. Screen.* 20(4):498-507; 및 Shah and Duncan (2014) *J. Vis. Exp.* 18:e51383] 참조.

[0050] BLI 분석은 다음과 같이, Octet RED 96(Pal FortéBio) 기기 또는 유사한 기기를 이용하여 수행될 수 있다. TMMP(예를 들어, 본 개시내용의 TMMP; 대조군 TMMP(여기서, 대조군 TMMP는 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함함))는 불용성 지지체("바이오센서") 상에 고정된다. 고정된 TMMP는 "표적"이다. 고정화는 불용성 지지체 상에 포획 항체를 고정시킴으로써 달성될 수 있으며, 여기서 포획 항체는 TMMP를 고정시킨다. 예를 들어, 고정화는 불용성 지지체 상에 항-Fc(예를 들어, 항-인간 IgG Fc) 항체를 고정시킴으로써 달성될 수 있으며, 여기서, 고정된 항-Fc 항체는 TMMP에 결합하고 고정된다(여기서, TMMP는 IgFc 폴리펩타이드를 포함한다). 공동-면역조절 폴리펩타이드는 몇몇 상이한 농도로 고정된 TMMP, 및 기록된 기기의 반응에 적용된다. 분석은 25mM HEPES pH 6.8, 5% 폴리(에틸렌 글리콜) 6000, 50mM KCl, 0.1% 소 혈청 알부민 및 0.02% 트윈(Tween) 20 비이온성 세정제를 포함하는 액체 배지에서 수행된다. 고정된 TMMP에 대한 공동-면역조절 폴리펩타이드의 결합은 30℃에서 수행된다. 결합 친화도에 대한 양성 대조군으로서, 항-MHC 클래스 I 단클론성 항체가 사용될 수 있다. 예를 들어, K_D가 7nM인 항-HLA 클래스 I 단클론성 항체 W6/32(American Type Culture Collection No. HB-95; Parham et al. (1979) *J. Immunol.* 123:342)가 사용될 수 있다. 표준 곡선은 항-MHC 클래스 I 단클론성 항체의 연속 희석을 이용하여 생성될 수 있다. 공동-면역조절 폴리펩타이드 또는 항-MHC 클래스 I mAb는 "분석물"이다. BLI는 두 표면으로부터: i) 고정된 폴리펩타이드("표적"); 및 ii) 내부 기준층으로부터 반사된 백색광의 간섭 패턴을 분석한다. 바이오센서 팁에 결합된 분자("분석물"; 예를 들어, 공동-면역조절 폴리펩타이드; 항-HLA 항체) 수의 변화는 간섭 패턴의 이동을 야기하며; 간섭 패턴의 이런 이동은 실시갖으로 측정될 수 있다. 표적/분석물 상호

작용의 친화도를 기재하는 두 역학 용어는 결합 상수(k_a) 및 해리 상수(k_d)이다. 이들 두 용어의 비($k_d/_a$)는 친화도 상수 K_D를 생기게 한다.

[0051] BLI 분석은 다중-웰 플레이트에서 수행된다. 분석을 실행하기 위해, 플레이트 레이아웃을 정하고, 분석 단계를 정하고 나서, Octet 데이터 획득(Octet Data Acquisition) 소프트웨어에서 바이오센서를 부여한다. 바이오센서 조립체는 수화된다. 수화된 바이오센서 조립체 및 분석 플레이트는 Octet 기기 상에서 10분 동안 평형상태가 된다. 일단 데이터가 획득되면, 획득된 데이터는 Octet 데이터 분석 소프트웨어에 부하된다. 데이터는 기준 차감, y-축 정렬, 단계간 보정 및 사비츠기-골레이 필터링(Savitzky-Golay filtering)에 대한 방법을 구체화함으로써 가공 창에서 가공된다. 데이터는 분석을 위해 단계들(결합 및 해리)을 구체화함으로써, 곡선 적합 모델(1:1), 적합화 방법(글로벌(global)) 및 관심 대상의 창(초)을 선택함으로써 분석 창에서 분석된다. 적합도 품질이 평가된다. 각각의 데이터 추적에 대한 K_D 값(분석물 농도)은 3배 범위 내라면 평균화될 수 있다. K_D 오차값은 친화도 상수 값의 10배 내이어야 하고; R^2 값은 0.95 초과이어야 한다. 예를 들어, 문헌[Abdiche et al. (2008) *J. Anal. Biochem.* 377:209] 참조.

[0052] 본 명세서에서 달리 언급되지 않는 한, 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 본 개시내용의 TMMP, 또는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 대조군 TMMP(여기서, TMMP는 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)는 상기 기재한 바와 같이 BLI를 이용하여 결정된다.

[0053] 일부 경우에, i) 대조군 TMMP(여기서, 대조군은 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도 대 ii) 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체를 포함하는 본 개시내용의 TMMP의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도의 비는, BLI에 의해 측정할 때(상기 기재한 바와 같음), 적어도 1.5:1, 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1, 적어도 100:1, 적어도 500:1, 적어도 10^2:1, 적어도 5×10^2:1, 적어도 10^3:1, 적어도 5×10^3:1, 적어도 10^4:1, 적어도 10^5:1, 또는 적어도 10^6:1이다. 일부 경우에, i) 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 대조군 TMMP(대조군은 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)의 결합 친화도 대 ii) 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체를 포함하는 본 개시내용의 TMMP의 결합 친화도의 비는, BLI에 의해 측정할 때, 1.5:1 대 10^6:1, 예를 들어, 1.5:1 대 10:1, 10:1 내지 50:1, 50:1 내지 10^2:1, 10^2:1 대 10^3:1, 10^3:1 대 10^4:1, 10^4:1 내지 10^5:1, 또는 10^5:1 내지 10^6:1의 범위이다.

[0054] 예로서, 대조군 TMMP가 야생형 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 그리고 본 개시내용의 TMMP가 면역조절 폴리펩타이드로서 변이체 IL-2 폴리펩타이드(야생형 IL-2 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 대해 1 내지 10개의 아미노산 치환을 포함)를 포함하는 경우에, i) 대조군 TMMP의 IL-2 수용체(즉, 동족 공동면역조절 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도 대 ii) 본 개시내용의 TMMP의 IL-2 수용체에 대한 결합 친화도의 비는, BLI에 의해 측정하여, 적어도 1.5:1, 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1, 적어도 100:1, 적어도 500:1, 적어도 10^2:1, 적어도 5×10^2:1, 적어도 10^3:1, 적어도 5×10^3:1, 적어도 10^4:1, 적어도 10^5:1 또는 적어도 10^6:1이다. 일부 경우에, 대조군 TMMP가 야생형 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 그리고 본 개시내용의 TMMP가 면역조절 폴리펩타이드로서 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 경우(야생형 IL-2 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 대해 1 내지 10개의 아미노산 치환을 포함함), i) 대조군 TMMP의 IL-2 수용체(즉, 동족 공동면역조절 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도 대 ii) 본 개시내용의 TMMP의 IL-2 수용체에 대한 결합 친화도의 비는, BLI에 의해 측정할 때, 1.5:1 내지 10^6:1, 예를 들어, 1.5:1 내지 10:1, 10:1 내지 50:1, 50:1 내지 10^2:1, 10^2:1 내지 10^3:1, 10^3:1 내지 10^4:1, 10^4:1 내지 10^5:1, 또는 10^5:1 내지 10^6:1의 범위이다.

[0055] 다른 예로서, 대조군 TMMP가 야생형 PD-L1 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 그리고 본 개시내용의 TMMP가 면역조절 폴리펩타이드로서 변이체 PD-L1 폴리펩타이드(야생형 PD-L1 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 대해 1 내지 10개의 아미노산 치환을 포함)를 포함하는 경우에, i) 대조군 TMMP의 PD-L1 수용체(즉, 동족 공동면역조절 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도 대 ii) 본 개시내용의 TMMP의 PD-L1 수용체에 대한 결합 친화도의 비는, BLI에 의해 측정하여, 적어도 1.5:1, 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1, 적어도 100:1, 적어도 500:1, 적어도 10^2:1, 적어도 5×10^2:1, 적어도 10^3:1, 적어도 5×10^3:1, 적

어도 10^4:1, 적어도 10^5:1 또는 적어도 10^6:1이다.

[0056] 다른 예로서, 대조군 TMMP가 야생형 CD80 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 그리고 본 개시내용의 TMMP가 면역조절 폴리펩타이드로서 변이체 CD80 폴리펩타이드(야생형 CD80 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 대해 1 내지 10개의 아미노산 치환을 포함)를 포함하는 경우에, i) 대조군 TMMP의 CTLA4 수용체(즉, 동족 공동면역조절 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도 대 ii) 본 개시내용의 TMMP의 CTLA4 수용체에 대한 결합 친화도의 비는, BLI에 의해 측정하여, 적어도 1.5:1, 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1, 적어도 100:1, 적어도 500:1, 적어도 10^2:1, 적어도 5×10^2:1, 적어도 10^3:1, 적어도 5×10^3:1, 적어도 10^4:1, 적어도 10^5:1 또는 적어도 10^6:1이다.

[0057] 다른 예로서, 대조군 TMMP가 야생형 CD80 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 그리고 본 개시내용의 TMMP가 면역조절 폴리펩타이드로서 변이체 CD80 폴리펩타이드(야생형 CD80 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 대해 1 내지 10개의 아미노산 치환을 포함)를 포함하는 경우에, i) 대조군 TMMP의 CD28 수용체(즉, 동족 공동면역조절 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도 대 ii) 본 개시내용의 TMMP의 CD28 수용체에 대한 결합 친화도의 비는, BLI에 의해 측정하여, 적어도 1.5:1, 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1, 적어도 100:1, 적어도 500:1, 적어도 10^2:1, 적어도 5×10^2:1, 적어도 10^3:1, 적어도 5×10^3:1, 적어도 10^4:1, 적어도 10^5:1 또는 적어도 10^6:1이다.

[0058] 다른 예로서, 대조군 TMMP가 야생형 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 그리고 본 개시내용의 TMMP가 면역조절 폴리펩타이드로서 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드(야생형 4-1BBL 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 대해 1 내지 10개의 아미노산 치환을 포함)를 포함하는 경우에, i) 대조군 TMMP의 4-1BB 수용체(즉, 동족 공동면역조절 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도 대 ii) 본 개시내용의 TMMP의 4-1BB 수용체에 대한 결합 친화도의 비는, BLI에 의해 측정하여, 적어도 1.5:1, 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1, 적어도 100:1, 적어도 500:1, 적어도 10^2:1, 적어도 5×10^2:1, 적어도 10^3:1, 적어도 5×10^3:1, 적어도 10^4:1, 적어도 10^5:1 또는 적어도 10^6:1이다.

[0059] 다른 예로서, 대조군 TMMP가 야생형 CD86 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 그리고 본 개시내용의 TMMP가 면역조절 폴리펩타이드로서 변이체 CD86 폴리펩타이드(야생형 CD86 폴리펩타이드의 아미노산 서열에 대해 1 내지 10개의 아미노산 치환을 포함)를 포함하는 경우에, i) 대조군 TMMP의 CD28 수용체(즉, 동족 공동면역조절 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도 대 ii) 본 개시내용의 TMMP의 CD28 수용체에 대한 결합 친화도의 비는, BLI에 의해 측정하여, 적어도 1.5:1, 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1, 적어도 100:1, 적어도 500:1, 적어도 10^2:1, 적어도 5×10^2:1, 적어도 10^3:1, 적어도 5×10^3:1, 적어도 10^4:1, 적어도 10^5:1 또는 적어도 10^6:1이다.

[0060] 본 개시내용의 TMMP의 표적 T 세포에 대한 결합 친화도는 다음의 방시으로 측정될 수 있다: A) 본 개시내용의 TMMP를 그의 표면 상에서: i) 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) 에피토프에 결합하는 T-세포 수용체를 발현시키는 표적 T-세포와 접촉시키는 단계(여기서, TMMP가 표적 T-세포에 결합하도록 TMMP는 에피토프 태그를 포함함); B) 표적 T-세포-결합 TMMP를 에피토프 태그에 결합하는 형광 표지된 결합제(예를 들어, 형광 표지된 항체)와 접촉시켜, TMMP/표적 T-세포/결합제 복합체를 생성하는 단계; C) 유세포분석을 이용하여 TMMP/표적 T-세포/결합제 복합체의 평균 형광 강도(MFI)를 측정하는 단계. 에피토프 태그는, 예를 들어, FLAG 태그, 혈구응집소 태그, c-myc 태그, 폴리(히스티딘) 태그 등일 수 있다. TMMP 라이브러리 구성원의 다양한 농도에 걸쳐 측정된 MFI는 친화도의 측정을 제공한다. TMMP 라이브러리 구성원의 다양한 농도에 걸쳐 측정된 MFI는 TMMP의 절반 최대 유효 농도(EC_{50})를 제공한다. 일부 경우에, 표적 T 세포에 대한 본 개시내용의 TMMP의 EC_{50}는 nM 범위이며; 대조군 T 세포(대조군 T 세포는 그의 표면 상에서: i) 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) TMMP에 존재하는 에피토프에 결합하지 않는 T-세포 수용체를 발현시킴)에 대한 TMMP의 EC_{50}는 μM 범위이다. 일부 경우에, 대조군 T 세포에 대한 본 개시내용의 TMMP의 EC_{50} 대 표적 T 세포에 대한 TMMP의 EC_{50}의 비는 적어도 1.5:1, 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1, 적어도 100:1, 적어도 500:1, 적어도 10^2:1, 적어도 5×10^2:1, 적어도 10^3:1, 적어도 5×10^3:1, 적어도 10^4:1, 적어도 10^5:1, 또는 적어도 10^6:1이

다. 대조군 T 세포에 대한 본 개시내용의 TMMP의 EC_{50} 대 표적 T 세포에 대한 TMMP의 EC_{50}의 비는 TMMP의 선택성의 표현이다.

[0061] 일부 경우에, 앞서 언급한 단락에 기재된 바와 같이 측정할 때, 본 개시내용의 TMMP는 i) 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) TMMP 라이브러리 구성원에 존재하는 에피토프 이외의 에피토프에 결합하는 T-세포 수용체를 포함하는 대조군 T 세포에 대한 TMMP 라이브러리 구성원의 결합에 비해, 표적 T-세포에 대한 선택적 결합을 나타낸다.

[0062] **이량체화된 TMMP**

[0063] 본 개시내용의 TMMP는 이량체화될 수 있으며; 즉, 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP의 이량체를 포함하는 다량체 폴리펩타이드를 제공한다. 따라서, 본 개시내용은: A) a) i) 펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 주조직 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) i) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 이형이량체로서, 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 상기 제1 이형이량체; 및 B) a) i) 펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) i) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하되, 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 상기 제2 이형이량체를 포함하는, TMMP를 제공하되, 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체는 서로 공유적으로 연결된다. 일부 경우에, 2개의 TMMP는 아미노산 서열에서 서로에 대해 동일하다. 일부 경우에, 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체는 제1 이형이량체의 제2 폴리펩타이드의 C-말단 영역 및 제2 이형이량체의 제2 폴리펩타이드의 C-말단 영역을 통해 서로에 대해 공유적으로 연결된다. 일부 경우에, 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체는 제1 이형이량체의 제2 폴리펩타이드의 C-말단 아미노산 및 제2 이형이량체의 제2 폴리펩타이드의 C-말단의 영역을 통해 서로에 대해 공유적으로 연결되고; 예를 들어, 일부 경우에, 제1 이형이량체의 제2 폴리펩타이드의 C-말단의 아미노산 및 제2 이형이량체의 제2 폴리펩타이드의 C-말단의 영역은 서로에 대해 직접적으로 또는 링커를 통해 연결된다. 링커는 펩타이드 링커일 수 있다. 펩타이드 링커는 길이가 1개의 아미노산 내지 200개의 아미노산(예를 들어, 1개의 아미노산(aa) 내지 5 aa, 5 aa 내지 10 aa, 10 aa 내지 25 aa, 25 aa 내지 50 aa, 50 aa 내지 100 aa, 100 aa 내지 150 aa, 또는 150 aa 내지 200 aa)일 수 있다. 일부 경우에, 제1 이형이량체의 펩타이드 에피토프 및 제2 이형이량체의 펩타이드 에피토프는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체의 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I β2-마이크로글로불린이고, 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체의 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄이다. 일부 경우에, 제1 이형이량체의 면역조절 폴리펩타이드 및 제2 이형이량체의 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제1 이형이량체의 면역조절 폴리펩타이드 및 제2 이형이량체의 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 비해 1 내지 10개의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드이고, 1 내지 10개의 아미노산 치환은 변이체 면역조절 폴리펩타이드의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 감소된 결합 친화도를 초래한다. 일부 경우에, 제1 이형이량체의 면역조절 폴리펩타이드와 제2 이형이량체의 면역조절 폴리펩타이드는 각각 독립적으로 IL-2, 4-1BBL, PD-L1, CD80, CD86, ICOS-L, OX-40L, FasL, JAG1(CD339), TGFβ, CD70 및 ICAM으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 적합한 MHC 폴리펩타이드, 면역조절 폴리펩타이드 및 펩타이드 에피토프의 예는 이하에 기재된다.

[0064] **MHC 폴리펩타이드**

[0065] 상기 언급한 바와 같이, 본 개시내용의 TMMP는 MHC 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 용어 "주조직 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드"는 인간 MHC(또한 인간 백혈구 항원(HLA)으로 지칭됨) 폴리펩타이드, 설치류(예를 들어, 마우스, 래트 등) MHC 폴리펩타이드 및 다른 포유류 종(예를 들어, 토끼목, 비인간 영장류, 갯과, 고양잇과, 유제류(예를 들어, 말, 소, 양, 염소 등)의 MHC 폴리펩타이드 등을 포함하는, 다양한 종의 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 것을 의미한다. 용어 "MHC 폴리펩타이드"는 클래스 I MHC 폴리펩타이드(예를 들어, β-2마이크로글로불린 및 MHC 클래스 I 중쇄)를 포함하는 것을 의미한다.

[0066] 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I β2M(β2M) 폴리펩타이드이고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄(H 쇄)("MHC-H"))이다. 다른 예에서, 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드이고 그리고 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 β2M 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, β2M과 MHC-H 쇄는 둘 다 인간 유래이고; 즉, MHC-H 쇄는 HLA 중쇄, 또는 이의 변이체이다. 달리 명확하게 언급되지 않는 한, 본 개시내용의 TMMP는 MHC 클래스 I 중쇄의 막 고정 도메인(막관통 영역), 또는 얻어진 TMMP를 이것이 발현되는 세포 세포(예를 들어, 진핵 세포, 예컨대 포유류 세포)에 고정시키는 데 충분한 MHC 클래스 I 중쇄의 부분을 포함하지 않는다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 MHC 클래스 I 중쇄는 신호 펩타이드, 막관통 도메인, 또는 천

연 MHC 클래스 I 중쇄와 결합된 세포내 도메인(세포질 꼬리)를 포함하지 않는다. 따라서, 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 MHC 클래스 I 중쇄는 MHC 클래스 I 중쇄의 α1, α2 및 α3 도메인만을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 MHC 클래스 I 중쇄는 약 270 아미노산(aa) 내지 약 290 aa의 길이를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 MHC 클래스 I 중쇄는 270 aa, 271 aa, 272 aa, 273 aa, 274 aa, 275 aa, 276 aa, 277 aa, 278 aa, 279 aa, 280 aa, 281 aa, 282 aa, 283 aa, 284 aa, 285 aa, 286 aa, 287 aa, 288 aa, 289 aa 또는 290 aa의 길이를 가진다.

[0067] 일부 경우에, TMMP의 MHC 폴리펩타이드는 인간 MHC 폴리펩타이드이며, 여기서 인간 MHC 폴리펩타이드는 또한 "인간 백혈구 항원"("HLA") 폴리펩타이드로서 지칭된다. 일부 경우에, TMMP의 MHC 폴리펩타이드는 클래스 I HLA 폴리펩타이드, 예를 들어, β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드, 또는 클래스 I HLA 중쇄 폴리펩타이드이다. 클래스 I HLA 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드, HLA-B 중쇄 폴리펩타이드, HLA-C 중쇄 폴리펩타이드, HLA-E 중쇄 폴리펩타이드, HLA-F 중쇄 폴리펩타이드, 및 HLA-G 중쇄 폴리펩타이드를 포함한다.

[0068] MHC 클래스 I 중쇄

[0069] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 **도 7 내지 도 13**에 도시된 임의의 인간 HLA 중쇄 폴리펩타이드의 아미노산 서열의 모두 또는 일부(예를 들어, 50, 75, 100, 150, 200 또는 250개의 인접한 아미노산)에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄는 270 aa, 271 aa, 272 aa, 273 aa, 274 aa, 275 aa, 276 aa, 277 aa, 278 aa, 279 aa, 280 aa, 281 aa, 282 aa, 283 aa, 284 aa, 285 aa, 286 aa, 287 aa, 288 aa, 289 aa 또는 290 aa의 길이를 가진다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 **도 7 내지 도 13**에 도시된 아미노산 서열 중 어느 하나의 (중쇄 공통 서열에서 가변적인 것으로 표시되는 해당 위치에 추가로) 1 내지 30, 1 내지 5, 5 내지 10, 10 내지 15, 15 내지 20, 20 내지 25 또는 25 내지 30개의 아미노산 삽입, 결실 및/또는 치환을 포함한다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄는 막관통 또는 세포질 도메인을 포함하지 않는다. 예로서, 본 개시내용의 TMMP의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 **도 7A, 도 7B** 및 **도 7C** 중 어느 하나에 도시된 인간 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드의 아미노산 25 내지 300(리더, 막관통 및 세포질 서열 모두 또는 실질적으로 모두를 결여함) 또는 아미노산 25 내지 365(리더를 결여함)에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0070] 도 7A, 도 7B 및 도 7C는 인간 백혈구 항원(HLA) 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공한다. 신호 서열인 아미노산 1 내지 24는 볼드체이며, 밑줄표시된다. 도 7A 엔트리: 3A.1는 HLA-A 중쇄(HLA-A*01:01:01:01 또는 A*0101)(NCBI 수탁번호 NP_001229687.1), 서열번호 23이고; 엔트리 3A.2는 HLA-A*1101 서열번호 24로부터 유래되고; 엔트리 3A.3은 HLA-A*2402 서열번호 25로부터 유래되며, 엔트리 3A.4는 HLA-A*3303 서열번호 26으로부터 유래된다. 도 7B는 서열 HLA-B*07:02:01(HLA-B*0702) NCBI 젠뱅크 수탁번호 NP_005505.2를 제공한다(또한 젠뱅크 수탁번호 AUV50118.1 참조). 도 7C는 서열 HLA- C*0701(젠뱅크 수탁번호 NP_001229971.1)(HLA-C*07:01:01:01 또는 HLA-Cw*070101, HLA-Cw*07 젠뱅크 수탁번호 CAO78194.1 참조)을 제공한다.

[0071] **도 8**은 리더 서열 또는 막관통 도메인 또는 세포내 도메인이 없는 11개의 성숙 MHC 클래스 I 중쇄 아미노산 서열의 배열을 제공한다. 정렬된 서열은 인간 HLA-A, HLA-B 및 HLA-C, 마우스 H2K 단백질 서열, HLA-A의 3종의 변이체(변이체 1, 변이체 2C, 및 변이체 2CP), 및 3종의 인간 HLA-A 변이체(HLA-A*1101; HLA-A*2402; 및 HLA-A*3303)이다. 정렬에 위치(성숙 단백질의 84 및 139)가 표시되며, 시스테인 잔기는 MHC H 쇄 - β2M 복합체를 안정화시키는 이황화결합의 형성을 위해 (예를 들어, 치환에 의해) 도입될 수 있다. 또한 정렬에서 β2M과 (예를 들어, aa 12에서) 쇄간 이황화결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기에 의해 치환될 수 있는 (성숙 폴리펩타이드의) 236번 위치에 나타난다. 화살표는 해당 위치 각각의 위에 나타내며, 잔기는 볼드체이다. 정렬에 나타낸 일곱 번째 HLA-A 서열(변이체 2c)은 84, 139 및 236번 위치에서 C 잔기로 치환된 변이체 2의 서열을 나타낸다. 잔기 84, 139 및 236에 측접하는 박스는 (i) 임의의 천연 유래 아미노산 또는 (ii) 프롤린 또는 글리신을 제외한 임의의 천연 유래 아미노산으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 아미노산으로 대체될 수 있는 aac1("아미노산 클러스터 1"에 대해, aac2("아미노산 클러스터 2"), aac3("아미노산 클러스터 3"), aac4("아미노산 클러스터 4"), aac5("아미노산 클러스터 5"), 및 aac6("아미노산 클러스터 6")로 나타내는 5개 잔기의 해당되는 6개 세트의 측면 중 하나에 대해 5개의 아미노산 그룹을 나타낸다.

[0072] **도 8**에 관해, 일부 경우에: i) aac1(아미노산 클러스터 1)은 아미노산 서열 GTLRG(서열번호 287) 또는 결실되거

나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는(예를 들어, L은 I, V, A 또는 F로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있고; ii) aac2(아미노산 클러스터 2)는 아미노산 서열 YNQSE(서열번호 288) 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는(예를 들어, N은 Q로 대체되고, Q는 N으로 대체되며, 그리고/또는 E는 D로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있으며; iii) aac3(아미노산 클러스터 3)은 아미노산 서열 TAADM(서열번호 289) 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는 (예를 들어, T는 S로 대체되고, A는 G로 대체되며, D는 E로 대체되고, 그리고/또는 M은 L, V 또는 I로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있고; iv) aac4(아미노산 클러스터 4)는 아미노산 서열 AQTTK(서열번호 290) 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는(예를 들어, A는 G로 대체되고, Q는 N으로 대체되거나, 또는 T는 S로 대체되고, 그리고/또는 K는 R 또는 Q로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있고; v) aac5(아미노산 클러스터 5)는 아미노산 서열 VETRP(서열번호 291) 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는(예를 들어, V는 I 또는 L로 대체되고, E는 D로 대체되며, T는 S로 대체되고, 그리고/또는 R은 K로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있고; 그리고/또는 vi) aac6(아미노산 클러스터 6)은 아미노산 서열 GDGTF(서열번호 292) 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는 (예를 들어, D는 E로 대체되거나, T는 S로 대체되거나, 또는 F는 L, W 또는 Y로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있다.

[0073] **도 9 내지 도 11**은 (리더 서열 또는 막관통 도메인 또는 세포내 도메인 없이) 성숙 HLA 클래스 I 중쇄 아미노산 서열의 정렬을 제공한다. **도 9a**에서 정렬된 아미노산 서열은 다음의 대립유전자의 HLA-A 클래스 I 중쇄이다: A*0101, A*0201, A*0301, A*1101, A*2301, A*2402, A*2407, A*3303 및 A*3401. **도 10a**에서 정렬된 아미노산 서열은 다음의 대립유전자의 HLA-B 클래스 I 중쇄이다: B*0702, B*0801, B*1502, B*3802, B*4001, B*4601 및 B*5301. **도 11a**에서 정렬된 아미노산 서열은 다음의 대립유전자의 HLA-C 클래스 I 중쇄이다: C*0102, C*0303, C*0304, C*0401, C*0602, C*0701, C*0801 및 C*1502. 정렬에 위치(성숙 단백질의 84 및 139)가 표시되며, 시스테인 잔기는 HLA H 쇄 - β2M 복합체를 안정화시키는 이황화결합의 형성을 위해 (예를 들어, 치환에 의해) 도입될 수 있다. 또한 정렬에서 β2M과 (예를 들어, aa 12에서) 쇄간 이황화결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기에 의해 치환될 수 있는 (성숙 폴리펩타이드의) 236번 위치에 나타난다. 잔기 84, 139 및 236에 측접하는 박스는 (i) 임의의 천연 유래 아미노산 또는 (ii) 프롤린 또는 글리신을 제외한 임의의 천연 유래 아미노산으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 아미노산으로 대체될 수 있는 aac1("아미노산 클러스터 1"에 대해, aac2("아미노산 클러스터 2"), aac3("아미노산 클러스터 3"), aac4("아미노산 클러스터 4"), aac5("아미노산 클러스터 5"), 및 aac6("아미노산 클러스터 6")로 나타내는 5개 잔기의 해당되는 6개 세트의 측면 중 하나에 대해 5개의 아미노산 그룹을 나타낸다.

[0074] **도 9a, 도 10a 및 도 11a**는 각각 성숙 HLA-A, -B 및 -C 클래스 I 중쇄의 아미노산 서열의 정렬을 제공한다. 서열은 (리더 서열 또는 막관통 도메인 또는 세포내 도메인 없이) 성숙 단백질의 세포외 부분에 대해 제공된다. **도 8**에 기재하는 바와 같이, (i) 임의의 천연 유래 아미노산 또는 (ii) 프롤린 또는 글리신을 제외한 임의의 천연 유래 아미노산으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 아미노산으로 대체될 수 있는 aa 잔기 84, 139 및 236의 위치 및 이들의 측접하는 잔기(aac1 내지 aac6)를 또한 나타낸다. **도 9b, 도 10b 및 도 11b**는 각각 도 9a, 도 10a 및 도 11a에 제공된 HLA-A, -B 및 -C 서열에 대한 공통 아미노산 서열을 제공한다. 공통 서열은 순차적으로 넘버링된 "X" 잔기 및 이중 밑줄표시된 아미노산 84, 139 및 236의 위치로서 가변 아미노산 위치를 나타낸다.

[0075] **도 9a**에 관해, 일부 경우에: i) aac1(아미노산 클러스터 1)은 아미노산 서열 GTLRG(서열번호 287) 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는(예를 들어, L은 I, V, A 또는 F로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있고; ii) aac2(아미노산 클러스터 2)는 아미노산 서열 YNQSE(서열번호 288) 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는(예를 들어, N은 Q로 대체되고, Q는 N으로 대체되며, 그리고/또는 E는 D로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있으며; iii) aac3(아미노산 클러스터 3)은 아미노산 서열 TAADM(서열번호 289) 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는 (예를 들어, T는 S로 대체되고, A는 G로 대체되며, D는 E로 대체되고, 그리고/또는 M은 L, V 또는 I로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있고; iv) aac4(아미노산 클러스터 4)는 아미노산 서열 AQTTK(서열번호 290) 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는(예를 들어, A는 G로 대체되고, Q는 N으로 대체되거나, 또는 T는 S로 대체되고, 그리고 또는 K는 R 또는 Q로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있고; v) aac5(아미노산 클러스터 5)는 아미노산 서열 VETRP(서열번호 291) 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는(예를 들어, V는 I 또는 L로 대체되고, E는 D로 대체되며, T는 S로 대체되고, 그리고/또는 R은 K로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있고; 그리고/또는 vi) aac6(아미노산 클러스터 6)은

아미노산 서열 GDGTF(서열번호 292) 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는 (예를 들어, D는 E로 대체되거나, T는 S로 대체되거나, 또는 F는 L, W 또는 Y로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있다.

[0076] **도 10a**에 관해, 일부 경우에: i) aac1(아미노산 클러스터 1)는 아미노산 서열 RNLRG(서열번호 293)이거나 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는(예를 들어, N은 T 또는 I로 대체되고; 그리고/또는 L은 A로 대체되고; 그리고/또는 제2 R은 L로 대체되고; 그리고/또는 G는 R로 대체되고) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있고; ii) aac2(아미노산 클러스터 2)는 아미노산 서열 YNQSE(서열번호 288)이거나 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환된(예를 들어, N이 Q로 대체되고/되거나, Q가 N으로 대체되고/되거나 E가 D로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있고; iii) aac3(아미노산 클러스터 3)은 아미노산 서열 TAADT(서열번호 294)이거나 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는(예를 들어, 제1 T는 S로 대체되고; 그리고/또는 A는 G로 대체되고; 그리고/또는 D는 E로 대체되고; 그리고/또는 제2 T는 S로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있고; iv) aac4(아미노산 클러스터 4)는 아미노산 서열 AQITQ(서열번호 295)이거나 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는(예를 들어, A는 G로 대체되고; 그리고/또는 제1 Q는 N으로 대체되며; 그리고/또는 I는 L 또는 V로 대체되고; 그리고/또는 T는 S로 대체되고; 그리고/또는 제2 Q는 N으로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있고; v) aac5(아미노산 클러스터 5)는 아미노산 서열 VETRP(서열번호 291)이거나 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산(예를 들어, V는 I 또는 L로 대체되고, E는 D로 대체되며, T는 S로 대체되고/되거나 R은 K 또는 H로 대체됨)으로 치환된 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있고; 그리고/또는 vi) aac6(아미노산 클러스터 6) 아미노산 서열 GDRTF(서열번호 296)이거나 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는(예를 들어, D는 E로 대체되고; 그리고/또는 T는 S로 대체되고; 그리고/또는 R은 K 또는 H로 대체되며; 그리고/또는 F는 L, W 또는 Y로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있다.

[0077] **도 11a**에 관해, 일부 경우에: i) aac1(아미노산 클러스터 1)는 아미노산 서열 RNLRG(서열번호 293)이거나 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는(예를 들어, N은 K로 대체되고; 그리고/또는 L은 A 또는 I로 대체되고; 그리고/또는 제2 R은 H로 대체되고; 그리고/또는 G는 T 또는 S로 대체되고) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있고; ii) aac2(아미노산 클러스터 2)는 아미노산 서열 YNQSE(서열번호 288)이거나 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환된(예를 들어, N이 Q로 대체되고/되거나, Q가 N으로 대체되고/되거나 E가 D로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있고; iii) aac3(아미노산 클러스터 3)은 아미노산 서열 TAADT(서열번호 294)이거나 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는(예를 들어, 제1 T는 S로 대체되고; 그리고/또는 A는 G로 대체되고; 그리고/또는 D는 E로 대체되고; 그리고/또는 제2 T는 S로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있고; iv) aac4(아미노산 클러스터 4)는 아미노산 서열 AQITQ(서열번호 295)이거나 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는(예를 들어, A는 G로 대체되고; 그리고/또는 제1 Q는 N으로 대체되며; 그리고/또는 I는 L로 대체되고; 그리고/또는 제2 Q는 N 또는 K로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있고; v) aac5(아미노산 클러스터 5)는 아미노산 서열 VETRP(서열번호 291)이거나 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산(예를 들어, V는 I 또는 L로 대체되고, E는 D로 대체되며, T는 S로 대체되고/되거나 R은 K로 대체됨)으로 치환된 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있고; 그리고/또는 vi) aac6(아미노산 클러스터 6) 아미노산 서열 GDGTF(서열번호 292)이거나 또는 결실되거나 또는 다른 천연 유래 아미노산으로 치환되는(예를 들어, D는 E로 대체되고; 그리고/또는 T는 S로 대체되고; 그리고/또는 F는 L, W 또는 Y로 대체됨) 1 또는 2개의 아미노산을 갖는 서열일 수 있다.

[0078] ***HLA-A***

[0079] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TMMP 내로 HLA-A 중쇄 펩타이드 서열, 또는 이의 일부는 대립유전자: A*0101, A*0201, A*0301, A*1101, A*2301, A*2402, A*2407, A*3303 및 A*3401를 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 이들은 **도 9a**에서 리더, 막관통 및 세포질 서열의 모두 또는 실질적으로 모두 없이 정렬된다. 임의의 해당 대립유전자는 84번 위치에서 타이로신의 알라닌으로의 치환(Y84A); 84번 위치에서 타이로신의 시스테인으로의 치환(Y84C); 139번 위치에서 알라닌의 시스테인으로의 치환(A139C); 그리고 236번 위치에서 알라닌의 시스테인으로 치환(A236C)으로부터 선택된 84, 139 및/또는 236번 위치 중 하나 이상에서 돌연변이(**도 9a**에 나타낸 바와 같음)를 포함할 수 있다. 추가로, 해당 HLA-A 대립유전자의 서열의 모두 또는 일부(예를 들어, 50, 75, 100, 150, 200 또는 250개의 인접한 아미노산)에 대해 적어도 75%(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%) 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 HLA-A 서열이 또한 사용될 수 있다(예를 들어, 이는 1 내지 25, 1 내지 5, 5 내지 10,

10 내지 15, 15 내지 20, 20 내지 25 또는 25 내지 30개의 아미노산 삽입, 결실 및/또는 치환을 포함할 수 있다).

[0080] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 다음의 HLA-A 공통 아미노산 서열을 포함하는 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드를 포함한다:

GSHSMRYF**X1**TSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQ**X2**MEPRAPWIE
QEGPEYWD**X3X4**T**X5X6X7**KA**X8**SQ**X9X10**R**X11X12**L**X13X14X15X16X17Y**YNQSE**X18**GSHT**X1**
9Q**X20**M**X21**GCDVG**X22**D**X23**RFLRGY**X24**Q**X25**AYDGKDYIAL**X26**EDLRSWTAADM**A**AQ**X27**T
X287X29KWE**X30X31X32**EAEQ**X33**R**X34**YL**X35**G**X36**CV**X37X38**LRRYLENGKETLQRTD**X39**PK
THMTHH**X40X41**SDHEATLRCWAL**X42**FYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP**A**GDGTFQK
WA**X43**VVVPSG**X44**EQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE**X45** (서열번호 29)

[0081] , 여기서 X1은 F, Y, S 또는 T이고; X2는 K 또는 R; X3은 Q, G, E, 또는 R; X4는 N 또는 E이고; X5는 R 또는 G이며; X6은 N 또는 K이고; X7은 M 또는 V이며; X8은 H 또는 Q이고; X9는 T 또는 I이며; X10은 D 또는 H이고; X11은 A, V 또는 E이며; X12는 N 또는 D이고; X13은 G 또는 R이며; X14는 T 또는 I이고; X15는 L 또는 A이며; X16은 R 또는 L이고; X17은 G 또는 R이며; X18은 A 또는 D이고; X19는 I, L 또는 V이며; X20은 I, R 또는 M이고; X21은 F 또는 Y이며; X22는 S 또는 P이고; X23은 W 또는 G이며; X24는 R, H 또는 Q이고; X25는 D 또는 Y이며; X26은 N 또는 K이고; X27은 T 또는 I이며; X28은 K 또는 Q이고; X29는 R 또는 H이며; X30은 A 또는 T이고; X31은 A 또는 V이며; X32는 H 또는 R이고; X33은 R, L, Q 또는 W이며; X34는 V 또는 A이고; X35는 D 또는 E이며; X36은 R 또는 T이고; X37은 D 또는 E이며; X38은 W 또는 G이고; X39는 P 또는 A이며; X40은 P 또는 A이고; X41은 V 또는 I이며; X42는 S 또는 G이고; X43은 A 또는 S이며; X44는 Q 또는 E이고; 그리고 X45는 P 또는 L이다.

[0082] 일례에서, TMMP의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-A 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGET
RKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIA
LKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPK
THMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVV
VPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (서열번호 297).

[0083]

[0084] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 포함하기에 적합한 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGET
RKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIA
LKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPK
THMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVV
VPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (서열번호 297).

[0085] 이 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드는 "HLA-A*0201" 또는 단순히 "HLA-A02"로도 지칭된다. 일부 경우에, C-말단의 Pro는 본 개시내용의 TMMP에 포함되지 않는다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 포함하기에 적합한 HLA-A02 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGET
RKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIA
LKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPK
THMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVV
VPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 449).

[0086]

[0087] *HLA-A (Y84A;A236C)*

[0088] 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 Y84A 및 A236C 치환을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-A 중쇄(Y84A; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도

80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0089] GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGET
RKVKAHSQTHRVDLGTLRG**A**YNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIA
LKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPK
THMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP**C**GDGTFQKWAAVV
VPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (서열번호 298), 여기서 아미노산 84는 Ala이고, 아미노산 236은 Cys이다. 일부 경우에, Cys-236은 R12C 치환을 포함하는 변이체 β2M 폴리펩타이드의 Cys-12와 쇄간 이황화결합을 형성한다.

[0090] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 포함하기에 적합한 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함하는 HLA-A02(Y84A; A236C) 폴리펩타이드이다:

[0091] GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGET
RKVKAHSQTHRVDLGTLRG**A**YNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIA
LKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPK
THMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP**C**GDGTFQKWAAVV
VPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (서열번호 298).

[0092] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 포함하기에 적합한 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함하는 HLA-A02(Y84A; A236C) 폴리펩타이드이다:

[0093] GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGET
RKVKAHSQTHRVDLGTLRG**A**YNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIA
LKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPK
THMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP**C**GDGTFQKWAAVV
VPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 450).

[0094] *HLA-A(Y84C; A139C)*

[0095] 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 및 A139C 치환을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-A 중쇄(Y84C; A139C) 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0096] GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGET
RKVKAHSQTHRVDLGTLRG**C**YNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIA
LKEDLRSWTAADM**C**AQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPK
THMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVV
VPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (서열번호 299), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 139는 Cys이다. 일부 경우에, Cys-84는 Cys-139와 쇄내 이황화결합을 형성한다.

[0097] *HLA-A11(HLA-A*1101)*

[0098] 하나의 비제한적 예로서, TMMP의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-A11 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

[0099] GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDQE
TRNVKAQSQTDRVDLGTLRGYYNQSEDGSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYDGKDYIA
LNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQQRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDPPKT
HMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVV
PSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 300). 이러한 MHC 클래스 I 중쇄는 아시아 혈통의 개체의 집단을 포함하는 아시아 집단에서 현저할 수 있다.

[0100] *HLA-A11(Y84A;A236C)*

[0101] 하나의 비제한적 예로서, 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 Y84A 및 A236C 치환을 포함하는 HLA-A11 대립유전자이다. 예를 들어, 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-A A11 중쇄 (Y84A; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDQE
TRNVKAQSQTDRVDLGTLRG**A**YNQSEDGSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYDGKDYIA
LNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQQRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDPPKT
HMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP**C**GDGTFQKWAAVVV
PSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 301),

[0102] 여기서 아미노산 84는 Ala이고, 아미노산 236은 Cys이다. 일부 경우에, Cys-236은 R12C 치환을 포함하는 변이체 β2M 폴리펩타이드의 Cys-12와 쇄간 이황화결합을 형성한다.

[0103] *HLA-A24(HLA-A*2402)*

[0104] 하나의 비제한적 예로서, 본 개시내용의 TMMP의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-A24 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEET
GKVKAHSQTDRENLRIALRYYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQYAYDGKDYIAL
KEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKT
HMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVV
PSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEPSSQPTVPIVGIIAGLVLLGAVITGAVVAAVMWRRNSS
DRKGGSYSQAASSDSAQGSDVSLTACKV (서열번호 302).

[0105] 이러한 MHC 클래스 I 중쇄는 아시아 혈통의 개체의 집단을 포함하는 아시아 집단에서 현저할 수 있다. 일부 경우에, 아미노산 84는 Ala이다. 일부 경우에, 아미노산 84는 Cys이다. 일부 경우에, 아미노산 236은 Cys이다. 일부 경우에, 아미노산 84는 Ala이고, 아미노산 236은 Cys이다. 일부 경우에, 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0106] *HLA-A33(HLA-A*3303)*

[0107] 하나의 비제한적 예로서, 본 개시내용의 TMMP의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-A33 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDRN
TRNVKAHSQIDRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTIQMMYGCDVGSDGRFLRGYQQDAYDGKDYIA
LNEDLRSWTAADMAAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDPPKT
HMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWASVVV
PSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEPSSQPTIPIVGIIAGLVLFGAVFAGAVVAAVRWRRKSSD
RKGGSYSQAASSDSAQGSDMSLTACKV (서열번호 303).

[0108] 이러한 MHC 클래스 I 중쇄는 아시아 혈통의 개체의 집단을 포함하는 아시아 집단에서 현저할 수 있다. 일부 경우에, 아미노산 84는 Ala이다. 일부 경우에, 아미노산 84는 Cys이다. 일부 경우에, 아미노산 236은 Cys이다. 일부 경우에, 아미노산 84는 Ala이고, 아미노산 236은 Cys이다. 일부 경우에, 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0109] *HLA-B*

[0110] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 HLA-B 중쇄 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TMMP에 혼입될 수 있는 HLA-B 중쇄 펩타이드 서열, 또는 이의 일부는 다음의 대립유전자: B*0702, B*0801, B*1502, B*3802, B*4001, B*4601 및 B*5301를 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 이들은 **도 10a**에서 리더, 막관통 및 세포질 서열의 모두 또는 실질적으로 모두 없이 정렬된다. 임의의 해당 대립유전자는 84번 위치에서 타이로신의 알라닌으로의 치환(Y84A); 84번 위치에서 타이로신의 시스테인으로의 치환(Y84C); 139번 위치에서 알라닌의 시스테인으로의 치환(A139C); 그리고 236번 위치에서 알라닌의 시스테인으로 치환(A236C)으로부터 선택된 84, 139 및/또

는 236번 위치 중 하나 이상에서 돌연변이(**도 10a**에 나타낸 바와 같음)를 포함할 수 있다. 추가로, 해당 HLA-B 대립유전자의 서열의 모두 또는 일부(예를 들어, 50, 75, 100, 150, 200 또는 250개의 인접한 아미노산)에 대해 적어도 75%(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%) 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HLA-B 폴리펩타이드가 또한 사용될 수 있다(예를 들어, 이는 1 내지 25, 1 내지 5, 5 내지 10, 10 내지 15, 15 내지 20, 20 내지 25 또는 25 내지 30개의 아미노산 삽입, 결실 및/또는 치환을 포함할 수 있다).

[0111] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 다음의 HLA-B 공통 아미노산 서열을 포함하는 HLA-B 중쇄 폴리펩타이드를 포함한다:

GSHSMRYF**X1**T**X2X3**SRPGRGEPRFI**X4**VGYVDDT**X5**FVRFDSDA**X6**SPR**X7X8**PR
APWIEQEGPEYWDR**X9**TQ**X10X11**KT**X12X13**TQ**X14**Y**X15X16**NL**X17X18X19X20**YYNQSEAGS
H**X21X22QX23**MYGCDLGPDGRLLRGHDQSAYDGKDYIALNEDL**X24**SWTAADTAAQI**X25**QRK
X26EAAR**X27**AEQ**X28**R**X29**YLEG**X30**CVEWLRRYLENGK**X31X32**L**X33**RADPPKTHVTHHP**X34**
SDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRTFQKWAAVVVPSGEEQR
YTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (서열번호 30),

[0112] 여기서 X1는 H, Y 또는 D이고; X2는 A 또는 S이며; X3은 M 또는 V이고; X4는 A, S 또는 T이며; X5는 Q 또는 L이고; X6은 A 또는 T이며; X7은 E, M K 또는 T이고; X8은 A 또는 T이며; X9는 E 또는 N이고; X10은 I 또는 K이며; X11은 Y, F, S 또는 C이고; X12는 N 또는 Q이며; X13은 A 또는 T이고; X14는 D 또는 Y이며; X15는 E 또는 V이고; X16은 S 또는 N이며; X17은 T, N 또는 I이고; X18은 A 또는 L; X19는 L 또는 R이고; X20은 R 또는 G이며; X21은 T 또는 I이고; X22는 L 또는 I이며; X23은 R 또는 S이고; X24는 R 또는 S이며; X25는 S 또는 T이고; X26은 L 또는 W이며; X27은 E 또는 V이고; X28은 R, D, L 또는 W이며; X29는 A 또는 T이고; X30은 L, E 또는 T이며; X31은 E 또는 D이고; X32는 K 또는 T이며; X33은 E 또는 Q이고; 그리고 X34는 I 또는 V이다.

[0113] 예로서, 본 개시내용의 TMMP의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-B 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPREEPRAPWIEQEGPEYWDRNT
QIYKAQAQTDRESLRNLRGYYNQSEAGSHTLQSMYGCDVGPDGRLLRGHDQYAYDGKDYIAL
NEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQRRAYLEGECVEWLRRYLENGKDKLERADPPKTH
VTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRTFQKWAAVVVPS
GEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (서열번호 304).

[0114]

[0115] *HLA-B(Y84A; A236C)*

[0116] 하나의 비제한적 예로서, 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 Y84A 및 A236C 치환을 포함하는 HLA-B 폴리펩타이드이다. 예를 들어, 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-B 중쇄(Y84A; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPREEPRAPWIEQEGPEYWDRNT
QIYKAQAQTDRESLRNLRG**A**YNQSEAGSHTLQSMYGCDVGPDGRLLRGHDQYAYDGKDYIAL
NEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQRRAYLEGECVEWLRRYLENGKDKLERADPPKTH
VTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP**C**GDRTFQKWAAVVVPS
GEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (서열번호 305),

[0117] 여기서 아미노산 84는 Ala이고, 아미노산 236은 Cys이다. 일부 경우에, Cys-236은 R12C 치환을 포함하는 변이체 β2M 폴리펩타이드의 Cys-12와 쇄간 이황화결합을 형성한다.

[0118] *HLA-B(Y84C; A139C)*

[0119] 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 및 A139C 치환을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-B 중쇄(Y84C; A139C) 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPREEPRAPWIEQEGPEYWDRNT
QIYKAQAQTDRESLRNLRGCYNQSEAGSHTLQSMYGCDVGPDGRLLRGHDQYAYDGKDYIAL
NEDLRSWTAADTCAQITQRKWEAAREAEQRRAYLEGECVEWLRRYLENGKDKLERADPPKTH
VTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRTFQKWAAVVVPS
GEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (서열번호 306),

[0120] 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 139는 Cys이다. 일부 경우에, Cys-84는 Cys-139와 쇄내 이황화결합을 형성한다.

[0121] *HLA-B*0702*

[0122] 예로서, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 **도 10a**에서 HLA-B*0702의 아미노산 서열(서열번호 207) 또는 해당 서열의 모두 또는 일부(예를 들어, 50, 75, 100, 150, 200 또는 250개의 인접한 아미노산)에 대해 적어도 75%(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%) 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다(예를 들어, 이는 1 내지 25, 1 내지 5, 5 내지 10, 10 내지 15, 15 내지 20, 20 내지 25, 또는 25 내지 30개의 아미노산 삽입, 결실 및/또는 치환을 포함할 수 있다). 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 HLA-B 중쇄 폴리펩타이드가 **도 8**에서 서열 표지된 HLA-B, 또는 **도 10a**에서 표지된 "B*0702"에 대해 100% 미만의 동일성을 갖는 경우, 이는 84번 위치에서 타이로신의 알라닌으로의 치환(Y84A); 84번 위치에서 타이로신의 시스테인으로의 치환(Y84C); 139번 위치에서 알라닌의 시스테인으로의 치환(A139C); 그리고 236번 위치에서 알라닌의 시스테인으로 치환(A236C)으로부터 선택된 84, 139 및/또는 236번 위치 중 하나 이상에서 돌연변이를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 HLA-B 중쇄 폴리펩타이드는 Y84A 및 A236C 치환을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 HLA-B*0702 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 및 A139C 치환을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 HLA-B 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C, A139C 및 A236C 치환을 포함한다.

[0123] *HLA-C*

[0124] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TMMP에 혼입될 수 있는 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드, 또는 이의 일부는 다음의 대립유전자: C*0102, C*0303, C*0304, C*0401, C*0602, C*0701, C*0801, 및 C*1502를 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 이들은 **도 11a**에서 리더, 막관통 및 세포질 서열의 모두 또는 실질적으로 모두 없이 정렬된다. 임의의 해당 대립유전자는 84번 위치에서 타이로신의 알라닌으로의 치환(Y84A); 84번 위치에서 타이로신의 시스테인으로의 치환(Y84C); 139번 위치에서 알라닌의 시스테인으로의 치환(A139C); 그리고 236번 위치에서 알라닌의 시스테인으로 치환(A236C)으로부터 선택된 84, 139 및/또는 236번 위치 중 하나 이상에서 돌연변이(**도 11a**에 나타낸 바와 같음)를 포함할 수 있다. 추가로, 해당 HLA-C 대립유전자의 서열의 모두 또는 일부(예를 들어, 50, 75, 100, 150, 200 또는 250개의 인접한 아미노산)에 대해 적어도 75%(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%) 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HLA-C 폴리펩타이드가 또한 사용될 수 있다(예를 들어, 이는 1 내지 25, 1 내지 5, 5 내지 10, 10 내지 15, 15 내지 20, 20 내지 25 또는 25 내지 30개의 아미노산 삽입, 결실 및/또는 치환을 포함할 수 있다).

[0125] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 다음의 HLA-C 공통 아미노산 서열을 포함하는 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드를 포함한다:

X1SHSMX2YFX3TAVSX4PGRGEPX5FIX6VGYVDDTQFVX7FDSDAASPRGEPRX
8PWVEQEGPEYWDRETQX9YKRQAQX10DRVX11LRX12LRGYYNQSEX13X14SHX15X16QX1
7MX18GCDX19GPDGRLLRGX20X21QX22AYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKX23EA
ARX24AEQX25RAYLEGX26CVEWLRRYLX27NGKX28TLQRAEX29PKTHVTHHPX30SDHEAT
LRCWALGFYPAEITLTWQX31DGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVX32VPSGX33EQRYT
CHX34QHEGLX35EPLTLX36WX37P (서열번호 31),

[0126] 여기서 X1은 C 또는 G이고; X2는 R 또는 K이며; X3은 F, Y, S 또는 D이고; X4는 R 또는 W이며; X5는 H 또는 R이고; X6은 A 또는 S이며; X7은 Q 또는 R이고; X8은 A 또는 E이며; X9는 N 또는 K이고; X10은 T 또는 A이며; X11은 S 또는 N이고; X12는 N 또는 K이며; X13은 A 또는 D이고; X14는 G 또는 R이며; X15는 T 또는 I이고; X16은 L 또는 I이며; X17은 W 또는 R이고; X18은 C, Y, F 또는 S이며; X19는 L 또는 V이고; X20은 Y 또는 H이며; X21은 D 또는 N이고; X22는 Y, F, S 또는 L이며; X23은 L 또는 W이고; X24는 E, A 또는 T이며; X25는 R, L 또는 W이고; X26은 L 또는 T이며; X27은 E 또는 K이고; X28은 E 또는 K이며; X29는 H 또는 P이고; X30은 R 또는 V이며; X31은 W 또는

R이고; X32는 V 또는 M이며; X33은 E 또는 Q이고; X34는 M 또는 V이며; X35는 P 또는 Q이고; X36은 R 또는 S이며; 그리고 X37은 P 또는 G이다.

[0127] 예로서, 본 개시내용의 TMMP의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-C 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQEGPEYWDRE
TQNYKRQAQADRVSLRNLRGYYNQSEDGSHTLQRMYGCDLGPDGRLLRGYDQSAYDGKDYI
ALNEDLRSWTAADTAAQITQRKLEAARAAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRAEPPKT
HVTHHPLSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVV
PSGQEQRYTCHMQHEGLQEPLTLSWEP (서열번호 307).

[0128]

[0129] *HLA-C(Y84A; A236C)*

[0130] 하나의 비제한적 예로서, 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 Y84A 및 A236C 치환을 포함하는 HLA-C 폴리펩타이드이다. 예를 들어, 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-C 중쇄(Y84A; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQEGPEYWDRE
TQNYKRQAQADRVSLRNLRG**A**YNQSEDGSHTLQRMYGCDLGPDGRLLRGYDQSAYDGKDYI
ALNEDLRSWTAADTAAQITQRKLEAARAAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRAEPPKT
HVTHHPLSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP**C**GDGTFQKWAAVVV
PSGQEQRYTCHMQHEGLQEPLTLSWEP (서열번호 308),

[0131] 여기서 아미노산 84는 Ala이고, 아미노산 236은 Cys이다. 일부 경우에, Cys-236은 R12C 치환을 포함하는 변이체 β2M 폴리펩타이드의 Cys-12와 쇄간 이황화결합을 형성한다.

[0132] *HLA-C(Y84C; A139C)*

[0133] 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 및 A139C 치환을 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 인간 HLA-C 중쇄(Y84C; A139C) 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQEGPEYWDRE
TQNYKRQAQADRVSLRNLRG**C**YNQSEDGSHTLQRMYGCDLGPDGRLLRGYDQSAYDGKDYI
ALNEDLRSWTAADT**C**AQITQRKLEAARAAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRAEPPKT
HVTHHPLSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVV
PSGQEQRYTCHMQHEGLQEPLTLSWEP (서열번호 397),

[0134] 여기서, 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 139는 Cys이다. 일부 경우에, Cys-84는 Cys-139와 쇄내 이황화결합을 형성한다.

[0135] *HLA-C*0701*

[0136] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 **도 11a**의 HLA-C*0701(**도 8**에서 표지된 HLA-C)의 아미노산 서열, 또는 해당 서열의 모두 또는 일부(예를 들어, 50, 75, 100, 150, 200 또는 250개의 인접한 아미노산)에 대해 적어도 75%(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%) 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다(예를 들어, 이는 1 내지 25, 1 내지 5, 5 내지 10, 10 내지 15, 15 내지 20, 20 내지 25, 또는 25 내지 30개의 아미노산 삽입, 결실 및/또는 치환을 포함할 수 있다). 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드가 **도 11a**에서 서열 표지된 HLA-C*0701에 대해 100% 미만의 동일성을 갖는 경우, 이는 84번 위치에서 타이로신의 알라닌으로의 치환(Y84A); 84번 위치에서 타이로신의 시스테인으로의 치환(Y84C); 139번 위치에서 알라닌의 시스테인으로의 치환(A139C); 그리고 236번 위치에서 알라닌의 시스테인으로 치환(A236C)으로부터 선택된 84, 139 및/또는 236번 위치 중 하나 이상에서 돌연변이를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드는 Y84A 및 A236C 치환을 포함한다. 일부 경우에, T-세포-MMP 또는 이의 에피토프 접합체의 HLA-C*0701

중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 및 A139C 치환을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C, A139C 및 A236C 치환을 포함한다.

[0137] 비-고전적 HLA-E, -F 및 -G MHC 클래스 I 중쇄

[0138] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 비-고전적 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TMMP에 혼입될 수 있는 비-고전적 HLA 중쇄 폴리펩타이드, 또는 이의 일부 중에 HLA-E, -F 및 -G 대립유전자를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. HLA-E, -F 및 -G 중쇄 폴리펩타이드에 대한 아미노산 서열(및 HLA-A, B 및 C 대립유전자)은 유럽분자생물실험실(European Molecular Biology Laboratory: EMBL), 및 미국 국립생물정보센터(National Center for Biotechnology Information)(www(dot)ncbi(dot)nlm(dot)nih(dot)gov)의 부분인 월드 와이드 웹 hla.alleles.org/ nomenclature/index.html, the European Bioinformatics Institute (www(dot)ebi(dot)ac(dot)uk)에서 찾을 수 있다.

[0139] 적합한 HLA-E 대립유전자의 비제한적 예는 HLA-E*0101(HLA-E*01:01:01:01), HLA-E*01:03(HLA-E*01:03:01:01), HLA-E*01:04, HLA-E*01:05, HLA-E*01:06, HLA-E*01:07, HLA-E*01:09 및 HLA-E*01:10을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 HLA-F 대립유전자의 비제한적 예는 HLA-F*0101 (HLA-F*01:01:01:01), HLA-F*01:02, HLA-F*01:03(HLA-F*01:03:01:01), HLA-F*01:04, HLA-F*01:05 및 HLA-F*01:06을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 HLA-G 대립유전자의 비제한적 예는 HLA-G*0101(HLA-G*01:01:01:01), HLA-G*01:02, HLA-G*01:03(HLA-G*01:03:01:01), HLA-G*01:04(HLA-G*01:04:01:01), HLA-G*01:06, HLA-G*01:07, HLA-G*01:08, HLA-G*01:09: HLA-G*01:10, HLA-G*01:10, HLA-G*01:11, HLA-G*01:12, HLA-G*01:14, HLA-G*01:15, HLA-G*01:16, HLA-G*01:17, HLA-G*01:18: HLA-G*01:19, HLA-G*01:20 및 HLA-G*01:22를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 리더, 막관통 및 세포질 서열의 모두 또는 실질적으로 모두 없이 해당 HLA E, -F 및 -G 대립유전자에 대한 공통 서열은 **도 12**에 제공되며, **도** 13에서 상기 언급한 HLA-A, -B 및 -C 대립유전자의 공통 서열로 정렬된다.

[0140] **도 12**는 순차적으로 넘버링된 "X" 잔기 및 이중 밑줄표시된 aas 84, 139 및 236의 위치로 표시된 가변 aa 위치를 갖는 HLA-E, -F 및 -G 각각에 대한 공통 서열을 제공한다.

[0141] **도 13**은 도 9 내지 13에 제공된 HLA-A, -B, -C, -E, -F 및 -G에 대한 공통 아미노산 서열의 정렬을 제공한다. 각각의 서열에서 가변 잔기는 순차적 넘버링이 제거된 "X"로서 열거된다. 도 8에 나타낸 바와 같이, aas 84, 139 및 236의 위치는 (i) 임의의 천연 유래 아미노산 또는 (ii) 프롤린 또는 글리신이 또한 나타나는 것을 제외하고 임의의 천연 유래 아미노산과 독립적으로 선택되는 1 내지 5개의 아미노산에 의해 대체될 수 있는 측접하는 5개의 아미노산 클러스터로 표시된다.

[0142] 임의의 상기-언급된 HLA-E, -F 및/또는 -G 대립유전자는 공통 서열에 대해 **도 13**에 나타낸 바와 같은 84, 139 및/또는 236번 위치 중 하나 이상에서 치환을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 치환은 84번 위치의 타이로신의 알라닌으로의 치환(Y84A) 또는 시스테인으로의 치환(Y84C), 또는 HLA-F의 경우에, R84A 또는 R84C 치환; 139번 위치에서 알라닌의 시스테인으로의 치환(A139C), 또는 HLA-F의 경우에, V139C; 및 236번 위치에서 알라닌의 시스테인으로의 치환(A236C)으로부터 선택될 수 있다. 추가로, **도 13**에 제시된 임의의 공통 서열의 모두 또는 일부(예를 들어, 50, 75, 100, 150, 200 또는 250개의 인접한 아미노산)에 대해 적어도 75%(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%) 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 HLA-E, -F 및/또는 -G 서열이 또한 사용될 수 있다(예를 들어, 서열은 이에 열거된 가변 잔기에서의 변화에 추가로 1 내지 25, 1 내지 5, 5 내지 10, 10 내지 15, 15 내지 20, 20 내지 25 또는 25 내지 30개의 아미노산 삽입, 결실 및/또는 치환을 포함할 수 있음).

[0143] 마우스 H2K

[0144] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 마우스 H2K의 아미노산 서열(서열번호 45)(**도 8**에서 마우스 H2K), 또는 해당 서열의 모두 또는 일부(예를 들어, 50, 75, 100, 150, 200 또는 250개의 인접한 아미노산)에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다(예를 들어, 이는 1 내지 25, 1 내지 5, 5 내지 10, 10 내지 15, 15 내지 20, 20 내지 25 또는 25 내지 30개의 아미노산 삽입, 결실 및/또는 치환을 포함할 수 있음). 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 마우스 H2K 중쇄 폴리펩타이드가 **도 8**에서 서열 표지된 마우스 H2K에 대해 100% 미만의 동일성을 갖는 경우, 이는 84번 위치에서 타이로신의 알라닌으로의 치환(Y84A); 84번 위치에서 타이로신의 시스테인으로의 치환(Y84C); 139번 위치에서 알라닌의 시스테인으로의 치환(A139C);

그리고 236번 위치에서 알라닌의 시스테인으로 치환(A236C)으로부터 선택된 84, 139 및/또는 236번 위치 중 하나 이상에서 돌연변이를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 마우스 H2K 중쇄 폴리펩타이드는 Y84A 및 A236C 치환을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 마우스 H2K 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 및 A139C 치환을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 마우스 H2K 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C, A139C 및 A236C 치환을 포함한다.

[0145] 예시적인 조합

[0146] 이하의 표 1은 본 개시내용의 TMMP에 혼입될 수 있는 MHC 클래스 I 중쇄 서열 변형의 다양한 조합을 제시한다.

표 1

구체예	HLA 중쇄 서열	서열 동일성 범위 **	84, 139 및/또는 236번 위치의 aa에서의 특이적 치환
1	HLA-A 공통 (도 9b)	75%-99.8%, 80%-99.8%, 85%-99.8%, 90%-99.8%, 95%-99.8%, 98%-99.8% 또는 99%-99.8%; 또는 1-25, 1-5, 5-10, 10-15, 15-20 또는 20-25 aa 삽입, 결실 및/또는 치환 (가변 잔기를 계수하지 않음)	없음; Y84C; Y84A; A139C; A236C; (Y84A & A236C); (Y84C & A139C); 또는 (Y84C, A139C & A236C)
2	A*0101, A*0201, A*0301, A*1101, A*2402, A*2301, A*2402, A*2407, A*3303 또는 A*3401 (도 9a)	75%-99.8%, 80%-99.8%, 85%-99.8%, 90%-99.8%, 95%-99.8%, 98%-99.8% 또는 99%-99.8%; 또는 1-25, 1-5, 5-10, 10-15, 15-20 또는 20-25 aa 삽입, 결실 및/또는 치환	없음; Y84C; Y84A; A139C; A236C; (Y84A & A236C); (Y84C & A139C); 또는 (Y84C, A139C & A236C)
3	HLA-B 공통 (도 10b)	75%-99.8%, 80%-99.8%, 85%-99.8%, 90%-99.8%, 95%-99.8%, 98%-99.8% 또는 99%-99.8%; 또는 1-25, 1-5, 5-10, 10-15, 15-20 또는 20-25 aa 삽입, 결실 및/또는 치환 (가변 잔기를 계수하지 않음)	없음; Y84C; Y84A; A139C; A236C; (Y84A & A236C); (Y84C & A139C); 또는 (Y84C, A139C & A236C)
4	B*0702, B*0801, B*1502, B*3802, B*4001, B*4601 또는 B*5301 (도 10a)	75%-99.8%, 80%-99.8%, 85%-99.8%, 90%-99.8%, 95%-99.8%, 98%-99.8% 또는 99%-99.8%; 또는 1-25, 1-5, 5-10, 10-15, 15-20 또는 20-25 aa 삽입, 결실 및/또는 치환	없음; Y84C; Y84A; A139C; A236C; (Y84A & A236C); (Y84C & A139C); 또는 (Y84C, A139C & A236C)
5	HLA-C 공통 (도 11b)	75%-99.8%, 80%-99.8%, 85%-99.8%, 90%-99.8%, 95%-99.8%, 98%-99.8% 또는 99%-99.8%; 또는 1-25, 1-5, 5-10, 10-15, 15-20 또는 20-25 aa 삽입, 결실 및/또는 치환 (가변 잔기를 계수하지 않음)	없음; Y84C; Y84A; A139C; A236C; (Y84A & A236C); (Y84C & A139C); 또는 (Y84C, A139C & A236C)

[0147]

군	HLA 중쇄 서열	서열 동일성 범위 **	84, 139 및/또는 236번 위치의 aa에서의 특이적 치환
6	C*0102, C*0303, C*0304, C*0401, C*0602, C*0701, C*0801 또는 C*1502 (도 11a)	75%-99.8%, 80%-99.8%, 85%-99.8%, 90%-99.8%, 95%-99.8%, 98%-99.8% 또는 99%-99.8%; 또는 1-25, 1-5, 5-10, 10-15, 15-20 또는 20-25 aa 삽입, 결실 및/또는 치환	없음; Y84C; Y84A; A139C; A236C; (Y84A & A236C); (Y84C & A139C); 또는 (Y84C, A139C & A236C)
7	HLA-E, F 또는 G 공통 (도 12)	75%-99.8%, 80%-99.8%, 85%-99.8%, 90%-99.8%, 95%-99.8%, 98%-99.8% 또는 99%-99.8%; 또는 1-25, 1-5, 5-10, 10-15, 15-20 또는 20-25 aa 삽입, 결실 및/또는 치환 (가변 잔기를 계수하지 않음)	없음; Y84C; Y84A; A139C; A236C; (Y84A & A236C); (Y84C & A139C); 또는 (Y84C, A139C & A236C)
8	마우스 H2K (도 8)	75%-99.8%, 80%-99.8%, 85%-99.8%, 90%-99.8%, 95%-99.8%, 98%-99.8% 또는 99%-99.8%; 또는 1-25, 1-5, 5-10, 10-15, 15-20 또는 20-25 aa 삽입, 결실 및/또는 치환	없음; Y84C; Y84A; A139C; A236C; (Y84A & A236C); (Y84C & A139C); 또는 (Y84C, A139C & A236C)

**서열 동일성 범위는 공통 서열에서 가변 잔기를 계수하지 않고 도 8 내지 도 13에 열거된 서열의 대응하는 부분에 대해 TMMP 내로 혼입된 MHC-II 폴리펩타이드의 서열 동일성에서 허용 가능한 범위이다.

[0148]

[0149] 베타-2 마이크로글로불린

[0150] 본 개시내용의 TMMP의 β2-마이크로글로불린(β2M) 폴리펩타이드는 인간 β2M 폴리펩타이드, 비-인간 영장류 β2M 폴리펩타이드, 뮤린 β2M 폴리펩타이드 등일 수 있다. 일부 예에서, β2M 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 β2M 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 예에서, β2M 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 β2M 아미노산 서열의 아미노산 21 내지 119에 대해 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0151] 일부 경우에, 적합한 β2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함하고:

[0152] IQRTPKIQVY SCHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSQP KIVKWDRDM (서열번호 311); 그리고 HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0153] GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQE GPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDL(aa1){C}(aa2)AGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAY DGKDYIALKEDLRSW(aa3){C}(aa4))HKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQR TDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTEL(aa5)(C)(aa6)QKWAA VVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (서열번호 309), 여기서, {C}로서 나타내는 시스테인 잔기는 α1 내지 α2-1 나선 사이에 이황화결합을 형성하고, (C) 잔기는 12번 위치에서 β2M 폴리펩타이드 시스테인과 이황화결합을 형성한다. 상기 서열에서, "aa1"은 "아미노산 클러스터 1"이고; "aa2"는 "아미노산 클러스터 2"이며; "aa3"은 "아미노산 클러스터 3"이고; 그리고 "aa4"는 "아미노산 클러스터 4"이며; "aa5"는 "아미노산 클러스터 5"이고; 그리고 "aa6"은 "아미노산 클러스터 6"이며; 예를 들어, 도 10 참조. aa1,

aa2, aa3, aa4, aa5 및 aa6의 각각의 경우는 1 내지 5개의 아미노산 잔기가 되도록 독립적으로 선택되되, 아미노산 잔기는 i) 임의의 천연 유래 (예를 들어, 암호화된) 아미노산으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 ii) 프롤린 또는 글리신을 제외한 임의의 천연 유래 아미노산이다.

[0154] 일부 경우에, MHC 폴리펩타이드는 기준 MHC 폴리펩타이드에 비해 단일 아미노산 치환을 포함하며(여기서, 기준 MHC 폴리펩타이드는 야생형 MHC 폴리펩타이드일 수 있음), 단일 아미노산 치환은 아미노산을 시스테인(Cys) 잔기로 치환한다. 이러한 시스테인 잔기는, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드의 MHC 폴리펩타이드에 존재할 때, 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드에 존재하는 시스테인 잔기와 이황화결합을 형성할 수 있다.

[0155] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 내 제1 MHC 폴리펩타이드 및/또는 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드 내 제2 MHC 폴리펩타이드는 아미노산을 시스테인으로 치환하는 아미노산 치환을 포함하며, 제1 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인은 제2 MHC 폴리펩타이드에서 시스테인과의 이황화결합을 형성하며, 제1 MHC 폴리펩타이드 내 시스테인은 제2 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인과의 이황화결합을 형성하거나, 또는 제1 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인은 제2 MHC 폴리펩타이드 내 치환된 시스테인과의 이황화결합을 형성한다.

[0156] 예를 들어, 일부 경우에, HLA β2-마이크로글로불린 및 HLA 클래스 I 중쇄에서 다음의 잔기 쌍 중 하나는 시스테인으로 치환된다(여기서 잔기 수는 성숙 폴리펩타이드의 수임): 1) β2M 잔기 12, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 236; 2) β2M 잔기 12, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 237; 3) β2M 잔기 8, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 234; 4) β2M 잔기 10, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 235; 5) β2M 잔기 24, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 236; 6) β2M 잔기 28, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 232; 7) β2M 잔기 98, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 192; 8) β2M 잔기 99, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 234; 9) β2M 잔기 3, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 120; 10) β2M 잔기 31, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 96; 11) β2M 잔기 53, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 35; 12) β2M 잔기 60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 96; 13) β2M 잔기 60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 122; 14) β2M 잔기 63, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 27; 15) β2M 잔기 Arg3, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gly120; 16) β2M 잔기 His31, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gln96; 17) β2M 잔기 Asp53, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Arg35; 18) β2M 잔기 Trp60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gln96; 19) β2M 잔기 Trp60, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Asp122; 20) β2M 잔기 Tyr63, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Tyr27; 21) β2M 잔기 Lys6, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Glu232; 22) β2M 잔기 Gln8, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Arg234; 23) β2M 잔기 Tyr10, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Pro235; 24) β2M 잔기 Ser11, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Gln242; 25) β2M 잔기 Asn24, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Ala236; 26) β2M 잔기 Ser28, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Glu232; 27) β2M 잔기 Asp98, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 His192; 및 28) β2M 잔기 Met99, HLA 클래스 I 중쇄 잔기 Arg234. MHC/HLA 클래스 I 중쇄의 아미노산 넘버링은 신호 펩타이드가 없는 성숙 MHC/HLA 클래스 I 중쇄에 관한 것이다. 예를 들어, 일부 경우에, 성숙 HLA-A 아미노산 서열의 잔기 236은 Cys으로 치환된다. 일부 경우에, 성숙 HLA-B 아미노산 서열의 잔기 236은 Cys으로 치환된다. 일부 경우에, 성숙 HLA-C 아미노산 서열의 잔기 236은 Cys으로 치환된다. 일부 경우에, 도 6에 도시된 아미노산 서열의 잔기 32(성숙 β2M의 Arg-12에 대응)는 Cys으로 치환된다.

[0157] 일부 경우에, β2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: IQRTPKIQVY S**R**HPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSQP KIVKWDRDM(서열번호 310). 일부 경우에, β2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다: IQRTPKIQVY S**C**HPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSQP KIVKWDRDM(서열번호 311).

[0158] 일부 경우에, HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 아미노산 서열을 포함한다:

[0159] GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGET
RKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIA
LKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPK
THMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP**A**GDGTFQKWAAVV
VPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (서열번호 297).

[0160] 일부 경우에, HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGET
RKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIA
LKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPK
THMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVV
[0161] VPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (서열번호 312).

[0162] 일부 경우에, HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGET
RKVKAHSQTHRVDLGTLRGAYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIA
LKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPK
THMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVV
[0163] VPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 313).

[0164] 일부 경우에, β2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열:

IQRTPKIQVY SCHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE
[0165] HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSQP KIVKWDRDM (서열번호 311) 을 포함하고; 본 개시내용의 TMMP의 HLA 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQE
GPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQY
AYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKE
TLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGT
[0166] FQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (서열번호 312) , 여기서 밑줄 표시되고 볼드체인 Cys 잔기는 TMMP에서 서로 이황화결합을 형성한다.

[0167] 일부 경우에, β2M 폴리펩타이드는 아미노산 서열을 포함한다:

IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLL
[0168] YYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKWDRDM (서열번호 314).

[0169] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는: i) 제1 폴리펩타이드 쇄에서 펩타이드 에피토프와 β2M 폴리펩타이드를 연결시키는 링커에 존재하는 Cys 잔기; 및 ii) 제2 폴리펩타이드 쇄에서 MHC 클래스 I 중쇄에 존재하는 Cys 잔기를 통해 서로에 대해 이황화 연결된다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄에 존재하는 Cys 잔기는 Y84C 치환으로서 도입되는 Cys이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드 쇄에서 펩타이드 에피토프와 β2M 폴리펩타이드를 연결시키는 링커는 GCGGS(G4S)n(서열번호 315)이며, 여기서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9이다. 예를 들어, 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 GCGGSGGGGSGGGGSGGGGS(서열번호 316)을 포함한다. 다른 예로서, 링커는 아미노산 서열 GCGGSGGGGSGGGGS(서열번호 317)을 포함한다. 본 개시내용의 TMMP의 이황화 연결된 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드의 예는 도 2A 내지 도 2F에서 개략적으로 도시된다.

[0170] **다량체 이황화결합된 TMMP**

[0171] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 적어도 2개의 이황화결합에 의해 서로 연결된다(즉, 2개의 쇄간 이황화결합). 이러한 다중 이황화-연결된 TMMP의 예는 도 17A 및 도 17B 및 도 18A 내지 도 18C에 개략적으로 도시된다. 추가로, 본 개시내용의 TMMP가 IgFc 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 이황화결합이 두 이형이량체 TMMP에서 IgFc 폴리펩타이드를 연결하도록 이형이량체 TMMP는 이량체화될 수 있다. 이러한 배열은 도 17C 및 도 17D에서 개략적으로 도시되며, 여기서 이황화결합은 파선으로 표시된다. 달리 언급되지 않는 한, 본 부문에서 다중 이황화-연결된 TMMPP에 기재된 적어도 2개의 이황화결합은 이량체화된 TMMP에서 IgFc 폴리펩타이드를 연결하는 이황화결합을 지칭하지 않는다.

[0172] 상기 주목한 바와 같이, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 적어도 2개의 이황화결합에 의해 서로 연결된다(즉, 2개의 쇄간 이황화결합). 예를 들어, 일부 예에서, 본 개시내용의

TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 2개의 쇄간 이황화결합에 의해 서로 연결된다. 다른 예로서, 일부 예에서, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 3개의 쇄간 이황화결합에 의해 서로 연결된다. 다른 예로서, 일부 예에서, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 4개의 쇄간 이황화결합에 의해 서로 연결된다.

[0173] 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드에서 펩타이드 에피토프가 Cys을 포함하는 링커에 의해 β2M 폴리펩타이드에 연결된 일부 경우에, 적어도2개의 이황화결합 중 적어도 하나는 제2 폴리펩타이드에서 MHC 클래스 I 중쇄의 Cys에 링커의 Cys을 연결한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드에서 펩타이드 에피토프가 링커에 의해 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드에 연결되는 경우, 적어도 2개의 이황화결합 중 적어도 하나는 제2 폴리펩타이드에 존재하는 β2M 폴리펩타이드의 Cys에 링커의 Cys을 연결한다.

[0174] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 대조군 TMMP에 비해 증가된 안정성을 나타낸다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 대조군 TMMP에 비해 증가된 시험관내 안정성을 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 대조군 TMMP에 비해, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 2배, 적어도 5배, 또는 적어도 10배 더 큰 시험관내 안정성을 나타낸다.

[0175] 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 대조군 TMMP에 비해 다중 이황화-연결된 본 개시내용의 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)가 증가된 시험관내 안정성을 나타내는지의 여부는 시간에 따라 그리고/또는 구체화된 조건 하에 그리고/또는 TMMP의 정제 동안 샘플에 존재하는 이황화 연결된 이형이량체 TMMP의 양을 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0176] 예를 들어, 일부 경우에, TMMP가 37℃에서 일정 시간 동안(예를 들어, 약 1주 내지 약 2주, 약 2주 내지 약 4주, 또는 약 4주 내지 약 2개월의 시간 기간 동안) 저장될 때, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 대조군 TMMP에 비해, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 2배, 적어도 5배, 또는 적어도 10배 더 큰 시험관내 안정성을 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 시험관내 37℃에서 28일 동안 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)를 저장한 후에 남아있는 이황화 연결된 이형이량체 TMMP의 양은 시험관내 37℃에서 28일 동안 대조군 TMMP(다중 이황화-연결된 TMMP에 존재하는 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 TMMP)를 저장한 후에 남아있는 이황화 연결된 이형이량체 TMMP의 양보다 적어도 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 2배, 적어도 5배, 또는 적어도 10배 더 크다.

[0177] 예로서, 도 14A 및 도 14B에 도시된 바와 같은 폴리펩타이드 1715 및 2380을 포함하는 이중 이황화-연결된 TMMP는 폴리펩타이드 2405 및 2380을 포함하는 TMMP에 비해 더 큰 시험관내 안정성을 나타내며, 여기서 폴리펩타이드 2405는 도 14D에 도시되고, 이러한 TMMP는 단지 하나의 이황화결합을 포함하며, 단일 이황화결합은: i) 에피토프와 β2M 사이의 G2C 링커의 Cys; 및 ii) MHC 클래스 I 중쇄에서 Y84C 치환에 의해 제공된 Cys 사이에 형성된다. 다른 예에서, 도 14A 및 도 14B에 도시된 바와 같은 폴리펩타이드 1715 및 2380을 포함하는 이중 이황화-연결된 TMMP는 폴리펩타이드 1380 및 2380을 포함하는 TMMP에 비해 더 큰 시험관내 안정성을 나타내며, 여기서 폴리펩타이드 1380은 도 14E에 도시되고, 이러한 TMMP는 단지 하나의 이황화결합을 포함하며, 단일 이황화결합은: i) β2M 폴리펩타이드에서 R12C 치환에 의해 제공되는 Cys; 및 ii) MHC 클래스 I 중쇄에서 A236C 치환에 의해 제공된 Cys 사이에 형성된다.

[0178] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP는 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 대조군 TMMP에 비해 증가된 생체내 안정성을 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP는 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 대조군 TMMP에 비해, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 2배, 적어도 5배, 또는 적어도 10배 더 큰 생체내 안정성을 나타낸다.

[0179] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에서 2개의 이황화결합의 존재는, TMMP가 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 대조군 TMMP일 때 생성된 이황화-연결된 이형이량체 TMMP의 양에 비해 이황화-연결된 이형이량체 TMMP의 증가된 생성을 제공한다. 예를 들어, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는 시험관내 세포 배양물 내 포유류 세포에

서 생성될 수 있으며, 포유류 세포는 액체 세포 배양물 배지에서 배양된다. TMMP는 세포 배양물 배지 내로 분비될 수 있다. 세포는 용해되어, 세포 용해물을 생성할 수 있고, TMMP는 세포 용해물에 존재할 수 있다. TMMP는 세포 배양물 배지 및/또는 세포 용해물로부터 정제될 수 있다. 예를 들어, TMMP가 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 세포 배양물 배지 및/또는 세포 용해물은 고정된 단백질 A과 접촉될 수 있다(예를 들어, 세포 배양물 배지 및/또는 세포 용해물은 단백질 A 칼럼에 적용될 수 있으며, 여기서, 단백질 A는 비드 상에 고정된다). 세포 배양물 배지 및/또는 세포 용해물에 존재하는 TMMP는 고정된 단백질 A에 결합하게 된다. 칼럼을 세척하여 비결합 물질을 제거한 후에, 결합된 TMMP를 용리시켜, 단백질 A 용출액을 생성한다. 단백질 A 용출액에 존재하는 이황화-연결된 이형이량체 TMMP의 양은 TMMP가 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 적어도 2개의 이황화결합 중 하나만을 포함하는 대조군 TMMP일 때 단백질 A 용출액에 존재하는 이황화-연결된 이형이량체 TMMP의 양보다 적어도 0.5%, 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9% 또는 적어도 10% 더 높다. 일부 경우에, 비응집 이황화-연결된 이형이량체 TMMP인 용출액 중의 총 TMMP 단백질의 백분율은 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 적어도 99%이다. 단백질 A 용출액은 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 및/또는 하나 이상의 다른 추가적인 정제 단계로 처리될 수 있다.

[0180] 일부 경우에, 본 개시내용의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는: a) i) WT1 펩타이드 에피토프(여기서, WT1 펩타이드는 적어도 4개의 아미노산 길이(예를 들어, 4개의 아미노산 내지 25개의 아미노산)을 갖고; 예를 들어, WT1 펩타이드는 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 내지 15, 15 내지 20, 또는 20 내지 25개의 아미노산 길이를 가짐); 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; b) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드, 및 c) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 적어도 하나의 이형이량체를 포함한다(여기서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 면역조절 폴리펩타이드를 포함하며, 이형이량체는 제1 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드 사이에 2개의 이황화결합을 포함함)(즉, 이형이량체는 i) 제1 폴리펩타이드를 제2 폴리펩타이드와 연결하는 제1 이황화결합; 및 ii) 제1 폴리펩타이드를 제2 폴리펩타이드와 연결하는 제2 이황화결합을 포함함). 다른 방법으로 표현하면, 제1 폴리펩타이드는 제2 폴리펩타이드에서 제1 Cys 잔기와 이황화결합(제1 이황화결합)을 형성하는 제1 Cys 잔기를 포함하고; 제1 폴리펩타이드는 제2 폴리펩타이드에서 제2 Cys 잔기와 이황화결합(제2 이황화결합)을 형성하는 제2 Cys 잔기를 포함한다.

[0181] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 펩타이드 에피토프; ii) 펩타이드 링커; 및 iii) β2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드 중 하나 또는 둘 다는 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고, TMMP는: a) i) 펩타이드 에피토프와 β2M 폴리펩타이드 사이의 링커에 존재하는 Cys과 ii) MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드 내로 도입된 제1 Cys 사이의, 제1 이황화결합; 및 b) 제1 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드 사이의 적어도 제2의 이황화결합을 포함하며, 여기서 적어도 제2 이황화결합은 i) 링커에 존재하는 Cys에 대해 C-말단인 제1 폴리펩타이드의 Cys과 ii) MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드 내로 도입된 제1 Cys에 대해 C-말단인 제2 폴리펩타이드의 Cys 사이에 있다.

[0182] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드에서 제1 및 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 서로로부터 약 10개의 아미노산 내지 약 200개의 아미노산만큼 떨어져 있다. 예를 들어, 일부 경우에, TMMP의 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드에서 제1 및 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 약 10 아미노산(aa) 내지 약 15 aa, 약 15 aa 내지 약 20 aa, 약 20 aa 내지 약 25 aa, 약 25 aa 내지 약 30 aa, 약 30 aa 내지 약 40 aa, 약 40 aa 내지 약 50 aa, 약 50 aa 내지 약 60 aa, 약 60 aa 내지 약 70 aa, 약 70 aa 내지 약 80 aa, 약 80 aa 내지 약 90 aa, 약 90 aa 내지 약 100 aa, 약 100 aa 내지 약 110 aa, 약 110 aa 내지 약 120 aa, 약 120 aa 내지 약 130 aa, 약 130 aa 내지 약 140 aa, 약 140 aa 내지 약 150 aa, 약 150 aa 내지 약 160 aa, 약 160 aa 내지 약 170 aa, 약 170 aa 내지 약 180 aa, 약 180 aa 내지 약 190 aa, 또는 약 190 aa 내지 약 200 aa이다.

[0183] 예로서, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드에서 제1 및 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 서로로부터 약 10 아미노산 내지 약 80개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드에서 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 제1 폴리펩타이드에서 제1 이황화결합-형성 Cys 잔기에 대해 C-말단의 약 10개의 아미노산 내지 약 80개의 아미노산(예를 들어, 약 10 아미노산(aa) 내지 약 15 aa, 약 15 aa 내지 약 20 aa, 약 20 aa 내지 약 25 aa, 약 25 aa 내지 약 30 aa, 약 30 aa 내지 약 40 aa, 약 40 aa 내지 약 50 aa, 약 50 aa 내지 약 60 aa, 약 60 aa 내지 약 70 aa, 또는 약 70 aa 내지 약 80 aa)이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드에서 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 제1 폴리펩타이드에서 제1 이황화결합-형성 Cys 잔기에

대해 C-말단의 10 aa, 11 aa, 12 aa, 13 aa, 14 aa, 15 aa, 16 aa, 17 aa, 18 aa, 19 aa, 20 aa, 21 aa, 22 aa, 23 aa, 24 aa 또는 25 aa이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드에서 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 제1 폴리펩타이드에서 제1 이황화결합-형성 Cys 잔기에 대해 C-말단의 15 aa이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드에서 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 제1 폴리펩타이드에서 제1 이황화결합-형성 Cys 잔기에 대해 C-말단의 20 aa이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드에서 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 제1 폴리펩타이드에서 제1 이황화결합-형성 Cys 잔기에 대해 C-말단의 25 aa이다.

[0184] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드에서 제1 및 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 서로로부터 약 140개의 아미노산 내지 약 160개의 아미노산만큼 떨어져있다. 예를 들어, 일부 경우에, 제2 폴리펩타이드에서 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 제2 폴리펩타이드에서 제1 이황화결합-형성 Cys 잔기에 대해 C-말단의 약 140개의 아미노산 내지 약 160개의 아미노산이다. 일부 경우에, 제2 폴리펩타이드에서 제2 이황화결합-형성 Cys 잔기는 제2 폴리펩타이드에서 제1 이황화결합-형성 Cys 잔기에 대해 C-말단의 140개의 아미노산(aa), 141 aa, 142 aa, 143 aa, 144 aa, 145 aa, 146 aa, 147 aa, 148 aa, 149 aa, 150 aa, 151 aa, 152 aa, 153 aa, 154 aa, 155 aa, 156 aa, 157 aa, 158 aa, 159 aa 또는 160 aa이다.

[0185] 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는: a) i) WT1 펩타이드(예를 들어, 4개의 아미노산 내지 약 25개의 아미노산의 WT1 펩타이드); 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 제1 폴리펩타이드는 WT1 펩타이드와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이에 펩타이드 링커를 포함하고, 펩타이드 링커는 Cys 잔기를 포함하며, 제1 MHC 폴리펩타이드는 Cys 잔기를 도입하는 아미노산 치환을 포함하는 β2M 폴리펩타이드임); 및 b) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드(여기서, 제2 MHC 폴리펩타이드는 (도 9a에 도시된) HLA-A*0201의 아미노산 넘버링에 기반하여, 또는 다른 클래스 I 중쇄 대립유전자의 대응하는 위치에서 Y84C 치환 및 A236C 치환을 포함하는 클래스 I 중쇄이며, TMMP는 펩타이드 링커의 Cys 잔기와 클래스 I 중쇄의 84번 아미노산 위치 또는 다른 클래스 I 중쇄 대립유전자의 대응하는 위치의 Cys 잔기 사이의 이황화결합을 포함하며, TMMP는 β2M 폴리펩타이드에서 도입된 Cys 잔기와 클래스 I 중쇄의 236번 아미노산 위치 또는 다른 클래스 I 중쇄 대립유전자의 대응하는 위치의 Cys 사이의 이황화결합을 포함함); 및 c) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드(여기서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)를 포함할 수 있다. 예는 도 17A 및 도 17B에서 개략적으로 도시된다.

[0186] 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(서열번호 318)을 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 319)을 포함하고, 여기서, n은 1 내지 10의 정수이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 398)을 포함하며, n은 1이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 320)을 포함하며, n은 2이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 321)을 포함하며, n은 3이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 322)을 포함하며, n은 4이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 323)을 포함하며, n은 5이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 324)을 포함하며, n은 6이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 325)을 포함하며, n은 7이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 326)을 포함하며, n은 8이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 327)을 포함하며, n은 9이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 328)을 포함하며, n은 10이다.

[0187] 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(서열번호 329)를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 330)을 포함하고, 여기서, n은 1 내지 10의 정수이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 331)을 포함하며, n은 1이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 332)을 포함하며, n은 2이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 333)을 포함하며, n은 3이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 334)을 포함하며, n은 4이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 335)을 포함하며, n은 5이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 336)을 포함하며, n은 6이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 337)을 포함하며, n은 7이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 338)을 포함하며, n은 8이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 339)을 포함하며, n은 9이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 CGGGS(GGGGS)n(서열번호 340)을 포함하며, n은 10이다.

[0188] 다음은 HLA-A*0201의 아미노산 넘버링(도 9a에 도시)에 기반하여, 또는 다른 클래스 I 중쇄 대립유전자에서 대응하는 위치에 Y84C 치환 및 A236C 치환을 포함하는 MHC 클래스 I 중쇄의 비제한적 예이다.

[0189] **HLA-A**

[0190] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는: a) i) WT1 펩타이드(예를 들어, 4개의 아미노산 내지 약 25개의 아미노산의 WT1 펩타이드); 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 제1 폴리펩타이드는 WT1 펩타이드와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이에 펩타이드 링커를 포함하고, 펩타이드 링커는 Cys 잔기를 포함하며, 제1 MHC 폴리펩타이드는 Cys 잔기를 도입하는 아미노산 치환을 포함하는 β2M 폴리펩타이드임); 및 b) 다음의 아미노산 서열에 대해 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HLA-A MHC 클래스 I 중쇄를 포함하는 제2 폴리펩타이드:

[0191] GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGET
RKVKAHSQTHRVDLGTLRG**C**YNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIA
LKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPK
THMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP**C**GDGTFQKWAAVV
VPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (서열번호 341) (여기서, 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys임); 및 c) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드(여기서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(서열번호 318)을 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 319)을 포함하고, 여기서, n은 1 내지 10의 정수이다. 일부 경우에, β2M 폴리펩타이드는 R12C 치환을 포함한다. 예를 들어, β2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다: IQRTPKIQVYS**C**HPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKWDRDM (서열번호 314), 여기서 아미노산 12는 Cys이다. 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 표적 T 세포 상에서 활성화/자극 효과 또는 표적 T 세포 상에서 억제/저해 효과를 발휘하는 폴리펩타이드일 수 있다. 예를 들어, 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 사이토카인(예를 들어, IL2 폴리펩타이드, IL7 폴리펩타이드, IL12 폴리펩타이드, IL15 폴리펩타이드, IL17 폴리펩타이드, IL21 폴리펩타이드, IL27 폴리펩타이드, IL-23 폴리펩타이드, TGFβ 폴리펩타이드 등; 및 모든 패밀리 구성원, 예를 들어, IL17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F, IL-17E를 포함), 4-1BBL 폴리펩타이드, ICOS-L 폴리펩타이드, OX-40L 폴리펩타이드, CD80 폴리펩타이드, CD86 폴리펩타이드(CD80 및 CD86은 각각 B7-1 및 B7-2로도 알려짐), CD40 폴리펩타이드, CD70 폴리펩타이드, JAG1(CD339) 폴리펩타이드, ICAM(CD540 폴리펩타이드, PD-L1 폴리펩타이드, FasL 폴리펩타이드, PD-L2 폴리펩타이드, PD-1H (VISTA) 폴리펩타이드, ICOS-L(CD275) 폴리펩타이드, GITRL 폴리펩타이드, HVEM 폴리펩타이드, CXCL10 폴리펩타이드, CXCL9 폴리펩타이드, CXCL11 폴리펩타이드, CXCL13 폴리펩타이드 및 CX3CL1 폴리펩타이드, 갈렉틴-9 폴리펩타이드, CD83 폴리펩타이드, CD30L 폴리펩타이드, HLA-G 폴리펩타이드, MICA 폴리펩타이드, MICB 폴리펩타이드, HVEM(CD270) 폴리펩타이드, 림포톡신 베타 수용체 폴리펩타이드, 3/TR6 폴리펩타이드, ILT3 폴리펩타이드, ILT4 폴리펩타이드, CXCL10 폴리펩타이드, CXCL9 폴리펩타이드, CXCL11 폴리펩타이드, CXCL13 폴리펩타이드, 또는 CX3CL1 폴리펩타이드일 수 있다. 이들 면역조절 폴리펩타이드는 야생형 폴리펩타이드 또는 야생형 폴리펩타이드의 변이체일 수 있다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 활성화("자극") 면역조절 폴리펩타이드이고; 예를 들어, 면역조절 폴리펩타이드는 T 세포 상에서 활성화/자극 효과를 생성할 수 있다. 활성화 면역조절 폴리펩타이드의 예는, 예를 들어, CD80, CD86, 4-1BBL, OX40L, CD70, ICOS-L, CD40, ICAM(CD54), IL2, IL7, IL12, IL15, IL17, IL21, IL27, IL23, GITRL, TGFβ, 및 림포톡신 베타 수용체를 포함한다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 저해("억제") 면역조절 폴리펩타이드이며; 예를 들어, 면역조절 폴리펩타이드는 T 세포 상에서 억제/저해 효과를 생성할 수 있다. 저해 면역조절 폴리펩타이드의 예는, 예를 들어, PD-1H, PD-L1, PD-L2, TGFβ, FasL, HVEM, 갈렉틴-9, ILT3 및 ILT4를 포함한다. TGFβ 폴리펩타이드는 내용에 따라서 활성화/자극 효과 또는 억제/저해 효과 중 하나를 생성할 수 있다.

[0192] 일부 경우에, 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같은 감소된 친화도 변이체이다. 일부 경우에, 제1폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드는 Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다.

[0193] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는 HLA-A 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화

연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드는 도 9a에 도시된 HLA-A*0101, HLA-A*0201, HLA-A*0202, HLA-A*1101, HLA-A*2301, HLA-A*2402, HLA-A*2407, HLA-A*3303 또는 HLA-A*3401 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 및 A236C 치환을 포함한다.

[0194] *HLA-A*0101(Y84C; A236C)*

[0195] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-A*0101 (Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0196] GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQKMEPRAPWIEQE GPEYWDQETRNMKAHSQTDRANLGTLRGCYNQSEDGSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDA YDGKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAVHAAEQRRVYLEGRCVDGLRRYLENGKET LQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTF QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 343), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0197] *HLA-A*0201(Y84C; A236C)*

[0198] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-A*0201(Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0199] GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGET RKVKAHSQTHRVDLGTLRGCYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIA LKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPK THMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVV VPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (서열번호 341), 여기서, 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0200] *HLA-A*0202(Y84C; A236C)*

[0201] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-A*0202 (Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0202] GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGET RKVKAHSQTHRVDLGTLRGCYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIA LKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPK THMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVV VPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 341), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0203] *HLA-A*1101(Y84C; A236C)*

[0204] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-A*1101 (Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0205] GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDQE TRNVKAQSQTDRVDLGTLRGCYNQSEDGSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYDGKDYIA LNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQQRAYLEGRCVEWLRRYLENGKETLQRTDPPK THMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVV VPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 344), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0206] *HLA-A*2301(Y84C; A236C)*

[0207] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-A*2301 (Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0208] GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEET
GKVKAHSQTDRENLRIALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQYAYDGKDYIAL
KEDLRSWTAADMAAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTH
MTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPS
GEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 345), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0209] *HLA-A*2402(Y84C; A236C)*

[0210] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-A*2402 (Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0211] GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEET
GKVKAHSQTDRENLRIALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQYAYDGKDYIAL
KEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKT
HMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVV
PSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 346), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0212] *HLA-A*2407(Y84C; A236C)*

[0213] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-A*2407(Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0214] GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEET
GKVKAQSQTDRENLRIALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQYAYDGKDYIAL
KEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKT
HMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVV
PSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 347), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0215] *HLA-A*3303(Y84C; A236C)*

[0216] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-A*3303(Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0217] GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQE
GPEYWDRNTRNVKAHSQIDRVDLGTLRGCYNQSEAGSHTIQMMYGCDVGSDGRFLRGYQQD
AYDGKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKE
TLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGT
FQKWASVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 348), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0218] *HLA-A*3401(Y84C; A236C)*

[0219] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-A 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-A*3401(Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDRN
TRKVKAQSQTDRVDLGTLRGCYNQSEDGSHTIQRMYGCDVGPDGRFLRGYQQDAYDGKDYIA
LNEDLRSWTAADMAAQITQRKWETAHEAEQWRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPK
THMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWASVV
VPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 349)

[0220] , 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0221] HLA-B

[0222] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는: a) i) WT1 펩타이드(예를 들어, 4개의 아미노산 내지 약 25개의 아미노산의 WT1 펩타이드); 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 제1 폴리펩타이드는 WT1 펩타이드와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이에 펩타이드 링커를 포함하고, 펩타이드 링커는 Cys 잔기를 포함하며, 제1 MHC 폴리펩타이드는 Cys 잔기를 도입하는 아미노산 치환을 포함하는 β2M 폴리펩타이드임); 및 b) 다음의 아미노산 서열에 대해 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HLA-B MHC 클래스 I 중쇄를 포함하는 제2 폴리펩타이드:

GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPREEPRAPWIEQEGPEYWDRNT
QIYKAQAQTDRESLRNLRGCYNQSEAGSHTLQSMYGCDVGPDGRLLRGHDQYAYDGKDYIAL
NEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQRRAYLEGECVEWLRRYLENGKDKLERADPPKTH
VTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDRTFQKWAAVVVPS
GEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (서열번호 350)

[0223] (여기서, 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys임); 및 c) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드(여기서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(서열번호 318)을 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 342)을 포함하고, 여기서, n은 1 내지 10의 정수이다. 일부 경우에, β2M 폴리펩타이드는 R12C 치환을 포함한다. 예를 들어, β2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLL
YYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKWDRDM (서열번호 314)

[0224] , 여기서 아미노산 12는 Cys이다. 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 표적 T 세포 상에서 활성화/자극 효과 또는 표적 T 세포 상에서 억제/저해 효과를 발휘하는 폴리펩타이드일 수 있다. 예를 들어, 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 사이토카인(예를 들어, IL2 폴리펩타이드, IL7 폴리펩타이드, IL12 폴리펩타이드, IL15 폴리펩타이드, IL17 폴리펩타이드IL21 폴리펩타이드, IL27 폴리펩타이드, IL-23 폴리펩타이드, TGFβ 폴리펩타이드 등; 및 모든 패밀리 구성원, 예를 들어, IL17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F, IL-17E를 포함), 4-1BBL 폴리펩타이드, ICOS-L 폴리펩타이드, OX-40L 폴리펩타이드, CD80 폴리펩타이드, CD86 폴리펩타이드,(CD80 및 CD86은 각각 B7-1 및 B7-2로도 알려짐), CD40 폴리펩타이드, CD70 폴리펩타이드, JAG1(CD339) 폴리펩타이드, ICAM(CD540 폴리펩타이드, PD-L1 폴리펩타이드, FasL 폴리펩타이드, PD-L2 폴리펩타이드, PD-1H (VISTA) 폴리펩타이드, ICOS-L(CD275) 폴리펩타이드, GITRL 폴리펩타이드, HVEM 폴리펩타이드, CXCL10 폴리펩타이드, CXCL9 폴리펩타이드, CXCL11 폴리펩타이드, CXCL13 폴리펩타이드 및 CX3CL1 폴리펩타이드, 갈렉틴-9 폴리펩타이드, CD83 폴리펩타이드, CD30L 폴리펩타이드, HLA-G 폴리펩타이드, MICA 폴리펩타이드, MICB 폴리펩타이드, HVEM(CD270) 폴리펩타이드, 림포톡신 베타 수용체 폴리펩타이드, 3/TR6 폴리펩타이드, ILT3 폴리펩타이드, ILT4 폴리펩타이드, CXCL10 폴리펩타이드, CXCL9 폴리펩타이드, CXCL11 폴리펩타이드, CXCL13 폴리펩타이드, 또는 CX3CL1 폴리펩타이드일 수 있다. 이들 면역조절 폴리펩타이드는 야생형 폴리펩타이드 또는 야생형 폴리펩타이드의 변이체일 수 있다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 활성화("자극") 면역조절 폴리펩타이드이고; 예를 들어, 면역조절 폴리펩타이드는 T 세포 상에서 활성화/자극 효과를 생성할 수 있다. 활성화 면역조절 폴리펩타이드의 예는, 예를 들어, CD80, CD86, 4-1BBL, OX40L, CD70, ICOS-L, CD40, ICAM(CD54), IL2, IL7, IL12, IL15, IL17, IL21, IL27, IL23, GITRL, TGFβ및 림포톡신 베타 수용체를 포함한다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 저해("억제") 면역조절 폴리펩타이드이며; 예를 들어, 면역조절 폴리펩타이드는 T 세포 상에서 억제/저해 효과를 생성할 수 있다. 저해 면역조절 폴리펩타이드의 예는, 예를 들어, PD-1H, PD-L1, PD-L2, TGFβ, FasL, HVEM, 갈렉틴-9, ILT3 및 ILT4를 포함한다. TGFβ 폴리펩타이드는 내용에 따라서 활성화/자극 효과 또는 억제/저해 효과 중 하나

를 생성할 수 있다.

[0225] 일부 경우에, 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같은 감소된 친화도 변이체이다. 일부 경우에, 제1폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드는 Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다.

[0226] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는 HLA-B 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-B 중쇄 폴리펩타이드는 도 10a에 도시된 HLA-B*0702, HLA-B*0801, HLA-B*1502, HLA-B*3802, HLA-B*4001, HLA-B*4601 또는 HLA-B*5301 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 HLA-B 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 및 A236C 치환을 포함한다.

[0227] *HLA-B*0702(Y84C; A236C)*

[0228] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-B 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-B*0702 (Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0229] GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPREEPRAPWIEQE GPEYWDRNTQIYKAQAQTDRESLRNLRGCYNQSEAGSHTLQSMYGCDVGPDGRLLRGHDQYA YDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQRRAYLEGECVEWLRRYLENGKDKL ERADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDRTFQK WAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 350), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0230] *HLA-B*0801 (Y84C; A236C)*

[0231] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-B 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-B*0801(Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0232] GSHSMRYFDTAMSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPREEPRAPWIEQE GPEYWDRNTQIFKTNTQTDRESLRNLRGCYNQSEAGSHTLQSMYGCDVGPDGRLLRGHNQYA YDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAARVAEQDRAYLEGTCVEWLRRYLENGKDTL ERADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDRTFQK WAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 351), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0233] *HLA-B*1502(Y84C; A236C)*

[0234] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-B 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-B*1502(Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0235] GSHSMRYFYTAMSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRMAPRAPWIEQ EGPEYWDRNTQISKTNTQTYRESLRNLRGCYNQSEAGSHIIQRMYGCDVGPDGRLLRGYDQSA YDGKDYIALNEDLSSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQLRAYLEGLCVEWLRRYLENGKETL QRADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDRTFQ KWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 352), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0236] *HLA-B*3802 (Y84C; A236C)*

[0237] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-B 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-B*3802 (Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0238] GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPREEPRAPWIEQE
GPEYWDRNTQICKTNTQTYRENLRTALRCYNQSEAGSHTLQRMYGCDVGPDGRLLRGHNQFA
YDGKDYIALNEDLSSWTAADTAAQITQRKWEAARVAEQLRTYLEGTCVEWLRRYLENGKETL
QRADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDRTFQ
KWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 353), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0239] *HLA-B*4001(Y84C; A2346C)*

[0240] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-B 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-B*4001(Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0241] GSHSMRYFHTAMSRPGRGEPRFITVGYVDDTLFVRFDSDATSPRKEPRAPWIEQE
GPEYWDRETQISKTNTQTYRESLRNLRGCYNQSEAGSHTLQRMYGCDVGPDGRLLRGHNQYA
YDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQISQRKLEAARVAEQLRAYLEGECVEWLRRYLENGKDKL
ERADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDRTFQK
WAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 354), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0242] *HLA-B*4601 (Y84C; A236C)*

[0243] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-B 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-B*4601(Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0244] GSHSMRYFYTAMSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRMAPRAPWIEQ
EGPEYWDRETQKYKRQAQTDRVSLRNLRGCYNQSEAGSHTLQRMYGCDVGPDGRLLRGHDQ
SAYDGKDYIALNEDLSSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQWRAYLEGLCVEWLRRYLENGKE
TLQRADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDRTF
QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 355), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0245] *HLA-B*5301(Y84C; A236C)*

[0246] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-B 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-B*5301(Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0247] GSHSMRYFYTAMSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRTEPRAPWIEQE
GPEYWDRNTQIFKTNTQTYRENLRIALRCYNQSEAGSHIIQRMYGCDLGPDGRLLRGHDQSAY
DGKDYIALNEDLSSWTAADTAAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGLCVEWLRRYLENGKETLQ
RADPPKTHVTHHPVSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDRTFQK
WAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (서열번호 356), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0248] **HLA-C**

[0249] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는: a) i) WT-1 펩타이드(예를 들어, 4개의 아미노산 내지 약 25개의 아미노산의 1 WT-1 펩타이드); 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드(여기서, 제1 폴리펩타이드는 WT-1 펩타이드와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이에 펩타이드 링커를 포함하고, 펩타이드 링커는 Cys 잔기를 포함하며, 제1 MHC 폴리펩타이드는 Cys 잔기를 도입하는 아미노산 치환을 포함하는 β2M 폴리펩타이드임); 및 b) 다음의 아미노산 서열에 대해 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HLA-C MHC 클래스 I 중쇄를 포함하는 제2 폴리펩타이드:

CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQEGPEYWDRE
TQNYKRQAQADRVSLRNLRGCYNQSEDGSHTLQRMYGCDLGPDGRLLRGYDQSAYDGKDYI
ALNEDLRSWTAADTAAQITQRKLEAARAAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRAEPPKT
HVTHHPLSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVV
PSGQEQRYTCHMQHEGLQEPLTLSWEP (서열번호 357)

[0250] (여기서, 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys임); 및 c) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하되, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(서열번호 318)을 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n (서열번호 342)을 포함하고, 여기서, n은 1 내지 10의 정수이다. 일부 경우에, β2M 폴리펩타이드는 R12C 치환을 포함한다. 예를 들어, β2M 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다: IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKWDRDM (서열번호 314), 여기서 아미노산 12는 Cys이다. 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 표적 T 세포 상에서 활성화/자극 효과 또는 표적 T 세포 상에서 억제/저해 효과를 발휘하는 폴리펩타이드일 수 있다. 예를 들어, 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 사이토카인(예를 들어, IL2 폴리펩타이드, IL7 폴리펩타이드, IL12 폴리펩타이드, IL15 폴리펩타이드, IL17 폴리펩타이드, IL21 폴리펩타이드, IL27 폴리펩타이드, IL-23 폴리펩타이드, TGFβ 폴리펩타이드 등; 및 모든 패밀리 구성원, 예를 들어, IL17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F, IL-17E를 포함), 4-1BBL 폴리펩타이드, ICOS-L 폴리펩타이드, OX-40L 폴리펩타이드, CD80 폴리펩타이드, CD86 폴리펩타이드(CD80 및 CD86은 각각 B7-1 및 B7-2로도 알려짐), CD40 폴리펩타이드, CD70 폴리펩타이드, JAG1(CD339) 폴리펩타이드, ICAM(CD540 폴리펩타이드, PD-L1 폴리펩타이드, FasL 폴리펩타이드, PD-L2 폴리펩타이드, PD-1H (VISTA) 폴리펩타이드, ICOS-L(CD275) 폴리펩타이드, GITRL 폴리펩타이드, HVEM 폴리펩타이드, CXCL10 폴리펩타이드, CXCL9 폴리펩타이드, CXCL11 폴리펩타이드, CXCL13 폴리펩타이드 및 CX3CL1 폴리펩타이드, 갈렉틴-9 폴리펩타이드, CD83 폴리펩타이드, CD30L 폴리펩타이드, HLA-G 폴리펩타이드, MICA 폴리펩타이드, MICB 폴리펩타이드, HVEM(CD270) 폴리펩타이드, 림포톡신 베타 수용체 폴리펩타이드, 3/TR6 폴리펩타이드, ILT3 폴리펩타이드, ILT4 폴리펩타이드, CXCL10 폴리펩타이드, CXCL9 폴리펩타이드, CXCL11 폴리펩타이드, CXCL13 폴리펩타이드, 또는 CX3CL1 폴리펩타이드일 수 있다. 이들 면역조절 폴리펩타이드는 야생형 폴리펩타이드 또는 야생형 폴리펩타이드의 변이체일 수 있다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 활성화("자극") 면역조절 폴리펩타이드이고; 예를 들어, 면역조절 폴리펩타이드는 T 세포 상에서 활성화/자극 효과를 생성할 수 있다. 활성화 면역조절 폴리펩타이드의 예는, 예를 들어, CD80, CD86, 4-1BBL, OX40L, CD70, ICOS-L, CD40, ICAM(CD54), IL2, IL7, IL12, IL15, IL17, IL21, IL27, IL23, GITRL, TGFβ및 림포톡신 베타 수용체를 포함한다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 저해("억제") 면역조절 폴리펩타이드이며; 예를 들어, 면역조절 폴리펩타이드는 T 세포 상에서 억제/저해 효과를 생성할 수 있다. 저해 면역조절 폴리펩타이드의 예는, 예를 들어, PD-1H, PD-L1, PD-L2, TGFβ, FasL, HVEM, 갈렉틴-9, ILT3 및 ILT4를 포함한다. TGFβ 폴리펩타이드는 내용에 따라서 활성화/자극 효과 또는 억제/저해 효과 중 하나를 생성할 수 있다.

[0251] 일부 경우에, 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같은 감소된 친화도 변이체이다. 일부 경우에, 제1폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드는 Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다.

[0252] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)는 HLA-C 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드는 도 11a에 도시된 HLA-C*0102, HLA-C*0303, HLA-C*0304, HLA-C*0401, HLA-C*0602, HLA-C*0701, HLA-C*0702, HLA-C*0801 또는 HLA-C*1502 아미노산 서열 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%, 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드는 Y84C 및 A236C 치환을 포함한다.

[0253] *HLA-C*01:02(Y84C; A236C)*

[0254] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-C*01:02 (Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0255] CSHSMKYFFTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQE
GPEYWDRETQKYKRQAQTDRVSLRNLRGCYNQSEAGSHTLQWMCGCDLGPDGRLLRGYDQY
AYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQRRAYLEGTCVEWLRRYLENGKET
LQRAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQWDGEDQTQDTELVETRPCGDGTF
QKWAAVMVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP (서열번호 358), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0256] *HLA-C*0303(Y84C; A236C)*

[0257] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-C*03:03 (Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0258] GSHSMRYFYTAVSRPGRGEPHFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQ
EGPEYWDRETQKYKRQAQTDRVSLRNLRGCYNQSEARSHIIQRMYGCDVGPDGRLLRGYDQY
AYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQLRAYLEGLCVEWLRRYLKNGKET
LQRAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQWDGEDQTQDTELVETRPCGDGTF
QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP (서열번호 359), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0259] *HLA-C*0304(Y84C; A236C)*

[0260] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-C*03:04 (Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0261] GSHSMRYFYTAVSRPGRGEPHFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQ
EGPEYWDRETQKYKRQAQTDRVSLRNLRGCYNQSEAGSHIIQRMYGCDVGPDGRLLRGYDQY
AYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQLRAYLEGLCVEWLRRYLKNGKET
LQRAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQWDGEDQTQDTELVETRPCGDGTF
QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP (서열번호 360), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0262] *HLA-C*0401(Y84C; A236C)*

[0263] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-C*04:01 (Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0264] GSHSMRYFSTSVSWPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPREPWVEQ
EGPEYWDRETQKYKRQAQADRVNLRKLRGCYNQSEDGSHTLQRMFGCDLGPDGRLLRGYNQ
FAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQRRAYLEGTCVEWLRRYLENGKE
TLQRAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQWDGEDQTQDTELVETRPCGDGT
FQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWKP (서열번호 361), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0265] *HLA-C*0602 (Y84C; A236C)*

[0266] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-C*06:02 (Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0267] CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQ EGPEYWDRETQKYKRQAQADRVNLRKLRGCYNQSEDGSHTLQWMYGCDLGPDGRLLRGYD QSAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQWRAYLEGTCVEWLRRYLENG KETLQRAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGD GTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP (서열번호 362), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0268] *HLA-C*0701(Y84C; A236C)*

[0269] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-C*07:01(Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0270] CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQ EGPEYWDRETQNYKRQAQADRVSLRNLRGCYNQSEDGSHTLQRMYGCDLGPDGRLLRGYDQ SAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKLEAARAAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKE TLQRAEPPKTHVTHHPLSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGT FQKWAAVVVPSGQEQRYTCHMQHEGLQEPLTLSWEP (서열번호 357), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0271] *HLA-C*0702(Y84C; A236C)*

[0272] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-C*07:02(Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0273] CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQ EGPEYWDRETQKYKRQAQADRVSLRNLRGCYNQSEDGSHTLQRMSGCDLGPDGRLLRGYDQS AYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKLEAARAAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKET LQRAEPPKTHVTHHPLSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTF QKWAAVVVPSGQEQRYTCHMQHEGLQEPLTLSWEP (서열번호 404), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0274] *HLA-C*0801(Y84C; A236C)*

[0275] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-C*08:01 (Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0276] CSHSMRYFYTAVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVQFDSDAASPRGEPRAPWVEQ EGPEYWDRETQKYKRQAQTDRVSLRNLRGCYNQSEAGSHTLQRMYGCDLGPDGRLLRGYNQ FAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAARTAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKK TLQRAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGT FQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWGP (서열번호 363), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0277] *HLA-C*1502(Y84C; A236C)*

[0278] 일부 경우에, 본 개시내용의 다중 이황화-연결된 TMMP(예를 들어, 이중 이황화 연결된 TMMP)에 존재하는 HLA-C 중쇄 폴리펩타이드는 다음의 HLA-C*15:02(Y84C; A236C) 아미노산 서열에 대해 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다:

[0279] CSHSMRYFYTAVSRPGRGEPHFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQ
EGPEYWDRETQNYKRQAQTDRVNLRKLRGCYNQSEAGSHIIQRMYGCDLGPDGRLLRGHDQL
AYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKET
LQRAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTF
QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP (서열번호 364), 여기서 아미노산 84는 Cys이고, 아미노산 236은 Cys이다.

[0280] **스캐폴드 폴리펩타이드**

[0281] TMMP는 Fc 폴리펩타이드를 포함할 수 있거나, 또는 다른 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0282] 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드는 항체-기반 스캐폴드 폴리펩타이드 및 비-항체-기반 스캐폴드를 포함한다. 비-항체-기반 스캐폴드는, 예를 들어, 알부민, XTEN(연장된 재조합체) 폴리펩타이드, 트랜스페린, Fc 수용체 폴리펩타이드, 엘라스틴-유사 폴리펩타이드(예를 들어, 문헌[Hassouneh et al. (2012) *Methods Enzymol.* 502:215]; 예를 들어, (Val-Pro-Gly-X-Gly; 서열번호 59)의 펜타펩타이드 반복 단위를 포함하는 폴리펩타이드, 여기서, X는 프롤린이 아닌 임의의 아미노산임), 알부민-결합 폴리펩타이드, 실크-유사 폴리펩타이드(예를 들어, 문헌[Valluzzi et al. (2002) *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 357:165] 참조), 실크-엘라스틴-유사 폴리펩타이드(SELP; 예를 들어, 문헌[Megeed et al. (2002) *Adv Drug Deliv Rev.* 54:1075]) 등을 포함한다. 적합한 XTEN 폴리펩타이드는, 예를 들어, WO 2009/023270, WO 2010/091122, WO 2007/103515, 미국 특허 제2010/0189682호 및 미국 특허 제2009/0092582호에 개시된 것을 포함하고; 또한 문헌[Schellenberger et al. (2009) *Nat Biotechnol.* 27:1186)] 참조. 적합한 알부민 폴리펩타이드는, 예를 들어, 인간 혈청 알부민을 포함한다.

[0283] 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드는 일부 경우에 반감기 연장 폴리펩타이드일 수 있다. 따라서, 일부 경우에, 적합한 스캐폴드 폴리펩타이드는 스캐폴드 폴리펩타이드가 없는 대조군 TMMP에 비해 TMMP의 생체내 반감기(예를 들어, 혈청 반감기)를 증가시킨다. 예를 들어, 일부 경우에, 스캐폴드 폴리펩타이드는 스캐폴드 폴리펩타이드가 없는 대조군 TMMP에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 2-배, 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 25-배, 적어도 약 50-배, 적어도 약 100-배, 또는 100-배 초과만큼 TMMP의 생체내 반감기(예를 들어, 혈청 반감기)를 증가시킨다. 예로서, 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드가 없는 대조군 TMMP에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 50%, 적어도 약 2-배, 적어도 약 2.5-배, 적어도 약 5-배, 적어도 약 10-배, 적어도 약 25-배, 적어도 약 50-배, 적어도 약 100-배, 또는 100-배 초과만큼 TMMP의 생체내 반감기(예를 들어, 혈청 반감기)를 증가시킨다.

[0284] **Fc 폴리펩타이드**

[0285] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드 쇄는 Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용의 TMMP의 Fc 폴리펩타이드는 인간 IgG1 Fc, 인간 IgG2 Fc, 인간 IgG3 Fc, 인간 IgG4 Fc 등일 수 있다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 5A 내지 도 5G에 도시된 Fc 영역의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 영역은 도 5A에 도시된 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 영역은 도 5A에 도시된 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 N77의 치환을 포함하며; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 N77A 치환을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 5A에 도시된 인간 IgG2 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 5A에 도시된 인간 IgG2 Fc 폴리펩타이드의 아미노산 99 내지 325에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 5A에 도시된 인간 IgG3 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일

성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 5A에 도시된 인간 IgG3 Fc 폴리펩타이드의 아미노산 19 내지 246에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 5B에 도시된 인간 IgM 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 5B에 도시된 인간 IgM Fc 폴리펩타이드의 아미노산 1 내지 276에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 5C에 도시된 인간 IgA 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 예를 들어, Fc 폴리펩타이드는 도 5C에 도시된 인간 IgA Fc 폴리펩타이드의 아미노산 1 내지 234에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0286] 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 5C에 도시된 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드는 도 5C에 도시된 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드의 아미노산 100 내지 327에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0287] 일부 경우에, IgG4 Fc 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS

[0288] RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호 365).

[0289] 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 도 5A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 N297(도 5A에 도시된 아미노산 서열의 N77)의 아스파라긴 이외의 아미노산으로의 치환을 제외하고 도 5A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 도 5C에 도시된 아미노산 서열(도 5A에 도시된 아미노산 서열의 N77인 N297A 치환을 포함하는 인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 L234(도 5A에 도시된 아미노산 서열의 L14)의 류신 이외의 아미노산으로의 치환을 제외하고 도 5A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 L235(도 5A에 도시된 아미노산 서열의 L15)의 류신 이외의 아미노산으로의 치환을 제외하고 도 5A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)을 포함한다.

[0290] 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 도 5E에 도시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 도 5F에 도시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 도 5G에 도시된 아미노산 서열(도 5G에 도시된 아미노산 서열의 14 및 15번 위치에 대응하는 L234A 치환 및 L235A 치환을 포함하는 인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 프롤린 이외의 아미노산으로 P331의 치환(도 5A에 도시된 아미노산 서열의 P111)을 제외하고, 도 5A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)을 포함하며; 일부 경우에, 치환은 P331S 치환이다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 L234 및 L235에서(도 5A에 도시된 아미노산 서열의 L14 및 L15)의 류신 이외의 아미노산으로의 치환을 제외하고 도 5A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 L234 및 L235에서(도 5A에 도시된 아미노산 서열의 L14 및 L15)의 류신 이외의 아미노산으로의 치환 및 P331(도 5A에 도시된 아미노산 서열의 P111)의 프롤린 이외의 아미노산으로의 치환을 제외하고 도 5A에 도시된 아미노산 서열(인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 도 5E에 도시된 아미노산 서열(L234F, L235E 및 P331S 치환을 포함하는(도 5E에 도시된 아미노산 서열의 14, 15 및 111번 아미노산 위치에 대응하는) 인간 IgG1 Fc)을 포함한다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 Fc 폴리펩타이드는 도 5G에 도시한 바와 같은 L234A 및 L235A 치환(도 5A에 도시된 아미노산 서열의 L14 및 L15의 Ala으로

의 치환)을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다.

[0291] **링커**

[0292] 본 개시내용의 TMMP는 하나 이상의 링커를 포함할 수 있으며, 여기서 하나 이상의 링커는: i) MHC 클래스 I 폴리펩타이드와 Ig Fc 폴리펩타이드 사이(이러한 링커는 본 명세서에서 "L1"로서 지칭됨); ii) 면역조절 폴리펩타이드와 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 사이(이러한 링커는 본 명세서에서 "L2"로서 지칭됨); iii) 제1 면역조절 폴리펩타이드와 제2 면역조절 폴리펩타이드 사이(이러한 링커는 본 명세서에서 "L3"으로서 지칭됨); iv) 펩타이드 항원("에피토프")와 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 사이; v) MHC 클래스 I 폴리펩타이드와 이량체화 폴리펩타이드 사이(예를 들어, 이량체화 쌍의 제1 또는 제2 구성원); 및 vi) 이량체화 폴리펩타이드(예를 들어, 이량체화 쌍의 제1 구성원 또는 제2 구성원)와 IgFc 폴리펩타이드 사이 중 하나 이상에 있다.

[0293] 적합한 링커(또한 "스페이서"로서 지칭됨)는 용이하게 선택될 수 있고, 임의의 다수의 적합한 길이, 예컨대 1개의 아미노산 내지 25개의 아미노산, 3개의 아미노산 내지 20개의 아미노산, 2개의 아미노산 내지 15개의 아미노산, 3개의 아미노산 내지 12개의 아미노산(4개의 아미노산 내지 10개의 아미노산, 5개의 아미노산 내지 9개의 아미노산, 6개의 아미노산 내지 8개의 아미노산, 또는 7개의 아미노산 내지 8개의 아미노산을 포함)을 가질 수 있다. 적합한 링커는 길이가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 아미노산일 수 있다. 일부 경우에, 링커는 길이가 25개의 아미노산 내지 50개의 아미노산, 예를 들어, 길이가 25 내지 30, 30 내지 35, 35 내지 40, 40 내지 45, 또는 45 내지 50개의 아미노산이다.

[0294] 예시적인 링커는 글리신 중합체$(G)_n$, 글리신-세린 중합체(예를 들어, $(GS)_n$, $(GSGGS)_n$(서열번호 366) 및 $(GGGS)_n$(서열번호 367)을 포함하며, n은 적어도 1의 정수임), 글리신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체 및 당업계에 공지된 다른 유연한 링커를 포함한다. 글리신 및 글리신-세린 중합체가 사용될 수 있으며; Gly과 Ser은 둘 다 상대적으로 불포화이고, 따라서 성분 사이의 중성 테더(tether)로서 작용할 수 있다. 글리신 중합체가 사용될 수 있으며; 글리신은 심지어 알라닌보다 상당히 더 많은 파이-프사이 공간에 접근하고, 더 긴 측쇄를 갖는 잔기보다 훨씬 덜 제한되어 있다(문헌[Scheraga, *Rev. Computational Chem.* 11173-142 (1992)] 참조). 예시적인 링커는 GGSG(서열번호 368), GGSGG(서열번호 369), GSGSG(서열번호 370), GSGGG(서열번호 371), GGGSG(서열번호 372), GSSSG(서열번호 373) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 예시적인 링커는, 예를 들어, $Gly(Ser_4)n$(서열번호 374)일 수 있으며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 (GSSSS)n(서열번호 375)을 포함하며, n은 4이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 (GSSSS)n(서열번호 376)을 포함하며, n은 5이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 (GGGGS)n(서열번호 377)을 포함하며, n은 1이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 (GGGGS)n(서열번호 378)을 포함하며, n은 2이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 (GGGGS)n(서열번호 379)을 포함하며, n은 3이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 (GGGGS)n(서열번호 380)을 포함하며, n은 4이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 (GGGGS)n(서열번호 381)을 포함하며, n은 5이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 (GGGGS)n(서열번호 382)을 포함하며, n은 6이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 (GGGGS)n(서열번호 383)을 포함하며, n은 7이고, 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 (GGGGS)n(서열번호 384)을 포함하며, n은 8이며, 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 (GGGGS)n(서열번호 385)을 포함하고, n은 9이며, 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 (GGGGS)n(서열번호 386)을 포함하고, n은 10이다. 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 AAAGG(서열번호 387)를 포함한다.

[0295] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드에 존재하는 링커 폴리펩타이드는 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드에 존재하는 시스테인 잔기와 이황화결합을 형성할 수 있는 시스테인 잔기를 포함한다. 일부 경우에, 예를 들어, 적합한 링커는 아미노산 서열 GCGGSGGGGSGGGGS(서열번호 317)를 포함한다. 다른 예로서, 적합한 링커는 아미노산 서열 GCGGS(G4S)n(서열번호 315)을 포함할 수 있으며, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9이다. 예를 들어, 일부 경우에, 링커는 아미노산 서열 GCGGSGGGGSGGGGSGGGGS(서열번호 316)를 포함한다. 다른 예로서, 링커는 아미노산 서열 GCGGSGGGGSGGGGS(서열번호 317)를 포함한다.

[0296] **에피토프**

[0297] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 에피토프(하나 이상의 에피토프를 제시하는 펩타이드)는 MHC와 함께 TCR에 에피토프를 제시하는 WT-1 펩타이드, 예를 들어, WT-1 펩타이드이다. WT-1 아이소폼의 아미노산 서열은 도 3A 내지 도 3E에 제시된다. 하나 이상의 에피토프를 제시하는 WT-1 펩타이드는 본 명세서에서 "WT-1 펩타이드" 또는 "WT-1 에피토프"로서 지칭된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 도

3A 내지 도 3E 중 어느 하나에 도시된 WT-1 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열의 4 내지 25개의 인접한 아미노산(예를 들어, 4 아미노산(aa), 5 aa, 6 aa, 7 aa, 8 aa, 9 aa, 10 내지 15 aa, 15 내지 20 aa, 또는 20 내지 25 aa)의 펩타이드일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 도 3A에 도시된 WT-1 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열의 4 내지 25개의 인접한 아미노산(예를 들어, 4 아미노산(aa), 5 aa, 6 aa, 7 aa, 8 aa, 9 aa, 10 내지 15 aa, 15 내지 20 aa, 또는 20 내지 25 aa)의 펩타이드일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 도 3B에 도시된 WT-1 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열의 4 내지 25개의 인접한 아미노산(예를 들어, 4 아미노산(aa), 5 aa, 6 aa, 7 aa, 8 aa, 9 aa, 10 내지 15 aa, 15 내지 20 aa, 또는 20 내지 25 aa)의 펩타이드일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 도 3C에 도시된 WT-1 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열의 4 내지 25개의 인접한 아미노산(예를 들어, 4 아미노산(aa), 5 aa, 6 aa, 7 aa, 8 aa, 9 aa, 10 내지 15 aa, 15 내지 20 aa, 또는 20 내지 25 aa)의 펩타이드일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 도 3D에 도시된 WT-1 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열의 4 내지 25개의 인접한 아미노산(예를 들어, 4 아미노산(aa), 5 aa, 6 aa, 7 aa, 8 aa, 9 aa, 10 내지 15 aa, 15 내지 20 aa, 또는 20 내지 25 aa)의 펩타이드일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 도 3E에 도시된 WT-1 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열의 4 내지 25개의 인접한 아미노산(예를 들어, 4 아미노산(aa), 5 aa, 6 aa, 7 aa, 8 aa, 9 aa, 10 내지 15 aa, 15 내지 20 aa, 또는 20 내지 25 aa)의 펩타이드일 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 6개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 7개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 8개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 9개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 10개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 11개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 6개의 아미노산 내지 25개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 6개의 아미노산 내지 20개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 7개의 아미노산 내지 25개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 7개의 아미노산 내지 20개의 아미노산이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 길이가 적어도 4개의 아미노산, 길이가 적어도 6개의 아미노산 또는 길이가 적어도 7개의 아미노산이다.

[0298] 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 에피토프는 길이가 약 4개의 아미노산 내지 약 25개의 아미노산일 수 있으며, 예를 들어, 에피토프는 길이가 4개의 아미노산(aa) 내지 10 aa, 10 aa 내지 15 aa, 15 aa 내지 20 aa, 또는 20 aa 내지 25 aa일 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 에피토프는 길이가 4개의 아미노산(aa), 5 aa, 6 aa, 7, aa, 8 aa, 9 aa, 10 aa, 11 aa, 12 aa, 13 aa, 14 aa, 15 aa, 16 aa, 17 aa, 18 aa, 19 aa, 20 aa, 21 aa, 22 aa, 23 aa, 24 aa 또는 25 aa일 수 있다. 일부 경우에, TMMP에 존재하는 에피토프는 길이가 5개의 아미노산 내지 10개의 아미노산, 예를 들어, 5 aa, 6 aa, 7 aa, 8 aa, 9 aa 또는 10 aa이다.

[0299] 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프는 T-세포에 의해 특이적으로 결합되는 펩타이드이며, 즉, 에피토프는 WT-1 에피토프-특이적 T 세포에 의해 특이적으로 결합된다. 에피토프-특이적 T 세포는 기준 아미노산 서열을 갖는 에피토프에 결합하지만, 기준 아미노산 서열과 상이한 에피토프에 실질적으로 결합하지 않는다. 예를 들어, 10^{-6} M 미만, 10^{-5} M 미만, 또는 10^{-4} M 미만인 친화도라고 하더라도, 에피토프-특이적 T 세포는 기준 아미노산 서열을 갖는 에피토프에 결합하고, 기준 아미노산 서열과 상이한 에피토프에 결합한다. 에피토프-특이적 T 세포는 적어도 10^{-7}M, 적어도 10^{-8}M, 적어도 10^{-9}M 또는 적어도 10^{-10}M의 친화도로 특이적인 에피토프에 결합할 수 있다.

[0300] 본 개시내용의 TMMP에 포함하는 데 적합한 WT-1 펩타이드의 예는 CMTWNQMNLGATLKG(서열번호 223), WNQMNLGATLKGVAA(서열번호 224), CMTWNYMNLGATLKG(서열번호 225), WNYMNLGATLKGVAA(서열번호 226), MTWNQMNLGATLKGV(서열번호 227), TWNQMNLGATLKGVA(서열번호 228), CMTWNLMNLGATLKG(서열번호 229), MTWNLMNLGATLKGV(서열번호 230), TWNLMNLGATLKGVA(서열번호 231), WNLMNLGATLKGVAA(서열번호 232), MNLGATLK

(서열번호 233), MTWNYMNLGATLKGV(서열번호 234), TWNYMNLGATLKGVA(서열번호 235), CMTWNQMNLGATLKGVA(서열번호 236), CMTWNLMNLGATLKGVA(서열번호 237), CMTWNYMNLGATLKGVA(서열번호 238), GYLRNPTAC(서열번호 239), GALRNPTAL(서열번호 240), YALRNPTAC(서열번호 241), GLLRNPTAC(서열번호 242), RYRPHPGAL(서열번호 243), YQRPHPGAL(서열번호 244), RLRPHPGAL(서열번호 245), RIRPHPGAL(서열번호 246), QFPNHSFKHEDPMGQ(서열번호 247), HSFKHEDPY(서열번호 248), QFPNHSFKHEDPM(서열번호 249), QFPNHSFKHEDPY(서열번호 250), KRPFMCAYPGCNK(서열번호 251), KRPFMCAYPGCYK(서열번호 252), FMCAYPGCY(서열번호 253), FMCAYPGCK(서열번호 254), KRPFMCAYPGCNKRY(서열번호 255), SEKRPFMCAYPGCNK(서열번호 256), KRPFMCAYPGCYKRY(서열번호 257), NLMNLGATL(서열번호 258), VLDFAPPGA(서열번호 259); RMFPNAPYL(서열번호 260); CMTWNQMN(서열번호 261); CYTWNQMNL(서열번호 269); NYMNLGATL(서열번호 263); YMFPNAPYL(서열번호 264); SLGEQQYSV(서열번호 265); CMTWNQMNL(서열번호 266); 및 NQMNLGATL(서열번호 267)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 펩타이드는 CMTWNQMN(서열번호 261)이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 펩타이드는 CYTWNQMNL(서열번호 269)이다.

[0301] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 펩타이드는 HLA-A*2402-제한된 에피토프를 제시한다. HLA-A*2402-제한된 에피토프를 제시하는 WT-1 펩타이드는, 예를 들어, CMTWNQMN(서열번호 261); NYMNLGATL(서열번호 263)(WT-1 239-247; Q240Y); CYTWNQMNL(서열번호 269)(WT-1 235-243); CMTWNQMNL(서열번호 266)(WT-1 235-243); NQMNLGATL(서열번호 267)(WT-1 239-247); 및 NLMNLGATL(서열번호 258)(WT-1 239-247; Q240L)를 포함한다.

[0302] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 WT-1 펩타이드는 HLA-A*0201-제한된 에피토프를 제시한다. HLA-A*0201-제한된 에피토프를 제시하는 WT-1 펩타이드는, 예를 들어, VLDFAPPGA(서열번호 259)(WT-1 37-45); RMFPNAPYL(서열번호 260)(WT-1 126-134); YMFPNAPYL(서열번호 264)(WT-1 126-134; R126Y); SLGEQQYSV(서열번호 265)(WT-1 187-195); 및 NLMNLGATL(서열번호 258)(WT-1 239-247; Q240L)을 포함한다.

[0303] **HLA/펩타이드 결합 분석**

[0304] 주어진 펩타이드(예를 들어, WT-1 펩타이드)가 클래스 I HLA(HLA 중쇄 및 β2M 폴리펩타이드를 포함)에 결합하는지의 여부 및 HLA 복합체에 결합되는 때는 에피토프를 TCR에 효과적으로 제시할 수 있고, 임의의 다수의 잘 공지된 방법을 이용하여 결정될 수 있다. 분석은 결합 분석 및 T-세포 활성화 분석을 포함한다.

[0305] 세포 기반 결합 분석

[0306] 일례로서, 세포-기반 펩타이드-유도 안정화 분석을 사용하여 펩타이드-HLA 클래스 I 결합을 결정할 수 있다. 본 분석에서, 관심 대상의 펩타이드는 TAP-결핍 세포, 즉, 항원 가공(TAP) 기작과 연관된 결함 수용체, 및 결과적으로, 소수의 표면 클래스 I 분자를 갖는 세포에 결합하도록 허용된다. 이러한 세포는, 예를 들어, 인간 T2 세포주(T2 (174 × CEM.T2; American Type Culture Collection (ATCC) No. CRL-1992)를 포함한다. 문헌 [Henderson et al. (1992) *Science* 255:1264]. 소포체 내로 사이토졸 펩타이드의 효율적인 TAP-매개 수송 없이, 조립된 클래스 I 복합체는 구조적으로 불안정하며, 세포 표면에서 일시적으로만 유지된다. 그러나, T2 세포가 클래스 I에 결합할 수 있는 외인성 펩타이드와 함께 인큐베이션될 때, 표면 펩타이드-HLA 클래스 I 복합체는 안정화되고, 예를 들어, pan 항-클래스 I 단클론성 항체를 이용하는 유세포분석에 의해 검출될 수 있다. 펩타이드의 첨가에 의한 세포 표면 상의 펩타이드-HLA 복합체의 안정화 및 그 결과로 인한 증가된 수명은 이들의 정체를 입증한다. 분석 유세포 분석을 이용하여 수행될 수 있으며, 예를 들어, pan-HLA 클래스 I 항체는 형광 표지를 포함한다. HLA H 쇄의 다양한 대립형질 형태에 대한 펩타이드의 결합은 관심 대상의 대립형질 HLA H 쇄를 발현시키기 위해 T2 세포를 유전자 변형시킴으로써 시험될 수 있다.

[0307] 다음은 HLA A*0201에 대한 펩타이드 결합을 평가하는 T2 분석 사용의 비제한적 예이다. T2 세포는 세포 배양물 배지에서 세척되고, 10^6개의 세포/㎖로 농축된다. 관심 대상의 펩타이드는 세포 배양물 배지에서 제조되고, 연속 희석되어 200 μM, 100 μM, 20 μM 및 2 μM의 농도를 제공한다. 세포는 각각의 펩타이드 희석물과 1:1로 혼합되어 200㎕의 최종 용적 및 100 μM, 50 μM, 10 μM 및 1 μM의 최종 펩타이드 농도를 제공한다. HLA A*0201 결합 펩타이드, GILGFVFTL(서열번호 395), 및 비-HLA A*0201-제한된 펩타이드, HPVGEADYF(서열번호 396) (HLA-B*3501)는 각각 양성 및 음성 대조군으로서 포함된다. 세포/펩타이드 혼합물은 37℃ 5% CO_2에서 10분 동안 유지되고; 이어서, 실온에서 밤새 인큐베이션된다. 이어서, 세포는 2시간 동안 37℃에서 인큐베이션되고, 형광 표지된 항-인간 HLA 항체로 염색된다. 세포를 인산염 완충 식염수로 2회 세척하고, 유세포 분석을 이용하여 분석한다. 항-HLA 항체 염색의 평균 형광 강도(MFI)를 사용하여 결합 강도를 측정한다.

[0308] 생화학적 결합 분석

[0309] HLA 폴리펩타이드(β2M 폴리펩타이드와 복합체화된 HLA 중쇄 폴리펩타이드)는 무세포 시험관내 분석 시스템에서 관심 대상의 펩타이드에 대한 결합에 대해 시험될 수 있다. 예를 들어, 표지된 기준 펩타이드(예를 들어, 형광 표지)는 HLA 폴리펩타이드(β2M 폴리펩타이드와 복합체화된 HLA 중쇄 폴리펩타이드)에 결합하게 되어, HLA-기준 펩타이드 복합체를 형성한다. HLA-기준 펩타이드 복합체로부터 표지된 기준 펩타이드를 대신하는 관심 대상의 시험 펩타이드의 능력이 시험된다. 상대적 결합 친화도는 결합된 기준 펩타이드를 대신하는 데 필요한 시험 펩타이드의 양으로서 계산된다. 예를 들어, 문헌[van der Burg et al. (1995) *Human Immunol.* 44:189] 참조.

[0310] 다른 예에서, 관심 대상의 펩타이드는 HLA 분자(β2M 폴리펩타이드와 복합체화된 HLA 중쇄)와 함께 인큐베이션될 수 있고, HLA/펩타이드 복합체의 안정화는 면역분석 형식으로 측정될 수 있다. 관심 대상의 펩타이드가 HLA 분자를 안정화시키는 능력은 공지된 T-세포 에피토프를 제시하는 대조군 펩타이드의 능력과 비교된다. 안정화 검출은 항-HLA 항체를 이용하여 검출된 HLA/펩타이드 복합체의 천연 입체구조의 존재 또는 부재에 기반한다. 예를 들어, 문헌[Westrop et al. (2009) *J. Immunol. Methods* 341:76; Steinitz et al. (2012) *Blood* 119:4073]; 및 미국 특허 제9,205,144호 참조.

[0311] T-세포 활성화 분석

[0312] 주어진 펩타이드가 클래스 I HLA(HLA 중쇄 및 β2M 폴리펩타이드를 포함)에 결합하는지의 여부 및 HLA 복합체에 결합되는 때는 에피토프를 TCR에 효과적으로 제시할 수 있고, 펩타이드-HLA 복합체에 대한 T-세포 반응을 평가함으로써 결정될 수 있다. 측정될 수 있는 T-세포 반응은, 예를 들어, 인터페론-감마(IFNγ) 생성, 세포독성 활성 등을 포함한다.

[0313] ELISPOT 분석

[0314] 적합한 분석은, 예를 들어, 효소 결합 면역스팟(ELISPOT) 분석을 포함한다. 본 분석에서, $CD8^+$ T 세포에 의한 IFNγ의 생성은 HLA 클래스 I과 복합체화된 관심 대상의 펩타이드를 제시하는 항원-제시 세포(APC)에 뒤이어 측정된다. IFNγ에 대한 항체는 다중-웰 플레이트의 웰 상에 고정된다. APC는 웰에 첨가되고, 펩타이드가 APC의 표면 상에서 HLA 클래스 I에 결합하도록 관심 대상의 펩타이드와 함께 일정 시간 동안 인큐베이션된다. 펩타이드에 특이적인 $CD8^+$ T 세포는 웰에 첨가되고, 플레이트는 약 24시간 동안 인큐베이션된다. 이어서, 웰은 세척되고, 고정된 항-IFNγ 항체에 결합된 임의의 IFNγ는 검출 가능하게 표지된 항-IFNγ 항체를 이용하여 검출된다. 비색 분석이 사용될 수 있다. 예를 들어, 검출 가능하게 표지된 항-IFNγ 항체는, 예를 들어, 알칼리성 포스파타제에 접합된 스트렙타비딘을 이용하여 검출될 수 있는 바이오틴-표지된 항-IFNγ 항체일 수 있다. BCIP/NBT(5-브로모-4-클로로-3-인돌릴 포스페이트/나이트로 블루 테트라졸륨) 용액을 첨가하여 분석을 진행한다. IFNγ-분비 T 세포의 존재를 착색된 스팟으로 확인한다. 음성 대조군은 펩타이드와 접촉되지 않은 APC를 포함한다. 다양한 HLA H 쇄 대립유전자를 발현시키는 APC를 사용하여 관심 대상의 펩타이드가 특정 HLA H 쇄를 포함하는 HLA 클래스 I 분자에 효과적으로 결합하는지의 여부를 결정한다.

[0315] 세포독성 분석

[0316] 주어진 펩타이드가 특정 HLA 클래스 I H 쇄에 결합하는지의 여부 및 H 쇄를 포함하는 HLA 클래스 I 복합체에 결합되는 때는 에피토프를 TCR에 효과적으로 제시할 수 있고, 또한 세포독성 분석을 이용하여 결정될 수 있다. 세포독성 분석은 세포독성 $CD8^+$ T 세포와 함께 표적 세포의 인큐베이션을 수반한다. 표적 세포는 이의 표면 상에 관심 대상의 펩타이드를 포함하는 펩타이드/HLA 클래스 I 복합체 및 시험될 HLA H 쇄를 포함하는 HLA 클래스 I 분자를 나타낸다. 표적 세포는, 예를 들어, ^{51}Cr으로 방사성 표지될 수 있다. 표적 세포가 세포독성 $CD8^+$ T 세포 상에서 TCR에 에피토프를 효과적으로 제시하여, 표적 세포를 향해 $CD8^+$ T 세포에 의한 세포독성 활성을 유도하는지의 여부는, 용해된 표적 세포로부터 ^{51}Cr의 방출을 측정함으로써 결정된다. 특이적 세포독성은 펩타이드의 존재 하의 세포독성 활성의 양에서 펩타이드의 부재 하의 세포독성 활성의 양을 차감 것으로서 계산될 수 있다.

[0317] 펩타이드-HLA 사량체를 이용하는 항원-특이적 T 세포의 검출

[0318] 다른 예에서, 펩타이드-HLA 복합체의 다량체(예를 들어, 사량체)는 형광 또는 중금속 태그에 의해 생성된다. 이어서, 다량체는 유세포분석(FACS) 또는 질량 세포 측정(CyTOF)을 통해 특정 T 세포를 확인 및 정량화하는 데 사용될 수 있다. 에피토프-특이적 T 세포의 검출은 펩타이드-결합된 HLA 분자가 항원-특이적 T 세포의 서브세트

상에서 특정 TCR에 결합할 수 있다는 직접적인 증거를 제공한다. 예를 들어, 문헌[Klenerman et al. (2002) *Nature Reviews Immunol.* 2:263] 참조.

[0319] **면역조절 폴리펩타이드**

[0320] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드는 야생형 면역조절 폴리펩타이드이다. 다른 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드는 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 친화도에 비해, 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 갖는 변이체 면역조절 폴리펩타이드이다. 공동면역조절 도메인에 대해 감소된 친화도를 나타내는 적합한 면역조절 도메인은 야생형 면역조절 도메인으로부터 1개의 아미노산(aa) 내지 20 aa 차이를 가질 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 1 aa, 2 aa, 3 aa, 4 aa, 5 aa, 6 aa, 7 aa, 8 aa, 9 aa 또는 10 aa의 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드만큼 아미노산 서열에 차이가 있다. 다른 예로서, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 11 aa, 12 aa, 13 aa, 14 aa, 15 aa, 16 aa, 17 aa, 18 aa, 19 aa, 또는 20 aa의 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드만큼 아미노산 서열에 차이가 있다. 예로서, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 단일 아미노산 치환을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 2개의 아미노산 치환(예를 들어, 2개 이하의 아미노산 치환)을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 3개의 아미노산 치환(예를 들어, 3개 이하의 아미노산 치환)을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 4개의 아미노산 치환(예를 들어, 4개 이하의 아미노산 치환)을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 5개의 아미노산 치환(예를 들어, 5개 이하의 아미노산 치환)을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 6개의 아미노산 치환(예를 들어, 6개 이하의 아미노산 치환)을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 7개의 아미노산 치환(예를 들어, 7개 이하의 아미노산 치환)을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 8개의 아미노산 치환(예를 들어, 8개 이하의 아미노산 치환)을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 9개의 아미노산 치환(예를 들어, 9개 이하의 아미노산 치환)을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 10개의 아미노산 치환(예를 들어, 10개 이하의 아미노산 치환)을 포함한다.

[0321] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 11개의 아미노산 치환(예를 들어, 11개 이하의 아미노산 치환)을 포함한다.

[0322] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 12개의 아미노산 치환(예를 들어, 12개 이하의 아미노산 치환)을 포함한다.

[0323] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 13개의 아미노산 치환(예를 들어, 13개 이하의 아미노산 치환)을 포함한다.

[0324] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 14개의 아미노산 치환(예를 들어, 14개 이하의 아미노산 치환)을 포함한다.

[0325] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 15개의 아미노산 치환(예를 들어, 15개 이하의 아미노산 치환)을 포함한다.

[0326] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 16개의 아미노산 치환(예를 들어, 16개 이하의 아미노산 치환)을 포함한다.

[0327] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생

형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 17개의 아미노산 치환(예를 들어, 17개 이하의 아미노산 치환)을 포함한다.

[0328] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 18개의 아미노산 치환(예를 들어, 18개 이하의 아미노산 치환)을 포함한다.

[0329] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 19개의 아미노산 치환(예를 들어, 19개 이하의 아미노산 치환)을 포함한다.

[0330] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 기준(예를 들어, 야생형) 면역조절 폴리펩타이드에 비해 20개의 아미노산 치환(예를 들어, 20개 이하의 아미노산 치환)을 포함한다.

[0331] 상기 논의한 바와 같이, 본 개시내용의 TMMP에 포함되기에 적합한 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 친화도에 비해, 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타낸다.

[0332] 면역조절 폴리펩타이드 및 동족 공동면역조절 폴리펩타이드의 예시적인 쌍은 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다:

[0333] a) 4-1BBL(면역조절 폴리펩타이드) 및 4-1BB(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);

[0334] b) PD-L1(면역조절 폴리펩타이드) 및 PD1(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);

[0335] c) IL-2(면역조절 폴리펩타이드) 및 IL-2 수용체(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);

[0336] d) CD80(면역조절 폴리펩타이드) 및 CD86(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);

[0337] e) CD86(면역조절 폴리펩타이드) 및 CD28(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);

[0338] f) OX40L(CD252)(면역조절 폴리펩타이드) 및 OX40(CD134)(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);

[0339] g) Fas 리간드(면역조절 폴리펩타이드) 및 Fas(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);

[0340] h) ICOS-L(면역조절 폴리펩타이드) 및 ICOS(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);

[0341] i) ICAM(면역조절 폴리펩타이드) 및 LFA-1(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);

[0342] j) CD30L(면역조절 폴리펩타이드) 및 CD30(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);

[0343] k) CD40(면역조절 폴리펩타이드) 및 CD40L(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);

[0344] l) CD83(면역조절 폴리펩타이드) 및 CD83L(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);

[0345] m) HVEM(CD270)(면역조절 폴리펩타이드) 및 CD160(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);

[0346] n) JAG1(CD339)(면역조절 폴리펩타이드) 및 Notch(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);

[0347] o) JAG1(면역조절 폴리펩타이드) 및 CD46(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);

[0348] p) CD80(면역조절 폴리펩타이드) 및 CTLA4(동족 공동면역조절 폴리펩타이드);

[0349] q) CD86(면역조절 폴리펩타이드) 및 CTLA4(동족 공동면역조절 폴리펩타이드); 및

[0350] r) CD70(면역조절 폴리펩타이드) 및 CD27 (동족 공동면역조절 폴리펩타이드).

[0351] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 100nM 내지 100μM인 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도를 가진다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0352] 본 개시내용에 제공되는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타낸다. 유사하게, 본 개시내용의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 TMMP는 동족 공동면역조절

폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타낸다. 따라서, 예를 들어, 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 본 개시내용의 TMMP는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도가 100nM 내지 100μM이다. 예를 들어, 일부 경우에, 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 본 개시내용의 TMMP는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0353] 도 19에서 개략적으로 다시한 바와 같이, 면역조절 폴리펩타이드(즉, 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드)는 임의의 다양한 위치에서 본 개시내용의 TMMP에 존재할 수 있다. 도 19는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물 위치를 도시하지만; 그러나, 면역조절 폴리펩타이드는 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 다양한 면역조절 폴리펩타이드일 수 있다. 도 19에 도시한 바와 같이, 면역조절 폴리펩타이드는 1) MHC 클래스 I 중쇄에 대해 N-말단; 2) MHC 클래스 I 중쇄에 대해 C-말단 및 Ig Fc 폴리펩타이드에 대해 N-말단; 다시 말해서, MHC 클래스 I 중쇄와 Ig Fc 폴리펩타이드 사이; 3) Ig Fc 폴리펩타이드에 대해 C-말단; 4) 펩타이드 에피토프에 대해 N-말단; 또는 5) β2M 폴리펩타이드에 대해 C-말단일 수 있다.

[0354] PD-L1 변이체

[0355] 하나의 비제한적 예로서, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 변이체 PD-L1 폴리펩타이드이다. 야생형 PD-L1은 PD1에 결합한다.

[0356] 야생형 인간 PD-L1 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

MRIFAVFIFM TYWHLLNAFT VTVPKDLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME
DKNIIQFVHG EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG
ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPVTSE HELTCQAEGY PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT
TTNSKREEKL FNVTSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAELVIPGNI LNVSIKICLT LSPST

[0357] (서열번호 1).

[0358] 야생형 인간 PD-L1 엑토도메인은 다음의 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

FT VTVPKDLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME DKNIIQFVHG
EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG ADYKRITVKV
NAPYNKINQR ILVVDPVTSE HELTCQAEGY PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL
FNVTSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAELVIPGNI LNVSIKI (서열번호 2).

[0359]

[0360] 야생형 PD-1 폴리펩타이드는 다음의 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA
AFPEDRSQPG QDCRFRVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAQIKESLRA
ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS LVLLVWVLAV ICSRAARGTI
GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS
SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL (서열번호 3).

[0361] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP가 변이체 PD-L1 폴리펩타이드를 포함하는 경우에, "동족 공동면역조절 폴리펩타이드"는 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 PD-1 폴리펩타이드이다.

[0362] 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 PD-L1 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해, PD-1(예를 들어, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 PD-1 폴리펩타이드)에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 PD-L1 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 PD-1(예를 들어, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 PD-1 폴리펩타이드)에 결합한다.

[0363] 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 PD-1에 대한 결합 친화도가 1nM 내지 1mM이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 PD-1에 대한 결합 친화도가 100nM 내지 100μM이다. 다른 예로서, 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 PD1(예를 들어, 서열번호 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 PD1 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0364] 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 단일 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 2 내지 10개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 2개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 4개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 6개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 7개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 8개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 9개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 PD-L1 폴리펩타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 제시된 PD-L1 아미노산 서열에 비해 10개의 아미노산 치환을 가진다.

[0365] 적합한 PD-L1 변이체는 다음의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다:

FT VTVPKXLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME DKNIIQFVHG
EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG ADYKRITVKV
NAPYNKINQR ILVVDPVTSE HELTCQAEGY PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL
FNVTSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAELVIPGNI LNVSIKI (서열번호 52)

[0366] , 여기서 X는 Asp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이다. 일부 경우에, X는 Arg이다.

[0367] 적합한 PD-L1 변이체는 다음의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다:

FT VTVPKDLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALXVYWEME DKNIIQFVHG
EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG ADYKRITVKV
NAPYNKINQR ILVVDPVTSE HELTCQAEGY PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL
FNVTSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAELVIPGNI LNVSIKI (서열번호 53)

[0368] , 여기서 X는 Ile 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Asp이다.

[0369] 적합한 PD-L1 변이체는 다음의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다:

FT VTVPKDLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME DKNIIQFVHG
EXDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG ADYKRITVKV
NAPYNKINQR ILVVDPVTSE HELTCQAEGY PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL
FNVTSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAELVIPGNI LNVSIKI (서열번호 54)

[0370] , 여기서 X는 Glu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Arg이다.

[0371] CD80 변이체

[0372] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 변이체 CD80 폴리펩타이드이다. 야생형 CD80은 CD28에 결합한다. 야생형 CD80은 또한 CD86에 결합한다.

[0373] 인간 CD80의 엑토도메인의 야생형 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (서열번호 4).

[0374]

[0375] 야생형 CD28 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

MLRLLLALNL FPSIQVTGNK ILVKQSPMLV AYDNAVNLSC KYSYNLFSRE FRASLHKGLD SAVEVCVVYG NYSQQLQVYS KTGFNCDGKL GNESVTFYLQ NLYVNQTDIY FCKIEVMYPP PYLDNEKSNG TIIHVKGKHL CPSPLFPGPS KPFWVLVVVG GVLACYSLLV TVAFIIFWVR SKRSRLLHSD YMNMTPRRPG PTRKHYQPYA PPRDFAAYRS (서열번호 5).

[0376] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP가 변이체 CD80 폴리펩타이드를 포함하는 경우에, "동족 공동면역조절 폴리펩타이드"는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드이다.

[0377] 야생형 CD28 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

MLRLLLALNL FPSIQVTGNK ILVKQSPMLV AYDNAVNLSW KHLCPSPLFP GPSKPFWVLV VVGGVLACYS LLVTVAFIIF WVRSKRSRLL HSDYMNMTPR RPGPTRKHYQ PYAPPRDFAA YRS (서열번호 6)

[0378] .

[0379] 야생형 CD28 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

MLRLLLALNL FPSIQVTGKH LCPSPLFPGP SKPFWVLVVV GGVLACYSLL VTVAFIIFWV RSKRSRLLHS DYMNMTPRRP GPTRKHYQPY APPRDFAAYR S (서열번호 7)

[0380] .

[0381] 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대해 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해, CD28에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 서열번호 5, 6 또는 7 중 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대해 서열번호 4에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CD80 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 CD28에 결합한다.

[0382] 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 100nM 내지 100 μM이다. 다른 예로서, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 CD80 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 서열번호 5, 서열번호 6 또는 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μM, 내지 약 1 μM 내지 약 5 μM, 약 5 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 15 μM, 약 15 μM 내지 약 20 μM, 약 20 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 또는 약 75 μM 내지 약 100 μM이다.

[0383] 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 단일 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 2 내지 10개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 2개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된

CD80 아미노산 서열에 비해 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 4개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 6개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 7개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 8개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 9개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD80 폴리펩타이드는 서열번호 4에 제시된 CD80 아미노산 서열에 비해 10개의 아미노산 치환을 가진다.

[0384] 적합한 CD80 변이체는 다음의 아미노산 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다:

[0385] VIHVTK EVKEVATLSC GH**X**VSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (서열번호 55), 여기서 X는 Asn 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

[0386] VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDIT**X**NLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (서열번호 56), 여기서 X는 Asn 이의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS **X**VILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (서열번호 57), 여기서 X는 Ile 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVL**X** YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (서열번호 58), 여기서 X는 Lys 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS **X**DPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (서열번호 60), 여기서 X는 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS Q**X**PETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (서열번호 61), 여기서 X는 Asp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEE**X**A QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (서열번호 62), 여기서 X는 Leu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRI**X**WQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (서열번호 63), 여기서 X는 Tyr 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

[0387]

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYW**X**KEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (서열번호 64), 여기서 X는 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK K**X**VLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (서열번호 65), 여기서 X는 Met 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KM**X**LTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (서열번호 66), 여기서 X는 Val 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MN**X**WPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (서열번호 67), 여기서 X는 Ile 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPE**X**KNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (서열번호 68), 여기서 X는 Tyr 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIF**X**ITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (서열번호 69), 여기서 X는 Asp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA D**X**PTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV

[0388]

SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (서열번호 70), 여기서 X는 Phe 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTV**X** QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (서열번호 71), 여기서 X는 Ser 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고; 그리고

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPT**X**SISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (SEQ ID NO:72), 여기서 X는 Pro 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이다.

[0389]

[0390] CD86 변이체

[0391] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 변이체 CD86 폴리펩타이드이다. 야생형 CD86은 CD28에 결합한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP가 변이체 CD86 폴리펩타이드를 포함하는 경우에, "동족 공동면역조절 폴리펩타이드"는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드이다.

[0392] 야생형 인간 CD86의 전체 엑토도메인의 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYMNRTSFDSDSW
TLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGY
PEPKKMSVLLRTKNSTIEYDGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFS
IELEDPQPPPDHIP (서열번호 8).

[0393]

[0394] 야생형 인간 CD86의 IgV 도메인의 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYMNRTSFDSDSW
TLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVL (서열번호 9).

[0395]

[0396] 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 CD28에 대해 서열번호 8 또는 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CD86 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해, CD28에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 서열번호 5, 6 또는 7 중 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대해 서열번호 8 또는 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CD86 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 CD28에 결합한다.

[0397] 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 CD28에 대한 결합 친화도가 100nM 내지 100μM이다. 다른 예로서, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 CD86 폴리펩타이드는 CD28(예를 들어, 서열번호 5, 6 또는 7 중 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 CD28 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0398] 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 단일 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 2 내지 10개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 2개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 4개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 6개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 7개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 8개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 9개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 8에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 10개의 아미노산 치환을 가진다.

[0399] 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 단일 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 2 내지 10개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 2개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 4개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86

폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 6개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 7개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 8개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 9개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 CD86 폴리펩타이드는 서열번호 9에 제시된 CD86 아미노산 서열에 비해 10개의 아미노산 치환을 가진다.

[0400] 적합한 CD86 변이체는 다음의 아미노산 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다:

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
XRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVLANFSQPEIVPISNITENVYI
NLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYDGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETD
KTRLLSSPFSIELEDPQPPPDHIP (서열번호 73), 여기서 X는 Asn 이외의 임의의 아미노산이다.
일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
NRTSFXSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVLANFSQPEIVPISNITENVYI
NLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYDGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETD
KTRLLSSPFSIELEDPQPPPDHIP (서열번호 74), 여기서 X는 Asp 이외의 임의의 아미노산이다.
일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
NRTSFDSDSXTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVLANFSQPEIVPISNITENVYI
NLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYDGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETD
KTRLLSSPFSIELEDPQPPPDHIP (서열번호 75), 여기서 X는 Trp 이외의 임의의 아미노산이다.
일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
NRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHXKKPTGMIRIHQMNSELSVLANFSQPEIVPISNITENVYI
NLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYDGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETD
KTRLLSSPFSIELEDPQPPPDHIP (서열번호 76), 여기서 X는 His 이외의 임의의 아미노산이다.

[0401] 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
XRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVL(서열번호 77), 여기서 X는 Asn 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
NRTSFXSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVL(서열번호 78), 여기서 X는 Asp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
NRTSFDSDSXTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVL(서열번호 79), 여기서 X는 Trp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
NRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHXKKPTGMIRIHQMNSELSVL(서열번호 80), 여기서 X는 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLXLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
NRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVLANFSQPEIVPISNITENVYI
NLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYDGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETD
KTRLLSSPFSIELEDPQPPPDHIP(서열번호 81), 여기서 X는 Val 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLXLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
NRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVL(서열번호 82), 여기서 X는 Val 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWXDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
NRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVLANFSQPEIVPISNITENVYI
NLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYDGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETD
KTRLLSSPFSIELEDPQPPPDHIP(서열번호 83), 여기서 X는 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWXDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
NRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVL(서열번호 84), 여기서 X는 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVXWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
NRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVLANFSQPEIVPISNITENVYI
NLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYDGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETD
KTRLLSSPFSIELEDPQPPPDHIP(서열번호 85), 여기서 X는 Phe 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

[0402]

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVV**X**WQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
NRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVL (서열번호 86), 여기서 X는 Phe 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
NRTSFDSDSWT**X**RLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVLANFSQPEIVPISNITENVYI
NLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYDGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETD
KTRLLSSPFSIELEDPQPPPDHIP (서열번호 87), 여기서 X는 Leu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
NRTSFDSDSWT**X**RLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVL (서열번호 88), 여기서 X는 Leu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSK**X**M
NRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVLANFSQPEIVPISNITENVYI
NLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYDGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETD
KTRLLSSPFSIELEDPQPPPDHIP (서열번호 89), 여기서 X는 Tyr 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSK**X**M
NRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVL (서열번호 90), 여기서 X는 Tyr 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
XRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIH**X**KKPTGMIRIHQMNSELSVLANFSQPEIVPISNITENVYI
NLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYDGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETD
KTRLLSSPFSIELEDPQPPPDHIP (서열번호 91), 첫 번째 X는 Asn 이외의 임의의 아미노산이고, 두 번째 X는 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, 첫 번째와 두 번째 X는 둘 다 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
XRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIH**X**KKPTGMIRIHQMNSELSVL (서열번호 92), 여기서 첫 번째 X는 Asn 이외의 임의의 아미노산이고, 두 번째 X는 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, 첫 번째와 두 번째 X는 둘 다 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
NRTSF**X_1**SDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIH**X_2**KKPTGMIRIHQMNSELSVLANFSQPEIVPISNITENVY
INLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYDGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILET
DKTRLLSSPFSIELEDPQPPPDHIP (서열번호 93), 여기서, X_1은 Asp 이외의 임의의 아미노산이고, X_2는 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이고, X_2는 Ala이며;

[0403]

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
NRTSF**X_1**SDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIH**X_2**KKPTGMIRIHQMNSELSVL (서열번호 94), 여기서 첫 번째 X는 Asn 이외의 임의의 아미노산이고, 두 번째 X는 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, 첫 번째와 두 번째 X는 둘 다 Ala이고;

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
X_1RTSF**X_2**SDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIH**X_3**KKPTGMIRIHQMNSELSVLANFSQPEIVPISNITENV
YINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYDGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILE
TDKTRLLSSPFSIELEDPQPPPDHIP (서열번호 95), 여기서, X_1은 Asn 이외의 임의의 아미노산이고, X_2는 Asp 이외의 임의의 아미노산이며, X_3은 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이고, X_2는 Ala이며, X_3은 Ala이고; 그리고

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYM
X_1RTSF**X_2**SDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIH**X_3**KKPTGMIRIHQMNSELSVL (서열번호 96), 여기서, X_1은 Asn 이외의 임의의 아미노산이고, X_2는 Asp 이외의 임의의 아미노산이며, X_3은 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이고, X_2는 Ala이며, 그리고 X_3은 Ala이다.

[0404]

[0405] 4-1BBL 변이체

[0406] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 변이체 4-1BBL

폴리펩타이드이다. 야생형 4-1BBL은 4-1BB(CD137)에 결합한다.

[0407] 야생형 4-1BBL 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

MEYASDASLD
PEAPWPPAPR ARACRVLPWA LVAGLLLLLL LAAACAVFLA CPWAVSGARA SPGSAASPRL
REGPELSPDD PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS
EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS

[0408] PRSE (서열번호 10).

[0409] 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 인간 4-1BBL의 종양 괴사 인자(TNF) 상동성 도메인(THD)의 변이체이다.

[0410] 인간 4-1BBL의 THD의 야생형 아미노산 서열은, 예를 들어, 다음과 같은 서열번호 11 내지 13 중 하나일 수 있다:

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS
EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS
PRSE (서열번호 11).

D PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS
EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS
PRSE (서열번호 12).

D PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS
EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPA (서열번호 13).

[0411]

[0412] 야생형 4-1BB 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

MGNSCYNIVA
TLLLVLNFER TRSLQDPCSN CPAGTFCDNN RNQICSPCPP NSFSSAGGQR TCDICRQCKG
VFRTRKECSS TSNAECDCTP GFHCLGAGCS MCEQDCKQGQ ELTKKGCKDC CFGTFNDQKR
GICRPWTNCS LDGKSVLVNG TKERDVVCGP SPADLSPGAS SVTPPAPARE PGHSPQIISF
FLALTSTALL FLLFFLTLRF SVVKRGRKKL LYIFKQPFMR PVQTTQEEDG CSCRFPEEEE
GGCEL (서열번호 14).

[0413] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP가 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드를 포함하는 경우에, "동족 공동면역조절 폴리펩타이드"는 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드이다.

[0414] 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해, 4-1BB에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 동일한 조건 하에 분석할 때 4-1BB 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BB 폴리펩타이드)에 대해 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 4-1BBL 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 10% 미만, 적어도 15% 미만, 적어도 20% 미만, 적어도 25%, 적어도 30% 미만, 적어도 35% 미만, 적어도 40% 미만, 적어도 45% 미만, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 4-1BB에 결합한다.

[0415] 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 4-1BB에 대한 결합 친화도가 100nM 내지 100μM이다. 다른 예로서, 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 4-1BB(예를 들어, 서열번호 14에 제시된 아미노산 서열을 포함하는

4-1BB 폴리펩타이드)에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1μM, 내지 약 1μM 내지 약 5μM, 약 5μM 내지 약 10μM, 약 10μM 내지 약 15μM, 약 15μM 내지 약 20μM, 약 20μM 내지 약 25μM, 약 25μM 내지 약 50μM, 약 50μM 내지 약 75μM, 또는 약 75μM 내지 약 100μM이다.

[0416] 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 단일 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 2 내지 10개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 2개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 4개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 6개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 7개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 8개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 9개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 4-1BBL 폴리펩타이드는 서열번호 10 내지 13 중 하나에 제시된 4-1BBL 아미노산 서열에 비해 10개의 아미노산 치환을 가진다.

[0417] 적합한 4-1BBL 변이체는 다음의 아미노산 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다:

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSY**X**EDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS
EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS
PRSE (서열번호 97), 여기서 X는 Lys 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS
EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAW**X**LTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS
PRSE (서열번호 98), 여기서 X는 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG **X**FAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS
EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS
PRSE (서열번호 99), 여기서 X는 Met 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

[0418]

[0419]

PAGLLDLRQG MXAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 100), 여기서 X는 Phe 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAXLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 101), 여기서 X는 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQXVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 102), 여기서 X는 Leu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLXAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 103), 여기서 X는 Val 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAXNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 104), 여기서 X는 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQXV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 105), 여기서 X는 Asn 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNX LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 106), 여기서 X는 Val 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV XLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 107), 여기서 X는 Leu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LXIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 108), 여기서 X는 Leu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLXDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 109), 여기서 X는 Ile 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIXGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA

[0420]

LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 110), 여기서 X는 Asp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDXPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 111), 여기서 X는 Gly 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGXLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 112), 여기서 X는 Pro 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPXSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 113), 여기서 X는 Leu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLXWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 114), 여기서 X는 Ser 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSXY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 115), 여기서 X는 Trp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWX SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 116), 여기서 X는 Tyr 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

[0421]

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY XDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 117), 여기서 X는 Ser 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SXPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 118), 여기서 X는 Asp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDXGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 119), 여기서 X는 Pro 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPXLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 120), 여기서 X는 Gly 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGXAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 121), 여기서 X는 Leu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAXVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 122), 여기서 X는 Gly 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGXSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

[0422]

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 123), 여기서 X는 Val 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGV**X**L TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 124), 여기서 X는 Ser 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVS**X** TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 125), 여기서 X는 Leu 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL **X**GGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 126), 여기서 X는 Thr 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL T**X**GLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 127), 여기서 X는 Gly 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TG**X**LSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 128), 여기서 X는 Gly 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGG**X**SYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 129), 여기서 X는 Leu 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGL**X**YKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA

[0423]

LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 130), 여기서 X는 Ser 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSXKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 131), 여기서 X는 Tyr 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKXDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 132), 여기서 X는 Glu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEXT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 133), 여기서 X는 Asp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDX KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 134), 여기서 X는 Thr 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT XELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 135), 여기서 X는 Lys 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KXLVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 136), 여기서 X는 Glu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

[0424]

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVXFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 137), 여기서 X는 Phe 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFXQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 138), 여기서 X는 Phe 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFXLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 139), 여기서 X는 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQXELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 140), 여기서 X는 Leu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLXLR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 141), 여기서 X는 Glu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLEXR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 142), 여기서 X는 Leu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELX RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

[0425]

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 143), 여기서 X는 Arg 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR XVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 144), 여기서 X는 Arg 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RXVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 145), 여기서 X는 Val 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVXAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 146), 여기서 X는 Val 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAXEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 147), 여기서 X는 Gly 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGXGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 148), 여기서 X는 Glu 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEXSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 149), 여기서 X는 Gly 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGXGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA

[0426]

LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 150), 여기서 X는 Ser 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTV<u>X</u>LPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 151), 여기서 X는 Asp 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVD<u>X</u>PPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 152), 여기서 X는 Leu 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDL<u>X</u>PASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 153), 여기서 X는 Pro 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPA<u>X</u>S EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 154), 여기서 X는 Ser 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPAS<u>X</u> EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 155), 여기서 X는 Ser 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS <u>X</u>ARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 156), 여기서 X는 Glu 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

[0427]

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EAXNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 157), 여기서 X는 Arg 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARXSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 158), 여기서 X는 Asn 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNXAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 159), 여기서 X는 Ser 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAXGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 160), 여기서 X는 Phe 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGX RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 161), 여기서 X는 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ XLGVHLHTEA RARHAWQLTQ
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 162), 여기서 X는 Arg 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RXGVHLHTEA RARHAWQLTQ

[0428]

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 163), 여기서 X는 Leu 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLXVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 164), 여기서 X는 Gly 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGXHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 165), 여기서 X는 Val 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVXLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 166), 여기서 X는 His 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHXHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 167), 여기서 X는 Leu 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLXTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 168), 여기서 X는 His 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHXEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 169), 여기서 X는 Thr 이외의 일의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA

[0429]

LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTXA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 170), 여기서 X는 Glu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA XARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 171), 여기서 X는 Arg 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RAXHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 172), 여기서 X는 Arg 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARXAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 173), 여기서 X는 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAXQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 174), 여기서 X는 Trp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQXTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 175), 여기서 X는 Leu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLXQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 176), 여기서 X는 Thr 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

[0430]

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTX
GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 177), 여기서 X는 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ
XATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 178), 여기서 X는 Gly 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ
GAXVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 179), 여기서 X는 Thr 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고; 그리고

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT
KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA
LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ
GATXLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (서열번호 180), 여기서 X는 Val 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이다.

[0431]

[0432] IL-2 변이체

[0433] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 야생형 IL-2는 IL-2 수용체(IL-2R), 즉, IL-2Rα, IL-2Rβ 및 IL-2Rɣ을 포함하는 이형삼량체 폴리펩타이드에 결합한다.

[0434] 야생형 IL-2 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다:

APTSSSTKKT
QLQL**EH**LLL**D** LQMILNGINN YKNPKLTRML T**F**KF**Y**MPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVL
NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNRWITFC**Q**SIIS TLT
(서열번호 15).

[0435]

[0436] 야생형 IL2는 세포 표면 상에서 IL2 수용체(IL2R)에 결합한다. IL2 수용체는 일부 경우에 알파쇄(IL-2Rα; CD25로도 지칭됨), 베타쇄(IL-2Rβ; CD122로도 지칭됨: 및 감마쇄(IL-2Rɣ: CD132로도 지칭됨)를 포함하는 이형삼량체 폴리펩타이드이다. 인간 IL-2Rα, IL2Rβ 및 IL-2Rɣ의 아미노산 서열은 다음과 같을 수 있다.

인간 IL-2Rα: ELCDDDPPE IPHATFKAMA YKEGTMLNCE CKRGFRRIKS GSLYMLCTGN SSHSSWDNQC QCTSSATRNT TKQVTPQPEE QKERKTTEMQ SPMQPVDQAS LPGHCREPPP WENEATERIY HFVVGQMVYY QCVQGYRALH RGPAESVCKM THGKTRWTQP QLICTGEMET SQFPGEEKPQ ASPEGRPESE TSCLVTTTDF QIQTEMAATM ETSIFTTEYQ VAVAGCVFLL ISVLLLSGLT WQRRQRKSRR TI (서열번호 16).

인간 IL-2Rβ: VNG TSQFTCFYNS RANISCVWSQ DGALQDTSCQ VHAWPDRRRW NQTCELLPVS QASWACNLIL GAPDSQKLTT VDIVTLRVLC REGVRWRVMA IQDFKPFENL RLMAPISLQV VHVETHRCNI SWEISQASHY FERHLEFEAR TLSPGHTWEE APLLTLKQKQ EWICLETLTP DTQYEFQVRV KPLQGEFTTW SPWSQPLAFR TKPAALGKDT IPWLGHLLVG LSGAFGFIIL VYLLINCRNT GPWLKKVLKC NTPDPSKFFS QLSSEHGGDV QKWLSSPFPS SSFSPGGLAP EISPLEVLER DKVTQLLLQQ DKVPEPASLS SNHSLTSCFT NQGYFFFHLP DALEIEACQV YFTYDPYSEE DPDEGVAGAP TGSSPQPLQP LSGEDDAYCT FPSRDDLLLF SPSLLGGPSP PSTAPGGSGA GEERMPPSLQ ERVPRDWDPQ PLGPPTPGVP DLVDFQPPPE LVLREAGEEV PDAGPREGVS FPWSRPPGQG EFRALNARLP LNTDAYLSLQ ELQGQDPTHL V (서열번호 17).

인간 IL-2Rγ: LNTTILTP NGNEDTTADF FLTTMPTDSL SVSTLPLPEV QCFVFNVEYM NCTWNSSSEP QPTNLTLHYW YKNSDNDKVQ KCSHYLFSEE ITSGCQLQKK EIHLYQTFVV QLQDPREPRR QATQMLKLQN LVIPWAPENL TLHKLSESQL ELNWNNRFLN HCLEHLVQYR TDWDHSWTEQ SVDYRHKFSL PSVDGQKRYT FRVRSRFNPL CGSAQHWSEW SHPIHWGSNT SKENPFLFAL EAVVISVGSM GLIISLLCVY FWLERTMPRI PTLKNLEDLV TEYHGNFSAW SGVSKGLAES LQPDYSERLC LVSEIPPKGG ALGEGPGASP CNQHSPYWAP PCYTLKPET (서열번호 18).

[0437]

[0438] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP가 변이체 IL-2 폴리펩타이드를 포함하는 경우, "동족 공동면역조절 폴리펩타이드"는 서열번호 16, 17 및 18의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2R이다.

[0439] 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도에 비해, IL-2R에 대해 감소된 결합 친화도를 나타낸다. 예를 들어, 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 동일한 조건 하에 분석할 때, IL-2R(예를 들어, 서열번호 16 내지 18에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2R)에 대해 서열번호 15에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 적어도 10% 미만, 적어도 15% 미만, 적어도 20% 미만, 적어도 25%, 적어도 30% 미만, 적어도 35% 미만, 적어도 40% 미만, 적어도 45% 미만, 적어도 50% 미만, 적어도 55% 미만, 적어도 60% 미만, 적어도 65% 미만, 적어도 70% 미만, 적어도 75% 미만, 적어도 80% 미만, 적어도 85% 미만, 적어도 90% 미만, 적어도 95% 미만, 또는 95% 초과의 수 미만인 결합 친화도로 IL-2R에 결합한다.

[0440] 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL-2R에 대한 결합 친화도가 100nM 내지 100 μM이다. 다른 예로서, 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 IL-2R (예를 들어, 서열번호 16 내지 18에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 IL-2R)에 대한 결합 친화도가 약 100nM 내지 150nM, 약 150nM 내지 약 200nM, 약 200nM 내지 약 250nM, 약 250nM 내지 약 300nM, 약 300nM 내지 약 350nM, 약 350nM 내지 약 400nM, 약 400nM 내지 약 500nM, 약 500nM 내지 약 600nM, 약 600nM 내지 약 700nM, 약 700nM 내지 약 800nM, 약 800nM 내지 약 900nM, 약 900nM 내지 약 1 μM, 내지 약 1 μM 내지 약 5 μM, 약 5 μM 내지 약 10 μM, 약 10 μM 내지 약 15 μM, 약 15 μM 내지 약 20 μM, 약 20 μM 내지 약 25 μM, 약 25 μM 내지 약 50 μM, 약 50 μM 내지 약 75 μM, 또는 약 75 μM 내지 약 100 μM이다.

[0441] 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 단일 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 2 내지 10개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 2개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 3개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 4개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리

펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 5개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 6개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 7개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 8개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 9개의 아미노산 치환을 가진다. 일부 경우에, 변이체 IL-2 폴리펩타이드는 서열번호 15에 제시된 IL-2 아미노산 서열에 비해 10개의 아미노산 치환을 가진다.

[0442] 적합한 IL-2 변이체는 다음의 아미노산 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다:

APTSSSTKKT QLQLEHLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TXKFYMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE
TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 181)

[0443] , 여기서 X는 Phe 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이다. 일부 경우에, X는 Met이다. 일부 경우에, X는 Pro이다. 일부 경우에, X는 Ser이다. 일부 경우에, X는 Thr이다. 일부 경우에, X는 Trp이다. 일부 경우에, X는 Tyr이다. 일부 경우에, X는 Val이고; 일부 경우에, X는 His이며;

APTSSSTKKT QLQLEHLLLX LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE
TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 182)

[0444] , 여기서 X는 Asp 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APTSSSTKKT QLQLXHLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE
TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 183)

[0445] , 여기서 X는 Glu 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이다.

APTSSSTKKT QLQLEXLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE
TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 184)

[0446] , 여기서 X는 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이다. 일부 경우에, X는 Thr이다. 일부 경우에, X는 Asn이다. 일부 경우에, X는 Cys이다. 일부 경우에, X는 Gln이다. 일부 경우에, X는 Met이다. 일부 경우에, X는 Val이고; 일부 경우에, X는 Trp이다.

APTSSSTKKT QLQLEXLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE
TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 185)

[0447] , 여기서 X는 His 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이다. 일부 경우에, X는 Arg이다. 일부 경우에, X는 Asn이다. 일부 경우에, X는 Asp이다. 일부 경우에, X는 Cys이다. 일부 경우에, X는 Glu이다. 일부 경우에, X는 Gln이다. 일부 경우에, X는 Gly이다. 일부 경우에, X는 Ile이다. 일부 경우에, X는 Lys이다. 일부 경우에, X는 Leu이다. 일부 경우에, X는 Met이다. 일부 경우에, X는 Phe이다. 일부 경우에, X는 Pro이다. 일부 경우에, X는 Ser이다. 일부 경우에, X는 Thr이다. 일부 경우에, X는 Tyr이다. 일부 경우에, X는 Trp이다. 일부 경우에, X는 Val이고;

APTSSSTKKT QLQLEHLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFXMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE
TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 186)

[0448] , 여기서 X는 Tyr 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APTSSSTKKT QLQLEHLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE
TATIVEFLNR WITFC**X**SIIS TLT (서열번호 187)

[0449] , 여기서 X는 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X는 Ala이고;

APTSSSTKKT QLQLE**X$_1$**LLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X$_2$**KFYMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE
TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 188)

[0450] , 여기서 X_1은 His 이외의 임의의 아미노산이고, X_2는 Phe 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이다. 일부 경우에, X_2는 Ala이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이고; X_2는 Ala이다. 일부 경우에, X_1은 Thr이고, X_2는 Ala이며;

APTSSSTKKT QLQLEHLLL**X$_1$** LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X$_2$**KFYMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE
TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 189)

[0451] , 여기서 X_1은 Asp 이외의 임의의 아미노산이고; X_2는 Phe 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이다. 일부 경우에, X_2는 Ala이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이고; X_2는 Ala이며;

APTSSSTKKT QLQL**X$_1$**HLLL**X$_2$** LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X$_3$**KFYMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE
TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 190)

[0452] , 여기서 X_1은 Glu 이외의 임의의 아미노산이고; X_2는 Asp 이외의 임의의 아미노산이며; X_3은 Phe 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이다. 일부 경우에, X_2는 Ala이다. 일부 경우에, X_3은 Ala이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이고; X_2는 Ala이며; 그리고 X_3은 Ala이고;

APTSSSTKKT QLQLE**X$_1$**LLL**X$_2$** LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X$_3$**KFYMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE
TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 191)

[0453] , 여기서 X_1은 His 이외의 임의의 아미노산이고; X_2는 Asp 이외의 임의의 아미노산이며; X_3은 Phe 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이다. 일부 경우에, X_2는 Ala이다. 일부 경우에, X_3은 Ala이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이고; X_2는 Ala이며; 그리고 X_3은 Ala이고;

APTSSSTKKT QLQLEHLLL**X$_1$** LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X$_2$**KFYMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE
TATIVEFLNR WITFC**X$_3$**SIIS TLT (서열번호 192)

[0454] , 여기서 X_1는 Asp 이외의 임의의 아미노산이고; X_2는 Phe 이외의 임의의 아미노산이며, X_3은 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이다. 일부 경우에, X_2는 Ala이다. 일부 경우에, X_3은 Ala이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이고; X_2는 Ala이며; 그리고 X_3은 Ala이고;

APTSSSTKKT QLQLEHLLL**X$_1$** LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X$_2$**KF**X$_3$**MPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE
TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 193)

[0455] , 여기서 X_1은 Asp 이외의 임의의 아미노산이고; X_2는 Phe 이외의 임의의 아미노산이며, X_3은 Tyr 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이다. 일부 경우에, X_2는 Ala이다. 일부 경우에, X_3은 Ala이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이고; X_2는

Ala이며; 그리고 X_3은 Ala이고;

APTSSSTKKT QLQLE**X_1**LLL**X_2** LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X_3**KF**X_4**MPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE
TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (서열번호 194)

[0456] , 여기서 X_1은 His 이외의 임의의 아미노산이고; X_2는 Asp 이외의 임의의 아미노산이며; X_3은 Phe 이외의 임의의 아미노산이고, X_4는 Tyr 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이다. 일부 경우에, X_2는 Ala이다. 일부 경우에, X_3은 Ala이다. 일부 경우에, X_4는 Ala이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이고; X_2는 Ala이며; X_3은 Ala이고; X_4는 Ala이고;

APTSSSTKKT QLQLEHLLL**X_1** LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X_2**KF**X_3**MPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE
TATIVEFLNR WITFC**X_4**SIIS TLT (서열번호 195)

[0457] , 여기서 X_1은 Asp 이외의 임의의 아미노산이며; X_2는 Phe 이외의 임의의 아미노산이며, X_3은 Tyr 이외의 임의의 아미노산이고, X_4는 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이다. 일부 경우에, X_2는 Ala이다. 일부 경우에, X_3은 Ala이다. 일부 경우에, X_4는 Ala이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이고; X_2는 Ala이며; X_3은 Ala이고; X_4는 Ala이고;

APTSSSTKKT QLQLE**X_1**LLL**X_2** LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X_3**KF**X_4**MPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE
TATIVEFLNR WITFC**X_5**SIIS TLT (서열번호 196)

[0458] , 여기서, X_1은 His 이외의 임의의 아미노산이고; X_2는 Asp 이외의 임의의 아미노산이며; X_3은 Phe 이외의 임의의 아미노산이고, X_4는 Tyr 이외의 임의의 아미노산이고, X_5는 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이다. 일부 경우에, X_2는 Ala이다. 일부 경우에, X_3은 Ala이다. 일부 경우에, X_4는 Ala이다. 일부 경우에, X_5는 Ala이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이고; X_2는 Ala이며; X_3은 Ala이고; X_4는 Ala이고; X_5는 Ala이며; 그리고

APTSSSTKKT QLQLE**X_1**LLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X_2**KFYMPKKA
TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE
TATIVEFLNR WITFC**X_3**SIIS TLT (서열번호 197)

[0459] , 여기서 X_1은 His 이외의 임의의 아미노산이고; X_2는 Phe 이외의 임의의 아미노산이며; X_3은 Gln 이외의 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이다. 일부 경우에, X_2는 Ala이다. 일부 경우에, X_3은 Ala이다. 일부 경우에, X_1은 Ala이고; X_2는 Ala이며; X_3은 Ala이다.

[0460] **추가적인 폴리펩타이드**

[0461] 본 개시내용의 TMMP의 폴리펩타이드 쇄는 상기 기재한 것에 추가로 하나 이상의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 적합한 추가적인 폴리펩타이드는 에피토프 태그 및 친화도 도메인을 포함한다. 하나 이상의 추가적인 폴리펩타이드는 TMMP의 폴리펩타이드 쇄의 C-말단에서, 또는 TMMP의 폴리펩타이드 쇄 내에서 내부로 TMMP의 폴리펩타이드의 N-말단에 포함될 수 있다.

[0462] 에피토프 태그

[0463] 적합한 에피토프 태그는 혈구응집소(HA; 예를 들어, YPYDVPDYA(서열번호 271); FLAG(예를 들어, DYKDDDDK(서열번호 272); c-myc(예를 들어, EQKLISEEDL; 서열번호 273) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0464] 친화도 도메인

[0465] 친화도 도메인은 동정 또는 정제에 유용한 결합 상대, 예를 들어, 고체 지지체 상에 고정된 것과 상호작용할 수 있는 펩타이드 서열을 포함한다. 다중 연속적 단일 아미노산, 예컨대 히스티딘을 암호화하는 DNA 서열은 발현된 단백질에 융합될 때, 수지 칼럼, 예컨대 니켈 세파로스에 대해 고친화도 결합에 의해 재조합 단백질의 1단계 정제를 위해 사용될 수 있다. 예시적인 친화도 도메인은 His5 (HHHHH)(서열번호 271), HisX6(HHHHHH)(서열번호 275), C-myc (EQKLISEEDL)(서열번호 276), Flag (DYKDDDDK)(서열번호 277), Strep 태그(WSHPQFEK)(서열번호

278), 혈구응집소, 예를 들어, HA 태그(YPYDVPDYA)(서열번호 279), 글루타티온-S-트랜스퍼라제(GST), 티오레독신, 셀룰로스 결합 도메인, RYIRS(서열번호 280), Phe-His-His-Thr(서열번호 281), 키틴 결합 도메인, S-펩타이드, T7 펩타이드, SH2 도메인, C-말단 RNA 태그, WEAAAREACCRECCARA(서열번호 282), 금속 결합 도메인, 예를 들어, 아연 결합 도메인 또는 칼슘 결합 도메인, 예컨대 칼슘-결합 단백질로부터의 도메인, 예를 들어, 칼모듈린, 트로포닌 C, 칼시네우린 B, 마이오신 경쇄, 리커버린, S-모듈린, 비시닌, VILIP, 뉴로칼신, 히포칼신, 프레쿼닌, 칼트락틴, 칼파인 거대 서브유닛, S100 단백질, 파브알부민, 칼빈딘 D9K, 칼빈딘 D28K, 및 칼레티닌, 인테인, 바이오틴, 스트렙타비딘, MyoD, Id, 류신 지퍼 서열 및 말토스 결합 단백질을 포함한다.

[0466] **약물 접합체**

[0467] 본 개시내용의 TMMP의 폴리펩타이드 쇄는 폴리펩타이드 쇄에 연결된(예를 들어, 공유적으로 부착된) 소분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP가 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 경우, Fc 폴리펩타이드는 공유적으로 연결된 소분자 약물을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 소분자 약물은 암 화학치료제, 예를 들어, 세포독성제이다. 본 개시내용의 TMMP의 폴리펩타이드 쇄는 폴리펩타이드 쇄에 연결된(예를 들어, 공유적으로 부착된) 세포독성제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP가 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 경우, Fc 폴리펩타이드는 공유적으로 연결된 세포독성제를 포함할 수 있다. 세포독성제는 프로드러그를 포함한다.

[0468] 약물(예를 들어, 암 화학치료제)은 본 개시내용의 TMMP의 폴리펩타이드 쇄에 직접적으로 또는 간접적으로 연결될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP가 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 경우에, 약물(예를 들어, 암 화학치료제)은 Fc 폴리펩타이드에 직접적으로 또는 간접적으로 연결될 수 있다. 직접 결합은 아미노산 측쇄에 대한 간접 결합을 수반할 수 있다. 간접 결합은 링커를 통한 결합일 수 있다. 약물(예를 들어, 암 화학치료제)은 티오에터 결합, 아마이드 결합, 카바메이트 결합, 이황화결합 또는 에터 결합을 통해 본 개시내용의 TMMP의 폴리펩타이드쇄(예를 들어, Fc 폴리펩타이드)에 연결될 수 있다.

[0469] 링커는 절단성 링커 및 비절단성 링커를 포함한다. 일부 경우에, 링커는 프로테아제-절단성 링커이다. 적합한 링커는, 예를 들어, 펩타이드(예를 들어, 길이가 2 내지 10개의 아미노산; 예를 들어, 길이가 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산), 알킬쇄, 폴리(에틸렌 글리콜), 이황화기, 티오에터기, 산 불안정 기, 광 불안정 기, 펩티다제 불안정 기, 및 에스터라제 불안정 기를 포함한다. 적합한 링커의 비제한적 예는: i) N-석신이미딜-[(N-말레이미도프로피온아미도)-테트라에틸렌글리콜]에스터(NHS-PEG4-말레이미드); ii) N-석신이미딜 4-(2-피리딜다이티오)부타노에이트(SPDB); N-석신이미딜 4-(2-피리딜다이티오)2-설포부타노에이트(설포-SPDB); N-석신이미딜 4-(2-피리딜다이티오) 펜타노에이트(SPP); N-석신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카복시-(6-아미도카프로에이트)(LC-SMCC); κ-말레이미도운데칸산 N-석신이미딜 에스터(KMUA); γ-말레이미드 뷰티르산 N-석신이미딜 에스터(GMBS); ε-말레이미도카프론산 N-하이드록시석신이미드 에스터(EMCS); m-말레이미드벤조일-N-하이드록시석신이미드 에스터(MBS); N-(α-말레이미도아세톡시)-석신이미드 에스터(AMAS); 석신이미딜-6-(β-말레이미도프로피온아마이드)헥사노에이트(SMPH); N-석신이미딜 4-(p-말레이미도페닐)부티레이트(SMPB); N-(p-말레이미도페닐)아이소사이아네이트(PMPI); N-석신이미딜 4(2-피리딜티오)펜타노에이트(SPP); N-석신이미딜(4-아이오도-아세틸)아미노벤조에이트(SIAB); 6-말레이미도카프로일(MC); 말레이미도프로파노일(MP); p-아미노벤질옥시카보닐(PAB); N-석신이미딜 4-(말레이미도메틸)사이클로헥산카복실레이트(SMCC); N-석신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카복시-(6-아미도카프로에이트), SMCC의 "장쇄" 유사체(LC-SMCC); 3-말레이미도프로판산 N-석신이미딜 에스터(BMPS); N-석신이미딜 아이오도아세테이트(SIA); N-석신이미딜 브로모아세테이트(SBA); 및 N-석신이미딜 3-(브로모아세트아미도)프로피오네이트(SBAP)이다.

[0470] 폴리펩타이드(예를 들어, Fc 폴리펩타이드)는 1 내지 10개의 반응기를 도입하기 위해 문헌에 기재된 바와 같은 가교 시약, 예컨대 석신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카복실레이트(SMCC), 설포-SMCC, 말레이미도벤조일-N-하이드록시석신이미드 에스터(MBS), 설포-MBS 또는 석신이미딜-아이오도아세테이트로 변형될 수 있다. 이어서, 변형된 Fc 폴리펩타이드는 티올-함유 세포독성제와 반응되어 접합체를 생성한다.

[0471] 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP가 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 경우에, Fc 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드쇄는 식 (A)-(L)-(C)를 가질 수 있으며, 여기서 (A)는 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드쇄이고; (L)은 존재한다면 링커이며; (C)는 세포독성제이다. (L)은 존재한다면 (A) 내지 (C)를 연결한다. 일부 경우에, Fc 폴리펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드 쇄는 1가지 초과의 세포독성제(예를 들어, 2, 3, 4 또는 5, 또는 5 초과의 세포독성제)를 포함할 수 있다.

[0472] 적합한 약물은, 예를 들어, 라파마이신을 포함한다. 적합한 약물은, 예를 들어, 레티노이드, 예컨대 올-트랜스(all-trans) 레티노산(ATRA); 비타민 D3; 비타민 D3 유사체 등을 포함한다. 상기 언급한 바와 같이, 일부 경우

에, 약물은 세포독성제이다. 세포독성제는 당업계에 공지되어 있다. 적합한 세포독성제는 세포사를 초래하거나 또는 세포사를 유도하거나, 또는 일부 방식에서 세포 생존 능력을 감소시키는 임의의 화합물일 수 있고, 예를 들어, 메이탄시노이드 및 메이탄시노이드 유사체, 벤조다이아제핀, 탁소이드, CC-1065 및 CC-1065 유사체, 듀오카마이신 및 듀오카마이신 유사체, 엔다이인, 예컨대 칼리케아마이신, 돌라스타틴 및 아우리스타틴을 비롯한 돌라스타틴 유사체, 토메이마이신 유도체, 렙토마이신 유도체, 메토트렉세이트, 시스플라틴, 카보플라틴, 다우노루비신, 독소루비신, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 멜팔란, 미토마이신 C, 클로람부실 및 몰폴리노 독소루비신을 포함한다.

[0473] 예를 들어, 일부 경우에, 세포독성제는 진핵 세포에서 미세소관 형성을 저해하는 화합물이다. 이러한 제제는, 예를 들어, 메이탄시노이드, 벤조다이아제핀, 탁소이드, CC-1065, 듀오카마이신, 듀오카마이신 유사체, 칼리케아마이신, 돌라스타틴, 돌라스타틴 유사체, 아우리스타틴, 토메이마이신 및 렙토마이신 또는 앞서 언급한 것 중 어느 하나의 프로드러그를 포함한다. 메이탄시노이드 화합물은, 예를 들어, N(2')-데아세틸-N(2')-(3-머캅토-1-옥소프로필)-메이탄신(DM1); N(2')-데아세틸-N(2')-(4-머캅토-1-옥소펜틸)-메이탄신(DM3); 및 N(2')-데아세틸-N2-(4-머캅토-4-메틸-1-옥소펜틸)-메이탄신(DM4)을 포함한다. 벤조다이아제핀은, 예를 들어, 인돌리노벤조다이아제핀 및 옥사졸리디노벤조다이아제핀을 포함한다.

[0474] 세포독성제는 탁솔; 사이토칼라신 B; 그라미시딘 D; 브로민화에티듐; 에메틴; 미토마이신; 에토포사이드; 테노포사이드; 빈크리스틴; 빈블라스틴; 콜히친; 독소루비신; 다우노루비신; 다이하이드록시 안트라신 다이온; 메이탄신 또는 이의 유사체 또는 유도체; 아우리스타틴 또는 이의 기능성 펩타이드 유사체 또는 유도체; 돌라스타틴 10 또는 15 또는 이의 유사체; 이리노테칸 또는 이의 유사체; 미톡산트론; 미트라마이신; 악티노마이신 D; 1-데하이드로테스토스테론; 글루코코티코이드; 프로카인; 테트라카인; 리도카인; 프로프라놀롤; 퓨로마이신; 칼케아마이신 또는 이의 유사체 또는 유도체; 대사길항물질; 6 머캅토퓨린; 6 티오구아닌; 사이타라빈; 플루다라빈; 5 플루오로유라실; 데카바진; 하이드록시유레아; 아스파라기나제; 겜시타빈; 클라드리빈; 알킬화제; 백금 유도체; 듀오카마이신 A; 듀오카마이신 SA; 라첼마이신(CC-1065) 또는 이의 유사체 또는 유도체; 항생제; 피롤로[2,1-c][1,4]-벤조다이아제핀(PDB); 디프테리아 독소; 리신 독소; 콜레라 독소; 시가-유사 독소(Shiga-like toxin); LT 독소; C3 독소; 시가 독소; 백일해 독소; 파상풍 독소; 대두 보먼-버크(Bowman-Birk) 프로테아제 저해제; 슈도모나스 외독소; 알로린; 사포린; 모데신; 젤라닌; 아브린 A 쇄; 모데신 A 쇄; 알파-사르신(sarcin); 알레우리테스 포르디이(*Aleurites fordii*) 단백질; 디안틴 단백질; 미국자리공(*Phytolacca americana*) 단백질; 모모르디카 차란티아(momordica charantia) 저해제; 쿠르신; 크로틴; 사파오나리아 오피시날리스(sapaonaria officinalis) 저해제; 겔로닌; 미토겔린; 레스트릭토신; 페노마이신; 에노마이신 독소; 리보뉴클레아제(RNase); DNase I; 스타필로코커스 엔테로톡신 A(Staphylococcal enterotoxin A); 미국자리공 항바이러스 단백질; 디프테리아 독소; 및 슈도모나스 내독소를 포함한다.

[0475] **예시적인 TMMP**

[0476] 본 개시내용의 TMMP는 a) i) WT-1 펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; b) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드, 및 c) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 적어도 하나의 이형이량체를 포함하며, 여기서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 따라서, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) i) WT-1 펩타이드 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함하는, 적어도 하나의 이형이량체를 포함한다. 다른 예에서, 본 개시내용의 TMMP는 a) i) WT-1 펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함하는, 적어도 하나의 이형이량체를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 a) i) WT-1 펩타이드 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함하는, 적어도 하나의 이형이량체를 포함한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 야생형 면역조절 폴리펩타이드이다. 다른 경우에 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 친화도에 비해, 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 면역조절 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서 2개의 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 가진다.

[0477] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기를 포함하는 제1 폴리펩타이드: i) aWT-1펩타이드 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩

타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로 하기를 포함하는 제2 폴리펩타이드: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2M 폴리펩타이드이고; 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) WT-1 펩타이드 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서 2개의 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 가진다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 L234A 및 L235A 치환을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 서로 이황화 연결된다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16A 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16T 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는: i) 제2 MHC 폴리펩타이드와 Ig Fc 폴리펩타이드 사이; ii) 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이; iii) 제1 MHC 폴리펩타이드와 면역조절 폴리펩타이드 사이; 및 (여기서 TMMP는 제1 폴리펩타이드 쇄 상에 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함함) iv) 두 면역조절 폴리펩타이드 사이 중 하나 이상에 있다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 AAAGG(서열번호 283)를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 (GGGGS)n(서열번호 284)을 포함하며, 여기서 n은 1 내지 10의 정수이다(예를 들어, n은 2, 3 또는 4이다). 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CMTWNQMN(서열번호 261)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CYTWNQMNL(서열번호 286)이다.

[0478] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) aWT-1펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드; ii) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2M 폴리펩타이드이고; 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 제2 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 2개의 면역조절 폴리펩타이드(여기서, 2개의 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 가짐); ii) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 L234A 및 L235A 치환을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 서로 이황화 연결된다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16A 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16T 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는: i) 제2 MHC 폴리펩타이드와 Ig Fc 폴리펩타이드 사이; ii) 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이; iii) 제1 MHC 폴리펩타이드와 면역조절 폴리펩타이드 사이; 및 (여기서 TMMP는 제2 폴리펩타이드 쇄 상에 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함함) iv) 두 면역조절 폴리펩타이드 사이 중 하나 이상에 있다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 AAAGG(서열번호 283)를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 (GGGGS)n(서열번호 284)을 포함하며, 여기서 n은 1 내지 10의 정수이다(예를 들어, n은 2, 3 또는 4이다). 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CMTWNQMN(서열번호 261)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CYTWNQMNL(서열번호 286)이다.

[0479] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) aWT-1펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및 iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2M 폴리펩타이드이고; 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 제2 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및 iii) 2개의 면역조절 폴리펩타이드(여기서, 2개의 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 가짐)를 포함한다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 L234A 및 L235A 치환을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 서로 이황화 연결된다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16A 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16T 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는: i) 제2 MHC 폴리펩타이드와 Ig Fc 폴리펩타이드 사이; ii) 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이; iii) Ig Fc 폴리펩타이드와 면역조절 폴리펩타이드 사이; 및 (여기서 TMMP는 제2 폴리펩타이

드 쇄 상에 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함함) iv) 두 면역조절 폴리펩타이드 사이 중 하나 이상에 있다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 AAAGG(서열번호 283)를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 (GGGGS)n(서열번호 284)을 포함하며, 여기서 n은 1 내지 10의 정수이다(예를 들어, n은 2, 3 또는 4이다). 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CMTWNQMN(서열번호 261)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CYTWNQMNL(서열번호 286)이다.

[0480] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) WT-1펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드; ii) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2M 폴리펩타이드이고; 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 L234A 및 L235A 치환을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 서로 이황화 연결된다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16A 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16T 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CMTWNQMN(서열번호 261)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CYTWNQMNL(서열번호 286)이다.

[0481] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드; ii) aWT-1펩타이드 에피토프; 및 iii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2M 폴리펩타이드이고; 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 2개의 면역조절 폴리펩타이드(여기서, 2개의 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 가짐); ii) WT-1 펩타이드 에피토프; 및 iii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 L234A 및 L235A 치환을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 서로 이황화 연결된다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16A 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16T 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는: i) 제2 MHC 폴리펩타이드 및 Ig Fc 폴리펩타이드; ii) 에피토프 및 제1 MHC 폴리펩타이드; iii) 면역조절 폴리펩타이드 및 에피토프 중 하나 이상 사이에; 그리고 (여기서 TMMP는 제1 폴리펩타이드 쇄 상에 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함함) iv) 두 면역조절 폴리펩타이드 사이에 있다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 AAAGG(서열번호 283)를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열(GGGGS)n(서열번호 284)을 포함하며, 여기서 n은 1 내지 10의 정수이다(예를 들어, n은 2, 3 또는 4이다). 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CMTWNQMN(서열번호 261)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CYTWNQMNL(서열번호 286)이다.

[0482] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) WT-1펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; ii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드; 및 iii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2M 폴리펩타이드이고; 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, HLA 중쇄 폴리펩타이드는 A236C 치환을 갖는 HLA-A24 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 제2 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; ii) 2개의 면역조절 폴리펩타이드(여기서, 2개의 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 가짐); 및 iii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 L234A 및 L235A 치환을 포함하는 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 서로 이황화 연결된다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16A 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 H16T 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는: i) 제2 MHC 폴리펩타이드와 면역조절 폴리펩타이드 사이; ii) 면역조절 폴리펩타이드와 Ig Fc 폴리펩타이드 사이; iii) 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이; iii) 제1 MHC 폴리펩타이드와 면역조절 폴리펩타이드 사이; 및 (여기서, TMMP는 제2 폴리펩타이드 쇄 상에 2개의 면역조

절 폴리펩타이드를 포함함) iv) 2개의 면역조절 폴리펩타이드 사이 중 하나 이상에 있다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 AAAGG(서열번호 283)를 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 아미노산 서열 (GGGGS)n(서열번호 284)을 포함하며, 여기서 n은 1 내지 10의 정수이다(예를 들어, n은 2, 3 또는 4이다). 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CMTWNQMN(서열번호 261)이다. 일부 경우에, WT-1 펩타이드 에피토프는 CYTWNQMNL(서열번호 286)이다.

[0483] 상기 주목한 바와 같이, 그리고 도 19에서 개략적으로 다시한 바와 같이, 면역조절 폴리펩타이드(즉, 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드)는 임의의 다양한 위치에서 본 개시내용의 TMMP에 존재할 수 있다. 도 19는 변이체 IL-2 폴리펩타이드의 2개의 복제물 위치를 도시하지만; 그러나, 면역조절 폴리펩타이드는 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 다양한 면역조절 폴리펩타이드일 수 있다. 도 19에 도시한 바와 같이, 면역조절 폴리펩타이드는 1) MHC 클래스 I 중쇄에 대해 N-말단(위치 1); 2) MHC 클래스 I 중쇄에 대해 C-말단 및 Ig Fc 폴리펩타이드에 대해 N-말단; 다시 말해서, MHC 클래스 I 중쇄와 Ig Fc 폴리펩타이드 사이(위치 2); 3) Ig Fc 폴리펩타이드에 대해 C-말단(위치 3); 4) 펩타이드 에피토프에 대해 N-말단(위치 4); 또는 5) β2M 폴리펩타이드에 대해 C-말단(위치 5)일 수 있다. "위치 1"은 클래스 I MHC 중쇄와 동일한 폴리펩타이드 쇄 상의 그리고 클래스 I MHC 중쇄에 대해 N-말단 상의 면역조절 폴리펩타이드의 위치를 지칭하며; 예를 들어, 여기서 TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 펩타이드 에피토프(예를 들어, WT-1 펩타이드); 및 ii) β2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. "위치 2"는 클래스 I MHC 중쇄와 동일한 폴리펩타이드 쇄 상의 그리고 클래스 I MHC 중쇄에 대해 C-말단에서이지만, 폴리펩타이드 쇄의 C-말단에서는 아닌 면역조절 폴리펩타이드의 위치를 지칭하며; 예를 들어, 여기서, TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 펩타이드 에피토프(예를 들어, WT-1 펩타이드); 및 ii) β2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드; ii) 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드; 및 iii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. "위치 3"은 클래스 I MHC 중쇄와 동일한 폴리펩타이드 쇄 상의 그리고 폴리펩타이드 쇄의 C-말단의 면역조절 폴리펩타이드 상의 면역조절 폴리펩타이드 위치를 지칭하며; 예를 들어, 여기서 TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 펩타이드 에피토프(예를 들어, WT-1 펩타이드); 및 ii) β2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드; ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및 iii) 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. "위치 4"는 β2M 폴리펩타이드와 동일한 폴리펩타이드 쇄 상의 그리고 펩타이드 에피토프 및 β2M 폴리펩타이드에 대해 N-말단 상의 면역조절 폴리펩타이드 위치를 지칭하며; 예를 들어, 여기서, TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드; ii) 펩타이드 에피토프(예를 들어, WT-1 펩타이드); 및 iii) β2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드(예를 들어, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드; 및 ii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함한다. "위치 5"는 β2M 폴리펩타이드와 동일한 폴리펩타이드 쇄 상의 그리고 β2M 폴리펩타이드에 대해 C-말단 상의(예를 들어, 폴리펩타이드 쇄의 C-말단에서의) 면역조절 폴리펩타이드의 위치를 지칭하며; 예를 들어, 여기서, TMMP는: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 펩타이드 에피토프(예를 들어, WT-1 펩타이드); ii) β2M 폴리펩타이드; 및 iii) 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드(예를 들어, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드; 및 ii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드)를 포함한다.

[0484] 더 나아가, 상기 논의한 바와 같이, 그리고 도 18A 내지 도 18C에서 개략적으로 도시한 바와 같이, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 쇄 및 제2 폴리펩타이드 쇄는 하나 이상의 이황화결합에 의해 연결될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 TMMMP는, 제1 폴리펩타이드 쇄에서 β2M 폴리펩타이드의 12번 위치의 Cys과 제2 폴리펩타이드 쇄의 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드의 236번 위치의 Cys 사이에 이황화결합이 형성되도록, a) R12C 치환을 갖는 β2M 폴리펩타이드를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) A236C 치환을 갖는 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 본 개시내용의 TMMMP는, 제1 폴리펩타이드 쇄에서 펩타이드 링커의 Cys과 제2 폴리펩타이드 쇄에서 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드의 84번 위치의 Cys 사이에 이황화결합이 형성되도록: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 펩타이드 에피토프; ii) $GCGG(G4S)_n$(서열번호 393) 서열을 포함하는 펩타이드 링커(여기서, n은 1, 2 또는 3임); 및 iii) β2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) Y84C 치환을 갖는 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 본 개시내용의 TMMP는, i) 제1 폴리펩타이드 쇄에서 펩타이드 링

커의 Cys과 제2 폴리펩타이드 쇄에서 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드의 84번 위치의 Cys 사이에 제1 이황화결합이 형성되고; 그리고 ii) 제1 폴리펩타이드 쇄에서 β2M 폴리펩타이드의 12번 위치에서의 Cys과 제2 폴리펩타이드 쇄에서 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드의 236번 위치에서의 Cys 사이에 제2 이황화결합이 형성되도록: a) N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 펩타이드 에피토프; ii) GCGG(G4S)$_n$(서열번호 393) 서열을 포함하는 펩타이드 링커(여기서, n은 1, 2 또는 3임); 및 iii) R12C 치환을 갖는 β2M 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) Y84C 치환 및 A236C 치환을 갖는 클래스 I MHC 중쇄 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 간단함을 위해, 제1 이황화결합은 "G2C/Y84C"로서 지칭되고; 제2 이황화결합은 "R12C/A236C"로서 지칭된다. 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님); b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님); 또는 c) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함할 수 있다.

[0485] 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님); 및 b) 위치 1에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님); 및 b) 위치 2에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님); 및 b) 위치 3에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님); 및 b) 위치 4에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님); 및 b) 위치 5에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0486] 본 개시내용의 TMMP는: a) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님); 및 위치 1에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님); 및 위치 2에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님); 및 위치 3에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님); 및 위치 4에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님); 및 위치 5에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0487] 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합 및 R12C/A236C 이황화결합; 및 b) 위치 1에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합 및 R12C/A236C 이황화결합; 및 b) 위치 2에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합 및 R12C/A236C 이황화결합; 및 b) 위치 3에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합 및 R12C/A236C 이황화결합; 및 b) 위치 4에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는: a) G2C/Y84C 이황화결합 및 R12C/A236C 이황화결합; 및 b) 위치 5에서 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0488] 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 쇄 및 제2 폴리펩타이드 쇄의 아미노산 서열의 비제한적 예는 도 4a 내지 도 4K 및 도 20a 내지 도 20r에 제공된다.

[0489] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 4d에 도시된 바와 같이 "2752"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 4c에 도시된 바와 같이 "3159"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다.

[0490] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 4e에 도시된 바와 같이 "2753"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 4c에 도시된 바와 같이 "3159"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 3에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님)을 포함한다.

[0491] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 4d에 도시된 바와 같이 "2752"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 4b에 도시된 바와 같이 "2750"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다.

[0492] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 4e에 도시된 바와 같이 "2753"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 4b에 도시된 바와 같이 "2750"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 1에서 면역조절 폴리펩타이드; 및

b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님)을 포함한다.

[0493] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 4d에 도시된 바와 같이 "2752"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 4a에 도시된 바와 같이 "3158"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다.

[0494] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 4e에 도시된 바와 같이 "2753"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 4a에 도시된 바와 같이 "3158"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다.

[0495] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 14B에 도시된 바와 같이 "2380"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 14A에 도시된 바와 같이 "1715"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다.

[0496] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 14B에 도시된 바와 같이 "2381"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 14A에 도시된 바와 같이 "1715"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다.

[0497] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 14B에 도시된 바와 같이 "2380"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 14D에 도시된 바와 같이 "2405"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다.

[0498] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 14B에 도시된 바와 같이 "2381"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 14D에 도시된 바와 같이 "2405"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 14F에 도시된 바와 같이 "2762"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 14D에 도시된 바와 같이 "2405"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다.

[0499] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 14B에 도시된 바와 같이 "2380"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 14E에 도시된 바와 같이 "1380"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다.

[0500] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 14B에 도시된 바와 같이 "2381"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 14E에 도시된 바와 같이 "1380"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다.

[0501] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 20a에 도시된 바와 같이 "3592"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20h에 도시된 바와 같이 "3188"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 1에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합과 R12C/A236C 이황화결합 둘 다를 포함한다.

[0502] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 20b에 도시된 바와 같이 "3425"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20h에 도시된 바와 같이 "3188"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 3에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합과 R12C/A236C 이황화결합 둘 다를 포함한다.

[0503] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 20c에 도시된 바와 같이 "3196"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20i에 도시된 바와 같이 "3604"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 5에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합과 R12C/A236C 이황화결합 둘 다를 포함한다.

[0504] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 20d에 도시된 바와 같이 "2764"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20j에 도시된 바와 같이 "3603"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 5에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님)을 포함한다.

[0505] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 20e에 도시된 바와 같이 "3593"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20k에 도시된 바와 같이 "3192"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리

펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 1에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함한다.

[0506] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 20f에 도시된 바와 같이 "3426"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20k에 도시된 바와 같이 "3192"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 3에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함한다.

[0507] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 20g에 도시된 바와 같이 "3197"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20l에 도시된 바와 같이 "3605"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 5에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함한다.

[0508] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 20a에 도시된 바와 같이 "3592"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20m에 도시된 바와 같이 "3529"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 1에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합과 R12C/A236C 이황화결합 둘 다를 포함한다.

[0509] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 20b에 도시된 바와 같이 "3425"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20m에 도시된 바와 같이 "3529"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 3에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합과 R12C/A236C 이황화결합 둘 다를 포함하고; 또한 WT1 239-247 (Q240Y) 에피토프를 포함한다.

[0510] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 20c에 도시된 바와 같이 "3196"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20n에 도시된 바와 같이 "3709"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 3에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합과 R12C/A236C 이황화결합 둘 다를 포함한다.

[0511] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 4b에 도시된 바와 같이 "2750"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20o에 도시된 바와 같이 "3528"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 1에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님)을 포함한다.

[0512] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 4c에 도시된 바와 같이 "3159"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20o에 도시된 바와 같이 "3528"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 3에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님)을 포함한다.

[0513] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 20d에 도시된 바와 같이 "2764"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20p에 도시된 바와 같이 "3708"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 5에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님)을 포함한다.

[0514] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 20e에 도시된 바와 같이 "3593"으로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20q에 도시된 바와 같이 "3530"으로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 1에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함한다.

[0515] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 20f에 도시된 바와 같이 "3426"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20q에 도시된 바와 같이 "3530"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 3에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함한다.

[0516] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 20g에 도시된 바와 같이 "3197"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20r에 도시된 바와 같이 "3710"으로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 5에서 면역조절 폴리펩타이드;

및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함한다.

[0517] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 20f에 도시된 바와 같이 "3426"으로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20m에 도시된 바와 같이 "3529"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 3에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함하고, 또한 WT1 239-247 (Q240Y) 에피토프를 포함한다.

[0518] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 20b에 도시된 바와 같이 "3425"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20o에 도시된 바와 같이 "3528"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 3에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님)을 포함하고, 또한 WT1 239-247 (Q240Y) 에피토프를 포함한다.

[0519] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 20b에 도시된 바와 같이 "3425"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20q에 도시된 바와 같이 "3530"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 3에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) G2C/Y84C 이황화결합(R12C/A236C 이황화결합은 아님)을 포함하고, 또한 WT1 239-247 (Q240Y) 에피토프를 포함한다.

[0520] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는: a) 도 4c에 도시된 바와 같이 "3159"로 표기된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄; 및 b) 도 20h에 도시된 바와 같이 "3188"로 표기되는 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 이러한 TMMP는: a) 도 19에 도시된 바와 같은 위치 3에서 면역조절 폴리펩타이드; 및 b) R12C/A236C 이황화결합(G2C/Y84C 이황화결합은 아님)을 포함하고, 또한 WT1 235-243 (M236Y) 에피토프를 포함한다.

[0521] **다량체 T-세포 조절 폴리펩타이드를 생성하는 방법**

[0522] 본 개시내용은 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 대응하는 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 친화도에 비해 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 더 낮은 친화도를 나타내는 하나 이상의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 TMMP를 얻는 방법을 제공하며, 상기 방법은: A) 복수의 구성원을 포함하는 TMMP의 라이브러리를 생성하는 단계로서, 각각의 구성원이: a) i) 에피토프; 및 ii) 제1 주요 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 선택적으로 Ig Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함하고, 각각의 구성원이 제1 폴리펩타이드, 제2 폴리펩타이드, 또는 제1 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드 둘 다에서 상이한 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 상기 라이브러리를 생성하는 단계; B) 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 라이브러리의 각각의 구성원의 친화도를 결정하는 단계; 및 C) 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 구성원을 선택하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 친화도는 정제된 TMMP 라이브러리 구성원 및 동족 공동면역조절 폴리펩타이드를 이용하여 생물층간섭계(BLI)에 의해 결정된다. BLI 방법은 당업자에게 잘 공지되어 있다. BLI 분석은 상기 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌[Lad et al. (2015) J. Biomol. Screen. 20(4): 498-507; 및 Shah and Duncan (2014) *J. Vis. Exp.* 18:e51383] 참조.

[0523] 본 개시내용은 T-세포에 대한 선택적 결합을 나타내는 TMMP를 얻는 방법을 제공하며, 상기 방법은: A) 복수의 구성원을 포함하는 TMMP의 라이브러리를 생성하는 단계로서, 각각의 구성원은: a) i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 선택적으로 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함하고, 각각의 구성원은 제1 폴리펩타이드, 제2 폴리펩타이드, 또는 제1 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드 상에서 상이한 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고, 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드로부터 1개의 아미노산 내지 10개의 아미노산만큼 아미노산 서열이 상이한, 상기 라이브러리를 생성하는 단계; B) TMMP 라이브러리 구성원을 그의 표면 상에서 i) 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) 에피토프에 결합하는 T-세포 수용체를 발현시키는 표적 T-세포와 접촉시키는 단계로서, TMMP 라이브러리 구성원이 표적 T-세포와 결합하도록 TMMP 라이브러리 구성원은 에피토프 태그를 포함하는, 상기 접촉시키는 단계; C) 표적 T-세포에 결합된 TMMP 라이브러리 구성원을 에피토프 태그에 결합하는 형광 표지된 결합제와 접촉시켜, TMMP 라이브러리 구성원/표적 T-세포/결합제 복합체를 생성하는 단계; D) 유세포 분석기를 이용하여 TMMP 라이브러리 구성원/표적 T-세포/결합제 복합체의 평균 형광 강도(MFI)를 측정하는 단계로서, TMMP 라이브러리

구성원 의 다양한 농도에 대해 측정된 MFI는 친화도 및 겉보기 결합활성의 측정을 제공하는, 상기 측정하는 단계; 및 E) i) 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) TMMP 라이브러리 구성원에 존재하는 에피토프 이외의 에피토프에 결합하는 T-세포 수용체를 포함하는 대조군 T 세포에 대한 TMMP 라이브러리 구성원의 결합에 비해, 표적 T 세포에 선택적으로 결합하는 TMMP 라이브러리 구성원을 선택하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 표적 T 세포에 선택적으로 결합하는 것으로 확인된 TMMP 라이브러리 구성원은 라이브러리로부터 단리된다.

[0524] 일부 경우에, 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드 및 동족 면역조절 폴리펩타이드쌍은 하기로부터 선택된다:

[0525] IL-2 및 IL-2 수용체;

[0526] 4-1BBL 및 4-1BB;

[0527] PD-L1 및 PD-1;

[0528] CD70 및 CD27;

[0529] TGFβ 및 TGFβ 수용체;

[0530] CD80 및 CD28;

[0531] CD86 및 CD28;

[0532] OX40L 및 OX40;

[0533] FasL 및 Fas;

[0534] ICOS-L 및 ICOS;

[0535] ICAM 및 LFA-1;

[0536] JAG1 및 Notch;

[0537] JAG1 및 CD46;

[0538] CD80 및 CTLA4; 및

[0539] CD86 및 CTLA4.

[0540] 본 개시내용은 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 대응하는 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 친화도에 비해 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 하나 이상의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 TMMP를 얻는 방법을 제공하되, 상기 방법은 복수의 구성원을 포함하는 TMMP의 라이브러리로부터 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 구성원을 선택하는 단계를 포함하되, 복수의 구성원은 a) i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 선택적으로 Ig Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함하되, 라이브러리의 구성원은 제1 폴리펩타이드, 제2 폴리펩타이드, 제1 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드 둘 다에 존재하는 복수의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 선택하는 단계는 생물층 간섭계를 이용하여 TMMP 라이브러리 구성원과 동족 공동면역조절 폴리펩타이드 사이에서 결합의 친화도를 결정하는 것을 포함한다. 일부 경우에, TMMP는 상기 기재한 바와 같다.

[0541] 일부 경우에, 상기 방법은: a) 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 그의 표면 상에서: i) 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) 에피토프에 결합하는 T-세포 수용체를 발현시키는 표적 T-세포와 접촉시키는 단계로서, TMMP 라이브러리 구성원이 표적 T-세포에 결합하도록 TMMP 라이브러리 구성원은 에피토프 태그를 포함하는, 상기 접촉시키는 단계; b) 표적 T-세포에 결합된 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 에피토프 태그에 결합하는 형광 표지된 결합제와 접촉시켜, 선택된 TMMP 라이브러리 구성원/표적 T-세포/결합 복합체를 생성하는 단계; 및 c) 선택된 TMMP 라이브러리 구성원/표적 T-세포/결합제 복합체의 평균 형광 강도(MFI)를 측정하는 단계로서, 선택된 TMMP 라이브러리 구성원의 다양한 농도에 걸쳐 측정된 MFI는 친화도 및 겉보기 결합활성의 측정을 제공하는, 상기 측정하는 단계를 추가로 포함한다. i) 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) TMMP 라이브러리 구성원에 존재하는 에피토프 이외의 에피토프에 결합하는 T-세포 수용체를 포함하는 대조군 T 세포에 대한 TMMP 라이브러리 구성원의 결합에 비해, 표적 T 세포에 선택적으로 결합하는 선택된 TMMP 라이브러리 구성원은 표적 T 세포에 선택적으로 결합하

는 것으로 확인된다. 일부 경우에, 결합제는 에피토프 태그에 특이적인 항체이다. 일부 경우에, 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 비해 1 내지 20개의 아미노산 치환(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 치환)을 포함한다. 일부 경우에, TMMP는 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드는 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드 중 하나를 포함하고, 제2 폴리펩타이드는 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드 중 두 번째를 포함한다. 일부 경우에, 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 TMMP의 동일한 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 TMMP의 제1 폴리펩타이드 상에 있다. 일부 경우에, 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 TMMP의 제2 폴리펩타이드 상에 있다.

[0542] 일부 경우에, 상기 방법은 라이브러리로부터 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 단리시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 상기 방법은 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 핵산은 재조합 발현 벡터에 존재한다. 일부 경우에, 핵산 서열은 진핵 세포에서 기능성인 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다. 일부 경우에, 상기 방법은 핵산을 진핵 숙주 세포에 도입하는 단계 및 액체 배지에서 세포를 배양시켜 세포에서 암호화된 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 합성하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우에, 상기 방법은 세포로부터 또는 세포를 포함하는 액체 배양 배지로부터 합성된 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 단리시키는 단계를 더 포함한다. 일부 경우에, 선택된 TMMP 라이브러리 구성원은 Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 상기 방법은 Ig Fc 폴리펩타이드에 약물을 접합시키는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 약물은 메이탄시노이드, 벤조다이아제핀, 탁소이드, CC-1065, 듀오카마이신, 듀오카마이신 유사체, 칼케아마이신, 돌라스타틴, 돌라스타틴 유사체, 아우리스타틴, 토메이마이신 및 렙토마이신 또는 앞서 언급한 것 중 어느 하나의 프로드러그로부터 선택된 세포독성제이다. 일부 경우에, 약물은 레티노이드이다. 일부 경우에, 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드 및 동족 면역조절 폴리펩타이드는: IL-2 및 IL-2 수용체; 4-1BBL 및 4-1BB; PD-L1 및 PD-1; CD70 및 CD27; TGFβ 및 TGFβ 수용체; CD80 및 CD28; CD86 및 CD28; OX40L 및 OX40; FasL 및 Fas; ICOS-L 및 ICOS; ICAM 및 LFA-1; JAG1 및 Notch; JAG1 및 CD46; CD80 및 CTLA4; 및 CD86 및 CTLA4로부터 선택된다.

[0543] 본 개시내용은 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 대응하는 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 친화도에 비해 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 하나 이상의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 TMMP를 얻는 방법을 제공하며, 상기 방법은: A) 복수의 구성원을 포함하는 TMMP의 라이브러리를 제공하는 단계로서, 상기 복수의 구성원은: a) i) 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; 및 b) i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 선택적으로 Ig Fc 폴리펩타이드 또는 비-Ig 스캐폴드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드를 포함하되, 상기 라이브러리의 구성원은 제1 폴리펩타이드, 제2 폴리펩타이드 또는 제1 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드 둘 다에 존재하는 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 상기 라이브러리를 제공하는 단계; 및 B) 라이브러리로부터 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 구성원을 선택하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 선택하는 단계는 생물층 간섭계를 이용하여 TMMP 라이브러리 구성원과 동족 공동면역조절 폴리펩타이드 사이에서 결합의 친화도를 결정하는 것을 포함한다. 일부 경우에, TMMP는 상기 기재한 바와 같다.

[0544] 일부 경우에, 상기 방법은: a) 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 그의 표면 상에서: i) 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) 에피토프에 결합하는 T-세포 수용체를 발현시키는 표적 T-세포와 접촉시키는 단계로서, TMMP 라이브러리 구성원이 표적 T-세포에 결합하도록 TMMP 라이브러리 구성원은 에피토프 태그를 포함하는, 상기 접촉시키는 단계; b) 표적 T-세포에 결합된 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 에피토프 태그에 결합하는 형광 표지된 결합제와 접촉시켜, 선택된 TMMP 라이브러리 구성원/표적 T-세포/결합 복합체를 생성하는 단계; 및 c) 선택된 TMMP 라이브러리 구성원/표적 T-세포/결합제 복합체의 평균 형광 강도(MFI)를 측정하는 단계로서, 선택된 TMMP 라이브러리 구성원의 다양한 농도에 걸쳐 측정된 MFI는 친화도 및 겉보기 결합활성의 측정을 제공하는, 상기 측정하는 단계를 추가로 포함한다. i) 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) TMMP 라이브러리 구성원에 존재하는 에피토프 이외의 에피토프에 결합하는 T-세포 수용체를 포함하는 대조군 T 세포에 대한 TMMP 라이브러리 구성원의 결합에 비해, 표적 T 세포에 선택적으로 결합하는 선택된 TMMP 라이브러리 구성원은 표적 T 세포에 선택적으로 결합하는 것으로 확인된다. 일부 경우에, 결합제는 에피토프 태그에 특이적인 항체이다. 일부 경우에, 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 대응하는 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드에 비해 1 내지 20개의 아미노산 치환(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20개의 아미노산 치환)을 포함한다. 일부 경우에, TMMP는 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 2개의 변이체

면역조절 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드는 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드 중 하나를 포함하고, 제2 폴리펩타이드는 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드 중 두 번째를 포함한다. 일부 경우에, 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 TMMP의 동일한 폴리펩타이드 쇄 상에 있다. 일부 경우에, 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 TMMP의 제1 폴리펩타이드 상에 있다. 일부 경우에, 2개의 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 TMMP의 제2 폴리펩타이드 상에 있다.

[0545] 일부 경우에, 상기 방법은 라이브러리로부터 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 단리시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 상기 방법은 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 핵산은 재조합 발현 벡터에 존재한다. 일부 경우에, 핵산 서열은 진핵 세포에서 기능성인 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다. 일부 경우에, 상기 방법은 핵산을 진핵 숙주 세포에 도입하는 단계 및 액체 배지에서 세포를 배양시켜 세포에서 암호화된 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 합성하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우에, 상기 방법은 세포로부터 또는 세포를 포함하는 액체 배양 배지로부터 합성된 선택된 TMMP 라이브러리 구성원을 단리시키는 단계를 더 포함한다. 일부 경우에, 선택된 TMMP 라이브러리 구성원은 Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 상기 방법은 Ig Fc 폴리펩타이드에 약물을 접합시키는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 약물은 메이탄시노이드, 벤조다이아제핀, 탁소이드, CC-1065, 듀오카마이신, 듀오카마이신 유사체, 칼케아마이신, 돌라스타틴, 돌라스타틴 유사체, 아우리스타틴, 토메이마이신 및 렙토마이신 또는 앞서 언급한 것 중 어느 하나의 프로드러그로부터 선택된 세포독성제이다. 일부 경우에, 약물은 레티노이드이다. 일부 경우에, 모 야생형 면역조절 폴리펩타이드 및 동족 면역조절 폴리펩타이드는 IL-2 및 IL-2 수용체; 4-1BBL 및 4-1BB; PD-L1 및 PD-1; TGFβ 및 TGFβ 수용체; CD80 및 CD28; CD86 및 CD28; OX40L 및 OX40; FasL 및 Fas; ICOS-L 및 ICOS; CD70 및 CD27; ICAM 및 LFA-1; JAG1 및 Notch; JAG1 및 CD46; CD80 및 CTLA4; 및 CD86 및 CTLA4로부터 선택된다.

[0546] **핵산**

[0547] 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다.

[0548] 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 개개 폴리펩타이드 쇄는 별개의 핵산에서 암호화된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 모든 폴리펩타이드 쇄는 단일 핵산에서 암호화된다. 일부 경우에, 제1 핵산은 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고; 제2 핵산은 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 경우에, 단일 핵산은 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0549] **다량체 폴리펩타이드의 개개 폴리펩타이드 쇄를 암호화하는 별개의 핵산**

[0550] 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 상기 주목한 바와 같이, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 개개 폴리펩타이드 쇄는 별개의 핵산에서 암호화된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 별개의 폴리펩타이드 쇄를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소, 예를 들어, 프로모터, 예컨대 진핵 세포에서 기능성인 프로모터에 작동 가능하게 연결되며, 프로모터는 구성적 프로모터 또는 유도성 프로모터일 수 있다.

[0551] 본 개시내용은 제1 핵산 및 제2 핵산을 제공하며, 여기서 제1 핵산은 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 제1 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프 (예를 들어, T-세포 에피토프); b) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 c) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 상기 기재한 바와 같은 감소된-친화도 변이체)를 포함하며; 제2 핵산은 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 b) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 적합한 T-세포 에피토프, MHC 폴리펩타이드, 면역조절 폴리펩타이드 및 IgFc 폴리펩타이드는 상기 기재되어 있다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결되어 있다. 일부 경우에, 전사 제어 요소는 진핵 세포에서 기능성인 프로모터이다. 일부 경우에, 핵산은 별개의 발현 벡터에 존재한다.

[0552] 본 개시내용은 제1 핵산 및 제2 핵산을 제공하며, 여기서, 제1 핵산은 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); 및 b) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 제2 핵산은 본 개시내용의

TMMP의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하며, 제2 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 상기 기재한 바와 같은 감소된-친화도 변이체); b) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 c) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 적합한 T-세포 에피토프, MHC 폴리펩타이드, 면역조절 폴리펩타이드 및 Ig Fc 폴리펩타이드는 상기 기재되어 있다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결되어 있다. 일부 경우에, 전사 제어 요소는 진핵 세포에서 기능성인 프로모터이다. 일부 경우에, 핵산은 별개의 발현 벡터에 존재한다.

[0553] **다량체 폴리펩타이드에 존재하는 2 이상의 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산**

[0554] 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP의 적어도 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP가 제1 폴리펩타이드, 제2 폴리펩타이드 및 제3 폴리펩타이드를 포함하는 경우에, 상기 핵산은 제1 폴리펩타이드, 제2 폴리펩타이드 및 제3 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 개재된 단백질 분해로 절단 가능한 링커를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 개재된 내부 리보솜 유입 부위(IRES) 링커를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 개재된 리보솜 스키핑 신호(또는 시스-작용성 가수분해 효소 요소, CHYSEL(서열번호 394)) 링커를 포함한다. 핵산의 예를 이하에 기재하며, 여기서 단백질 분해로 절단 가능한 링커는 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 사이에 제공되며; 이들 실시형태 중 어느 것에서, IRES 또는 리보솜 스키핑 신호는 단백질 분해로 절단 가능한 링커를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 대신 사용될 수 있다.

[0555] 일부 경우에, 제1 핵산(예를 들어, 재조합 발현 벡터, mRNA, 바이러스 RNA 등)은 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고; 제2 핵산(예를 들어, 재조합 발현 벡터, mRNA, 바이러스 RNA 등)은 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열, 및 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 제2 뉴클레오타이드 서열은 각각 전사 제어 요소, 예를 들어, 프로모터, 예컨대 진핵 세포에서 기능성인 프로모터에 작동 가능하게 연결되며, 프로모터는 구성적 프로모터 또는 유도성 프로모터일 수 있다.

[0556] 본 개시내용은 재조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하며, 여기서 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프(예를 들어, T-세포 에피토프); b) 제1 MHC 폴리펩타이드; c) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 상기 기재한 바와 같은 감소된-친화도); d) 단백질 분해에 의해 절단 가능한 링커; e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 f) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용은 재조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하며, 여기서 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 제1 리더 펩타이드; b) 에피토프; c) 제1 MHC 폴리펩타이드; d) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 상기 기재한 바와 같은 감소된-친화도 변이체); e) 단백질 분해에 의해 절단 가능한 링커; f) 제2 리더 펩타이드; g) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 h) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 본 개시내용은 재조합 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공하며, 여기서 재조합 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: a) 에피토프; b) 제1 MHC 폴리펩타이드; c) 단백질 분해에 의해 절단 가능한 링커; d) 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, 상기 기재한 바와 같은 감소된-친화도 변이체); e) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 f) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 리더 펩타이드 및 제2 리더 펩타이드는 β2-M 리더 펩타이드이다. 일부 경우에, 뉴클레오타이드 서열은 전사 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다. 일부 경우에, 전사 제어 요소는 진핵 세포에서 기능성인 프로모터이다.

[0557] 적합한 MHC 폴리펩타이드는 상기 기재되어 있다. 일부 경우에, 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이며; 그리고 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드는 도 6에 도시된 β2M 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-K 또는 HLA-L 중쇄이다. 일부 경우에, MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드는 도 3A 내지 도 3C 중 어느 하나에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한

다.

[0558] 적합한 Fc 폴리펩타이드는 상기 기재되어 있다. 일부 경우에, Ig Fc 폴리펩타이드는 IgG1 Fc 폴리펩타이드, IgG2 Fc 폴리펩타이드, IgG3 Fc 폴리펩타이드, IgG4 Fc 폴리펩타이드, IgA Fc 폴리펩타이드, 또는 IgM Fc 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 도 5A 내지 도 5G에 도시된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0559] 적합한 면역조절 폴리펩타이드는 상기 기재되어 있다.

[0560] 적합한 단백질 분해에 의해 절단 가능한 링커는 상기 기재되어 있다. 일부 경우에, 단백질 분해에 의해 절단 가능한 링커는 a) LEVLFQGP(서열번호 388); b) ENLYTQS(서열번호 389); c) DDDDK(서열번호 390); d) LVPR(서열번호 391); 및 e) GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP(서열번호 392)로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0561] 일부 경우에, 제1 Cys 잔기와 제2 Cys 잔기가 링커와 제2 MHC 폴리펩타이드 사이에 이황화결합을 제공하도록, 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 포함하고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함한다. 일부 경우에, 제1 Cys 잔기 및 제2 Cys 잔기가 제1 MHC 폴리펩타이드와 제2 MHC 폴리펩타이드 사이에 이황화결합을 제공하도록, 제1 MHC 폴리펩타이드는 제1 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하고, 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함한다.

[0562] **재조합 발현 벡터**

[0563] 본 개시내용은 본 개시내용의 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터를 제공한다. 일부 경우에, 재조합 발현 벡터는 비바이러스 벡터이다. 일부 경우에, 재조합 발현 벡터는 바이러스 작제물, 예를 들어, 재조합 아데노-연관 바이러스 작제물(예를 들어, 미국 특허 제7,078,387호 참조), 재조합 아데노바이러스 작제물, 재조합 렌티바이러스 작제물, 재조합 레트로바이러스 작제물, 비통합 바이러스 벡터 등이다.

[0564] 적합한 발현 벡터는 바이러스 벡터, 예를 들어, 백시니아 바이러스; 폴리오바이러스; 아데노바이러스(예를 들어, 문헌[Li et al., Invest Opthalmol Vis Sci 35:2543 2549, 1994; Borras et al., Gene Ther 6:515 524, 1999; Li and Davidson, PNAS 92:7700 7704, 1995; Sakamoto et al., H Gene Ther 5:1088 1097, 1999]; WO 94/12649, WO 93/03769; WO 93/19191; WO 94/28938; WO 95/11984 및 WO 95/00655 참조); 아데노-연관 바이러스(예를 들어, 문헌[Ali et al., Hum Gene Ther 9:81 86, 1998, Flannery et al., PNAS 94:6916 6921, 1997; Bennett et al., Invest Opthalmol Vis Sci 38:2857 2863, 1997; Jomary et al., Gene Ther 4:683 690, 1997, Rolling et al., Hum Gene Ther 10:641 648, 1999; Ali et al., Hum Mol Genet 5:591 594, 1996]; WO 93/09239에서의 Srivastava, 문헌[Samulski et al., J. Vir. (1989) 63:3822-3828; Mendelson et al., Virol. (1988) 166:154-165; 및 Flotte et al., PNAS (1993) 90:10613-10617]); SV40; 단순포진 바이러스; 인간 면역결핍 바이러스(예를 들어, 문헌[Miyoshi et al., PNAS 94:10319 23, 1997; Takahashi et al., J Virol 73:7812 7816, 1999]); 레트로바이러스 벡터(예를 들어, 뮤린 백혈병 바이러스, 비장 괴사 바이러스 및 레트로바이러스, 예컨대 라우스 육종 바이러스, 하비 육종 바이러스, 조류 백혈병 바이러스, 렌티바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 골수증식성 육종 바이러스 및 유방 종양 바이러스로부터 유래된 벡터); 등에 기반한 바이러스 벡터를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0565] 수많은 적합한 발현 벡터는 당업자에게 잘 공지되어 있으며, 다수는 상업적으로 입수 가능하다. 다음의 벡터는, 예로서; 진핵 숙주 세포에 대해: pXT1, pSG5(스트라타겐(Stratagene)), pSVK3, pBPV, pMSG 및 pSVLSV40(파마시아(Pharmacia))에 의해 제공된다. 그러나, 숙주 세포에 적합하다면, 임의의 다른 벡터가 사용될 수 있다.

[0566] 이용되는 숙주/벡터 시스템에 따라서, 구성적 및 유도성 프로모터, 전사 인핸서 요소, 전사 종결자 등을 비롯한 다수의 적합한 전사 및 번역 제어 요소가 발현 벡터에서 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Bitter et al. (1987) *Methods in Enzymology*, 153:516-544] 참조).

[0567] 일부 경우에, DNA-표적화 RNA 및/또는 부위-지정 변형 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 제어 요소, 예를 들어, 전사 제어 요소, 예컨대 프로모터에 작동 가능하게 연결된다. 전사 제어 요소는 진핵 세포, 예를 들어, 포유류 세포; 또는 원핵 세포(예를 들어, 박테리아 또는 고세균 세포) 중 하나에서 기능성일 수 있다. 일부 경우에, DNA-표적화 RNA 및/또는 부위-지정 변형 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 원핵 세포와 진핵 세포 둘 다에서 DNA-표적화 RNA 및/또는 부위-지정 변형 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열의 발현을 가능하게 하는 다중 제어 요소에 작동 가능하게 연결된다.

[0568] 적합한 진핵 프로모터(진핵 세포에서 기능성인 프로모터)의 비제한적 예는 거대세포바이러스(CMV) 급초기, 단순

포진 바이러스(HSV) 티미딘 키나제, 초기 및 후기 SV40, 레트로바이러스로부터의 긴 말단 반복부(LTR), 및 마우스 메탈로티오네인-I으로부터의 프로모터를 포함한다. 적절한 벡터 및 프로모터의 선택은 당업자의 수준 내에서 용이하다. 발현 벡터는 또한 번역 개시를 위한 리보솜 결합 부위 및 전사 종결자를 함유할 수 있다. 발현 벡터는 또한 발현을 증폭시키기 위해 적절한 서열을 포함할 수 있다.

[0569] **유전자 변형된 숙주 세포**

[0570] 본 개시내용은 유전자 변형된 숙주 세포를 제공하며, 여기서 숙주 세포는 본 개시내용의 핵산을 이용하여 유전자 변형된다.

[0571] 적합한 숙주 세포는 진핵 세포, 예컨대 숙주 세포, 곤충 세포 및 포유류 세포를 포함한다. 일부 경우에, 숙주 세포는 포유류 세포주의 세포이다. 적합한 포유류 세포주는 인간 세포주, 비인간 영장류 세포주, 설치류(예를 들어, 마우스, 래트) 세포주 등을 포함한다. 적합한 포유류 세포주는 HeLa 세포(예를 들어, 미국 미생물 보존센터(American Type Culture Collection: ATCC) No. CCL-2), CHO 세포(예를 들어, ATCC 번호 CRL9618, CCL61, CRL9096), 293 세포(예를 들어, ATCC 번호CRL-1573), Vero 세포, NIH 3T3 세포(예를 들어, ATCC 번호 CRL-1658), Huh-7 세포, BHK 세포(예를 들어, ATCC 번호 CCL10), PC12 세포(ATCC 번호 CRL1721), COS 세포, COS-7 세포(ATCC 번호 CRL1651), RAT1 세포, 마우스 L 세포(ATCC 번호 CCLI.3), 인간 배아 신장(HEK) 세포(ATCC 번호 CRL1573), HLHepG2 세포 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0572] 일부 경우에, 숙주 세포는 내인성 MHC β2-M을 합성하지 않도록 유전자 변형된 포유류 세포이다.

[0573] 일부 경우에, 숙주 세포는 내인성 MHC 클래스 I 중쇄를 합성하지 않도록 유전자 변형된 포유류 세포이다. 일부 경우에, 숙주 세포는 내인성 MHC β2-M을 합성하지 않도록, 그리고 내인성 MHC 클래스 I 중쇄를 합성하지 않도록 유전자 변형된 포유류 세포이다.

[0574] **조성물**

[0575] 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP(synTac)를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0576] **다량체 폴리펩타이드를 포함하는 조성물**

[0577] 본 개시내용의 조성물은, 본 개시내용의 TMMP에 추가로, 염, 예를 들어, NaCl, $MgCl_2$, KCl, $MgSO_4$ 등; 완충제, 예를 들어, 트리스 완충제, N-(2-하이드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄설폰산)(HEPES), 2-(N-몰폴리노)에탄설폰산(MES), 2-(N-몰폴리노)에탄설폰산 나트륨염(MES), 3-(N-몰폴리노)프로판설폰산(MOPS), N-트리스[하이드록시메틸]메틸-3-아미노프로판설폰산(TAPS) 등; 가용화제; 세정제, 예를 들어, 비이온성 세정제, 예컨대 트윈(Tween)-20 등; 프로테아제 저해제; 글리세롤 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0578] 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있으며, 이 중 다수는 당업계에 공지되어 있고 본 명세서에서 상세하게 논의할 필요가 없다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제는, 예를 들어, 문헌["The Science and Practice of Pharmacy"19th Ed. (1995), 또는 최종판, Mack Publishing Co; A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C. Ansel et al., eds 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc]을 포함하는 다양한 간행물에 충분히 기재되어 있다.

[0579] 약제학적 조성물은 본 개시내용의 TMMP, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 대상 약제학적 조성물은 대상체에 대한 투여에 적합할 것이며, 예를 들어, 멸균일 것이다. 예를 들어, 일부 경우에, 대상 약제학적 조성물은 인간 대상체에 대한 투여에 적합할 것이며, 예를 들어, 조성물은 멸균이며 검출 가능한 발열원 및/또는 다른 독소가 없다.

[0580] 단백질 조성물은 다른 성분, 예컨대 약제학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 사카린나트륨, 탤컴, 셀룰로스, 글루코스, 수크로스, 마그네슘, 탄산염 등을 포함할 수 있다. 조성물은 생리적 조건에 근접하게 하는데 필요한 약제학적으로 허용 가능한 보조 물질, 예컨대 pH 조절 및 완충제, 독성 조절제 등, 예를 들어, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 락트산나트륨, 염산, 황산염, 용매화물(예를

들어, 혼합된 이온성염, 물, 유기물), 수화물(예를 들어, 물) 등을 함유할 수 있다.

[0581] 예를 들어, 조성물은 수용액, 분말 형태, 과립, 정제, 알약, 좌약, 캡슐, 현탁액, 스프레이 등을 포함할 수 있다. 조성물은 이하에 기재되는 다양한 투여 경로에 따라 제형화될 수 있다.

[0582] 본 개시내용의 TMMP가 조직 내로 직접 주사 가능한 경우(예를 들어, 피하로, 복강내, 근육내 및/또는 정맥내), 제형은 바로 사용 가능한 투약 형태로서, 또는 비수성 형태(예를 들어, 재구성 가능한 저장-안정성 분말) 또는 수성 형태, 예컨대 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제로 구성된 액체로서 제공될 수 있다. 단백질-함유 제형은 또한 투여 후 TMMP의 혈청 반감기를 향상시키기 위해 제공될 수 있다. 예를 들어, TMMP는 리포좀 제형에서 제공될 수 있고, 콜로이드 또는 혈청 반감기를 연장시키기 위한 다른 통상적인 기법으로서 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Szoka et al. 1980 *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* 9:467], 미국 특허 제4,235,871호, 제4,501,728호 및 제4,837,028호에 기재된 리포좀을 제조하기 위한 다양한 방법이 이용 가능하다. 제제는 또한 제어 방출 또는 서방출 형태로 제공될 수 있다.

[0583] 비경구 투여에 적합한 제형의 다른 예는 등장성 멸균 주사 용액, 항산화제, 제균제, 및 의도된 수용자의 혈액과 등장성인 제형을 제공하는 용질, 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정제 및 보존제를 포함한다. 예를 들어, 대상 약제학적 조성물은 용기, 예를 들어, 멸균 용기, 예컨대 주사기에 제공될 수 있다. 제형은 단일 용량 또는 다회 용량 밀봉 용기, 예컨대 앰플 및 바이알에 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 부형제, 예를 들어, 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조(동결건조) 조건에서 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0584] 본 개시내용의 TMMP의 농도는 크게 다를 수 있고(예를 들어, 약 0.1중량% 미만으로부터, 보통 또는 적어도 약 2중량%에서 20% 내지 50% 이상만큼 많이) 보통 유체 용적, 점성도 및 선택된 특정 투여 방식 및 환자의 필요에 따르는 환자 기반 인자일 것이다.

[0585] 본 개시내용은 본 개시내용의 조성물, 예를 들어, 액체 조성물을 포함하는 용기를 제공한다. 용기는, 예를 들어, 주사기, 앰플 등일 수 있다. 일부 경우에, 용기는 멸균이다. 일부 경우에, 용기와 조성물 둘 다 멸균이다.

[0586] 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다. 조성물은 상기 기재한 바와 같이: a) 본 개시내용의 TMMP; 및 b) 부형제를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 부형제는 약제학적으로 허용 가능한 부형제이다.

[0587] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 액체 조성물에 존재한다. 따라서, 본 개시내용은 본 개시내용의 TMMP를 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물을 포함하는, 액체 조성물)을 제공한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 조성물은: a) 본 개시내용의 TMMP; 및 b) 식염수(예를 들어, 0.9% NaCl)를 포함한다. 일부 경우에, 조성물은 멸균이다. 일부 경우에, 조성물은 인간 대상체에 대한 투여에 적합하며, 예를 들어, 조성물은 멸균이며 검출 가능한 발열원 및/또는 다른 독소가 없다. 따라서, 본 개시내용은 a) 본 개시내용의 TMMP; 및 b) 식염수(예를 들어, 0.9% NaCl)를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서, 조성물은 멸균이고, 검출 가능한 발열인자 및/또는 다른 독소가 없다.

[0588] **<u>핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 조성물</u>**

[0589] 본 개시내용은 조성물, 예를 들어, 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 매우 다양한 약제학적으로 허용 가능한 부형제가 당업계에 공지되어 있으며, 본 명세서에서 상세하게 논의할 필요는 없다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제는, 예를 들어, 문헌[A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H. C. Ansel et al., eds 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A. H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc]을 포함하는 다양한 간행물에 다양하게 기재되었다.

[0590] 본 개시내용의 조성물은: a) TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산 또는 하나 이상의 재조합 발현 벡터; 및 b) 완충제, 계면활성제, 항산화제, 친수성 중합체, 덱스트린, 킬레이트제, 현탁제, 가용화제, 농후제, 안정제, 세균발육저해제, 습윤제 및 보존제 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 적합한 완충제는 (예컨대 N,N-비스(2-하이드록시에틸)-2-아미노에탄설폰산(BES), 비스(2-하이드록시에틸)아미노-트리스(하이드록시메틸)메탄(BIS-트리스), N-(2-하이드록시에틸)피페라진-N'3-프로판설폰산(EPPS 또는 HEPPS), 글리실

글리신, N-2-하이드록시에틸피페라진-N'-2-에탄설폰산(HEPES), 3-(N-몰폴리노)프로판 설폰산(MOPS), 피페라진-N,N'-비스(2-에탄-설폰산)(PIPES), 중탄산나트륨, 3-(N-트리스(하이드록시메틸)-메틸-아미노)-2-하이드록시-프로판설폰산)(TAPSO), (N-트리스(하이드록시메틸)메틸-2-아미노에탄설폰산(TES), N-트리스(하이드록시메틸)메틸-글리신(트리신), 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄(트리스) 등)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 염은, 예를 들어, NaCl, $MgCl_2$, KCl, $MgSO_4$ 등을 포함한다.

[0591] 본 개시내용의 약제학적 제형은 약 0.001% 내지 약 90%(w/w)의 양으로 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함할 수 있다. 제형의 설명에서, 이하의 "대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터"는 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, 일부 경우에, 대상 제형은 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함한다.

[0592] 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터는 다른 화합물 또는 화합물의 혼합물과 혼합, 캡슐화, 접합 또는 달리 결합될 수 있고; 이러한 화합물은, 예를 들어 리포좀 또는 수용체 표적화 분자를 포함할 수 있다. 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터는 섭취, 분포 및/또는 흡수를 돕는 1종 이상의 성분과 제형에서 조합될 수 있다.

[0593] 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터 조성물은 임의의 다수의 가능한 투약 형태, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 정제, 캡슐, 젤 캡슐, 액체 시럽, 연질젤, 좌약 및 관장제로 제형화될 수 있다. 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터 조성물은 또한 수성, 비수성 또는 혼합 배지에서 현탁액으로서 제형화될 수 있다. 수성 현탁액은, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스나트륨, 솔비톨 및/또는 덱스트란을 포함하는 현탁액의 점성도를 증가시키는 물질을 추가로 함유할 수 있다. 현탁액은 또한 안정제를 함유할 수 있다.

[0594] 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 제형은 리포좀 제형일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "리포좀"은 구형 이중층 또는 이중층들에 배열된 양친매성 지질로 구성된 소수포를 의미한다. 리포좀은 전달될 조성물을 함유하는 친유성 물질 및 수성 내부로부터 형성된 막을 갖는 단일층 또는 다층 소수포이다. 양이온성 리포좀은 음으로 하전된 DNA 분자와 상호작용하여 안정한 복합체를 형성할 수 있는 양으로 하전된 리포좀이다. pH 민감성 또는 음으로 하전된 리포좀은 그것과의 복합체보다는 DNA를 붙잡는 것으로 여겨진다. 양이온성 리포좀과 비양이온성 리포좀은 둘 다 대상 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 전달하기 위해 사용될 수 있다.

[0595] 리포좀은 또한 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 리포좀 내로 혼입될 때 전문화된 지질이 없는 리포좀에 비해 향상된 순환 수명을 초래하는 1종 이상의 전문화된 지질을 포함하는 리포좀을 지칭하는 용어인 "입체적으로 안정화된" 리포좀을 포함한다. 입체적으로 안정화된 리포좀의 예는 리포좀의 소수포-형성 지질 부분이 1종 이상의 당지질을 포함하거나 또는 1종 이상의 친수성 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 모이어티에 의해 유도체화된다. 리포좀 및 그들의 용도는 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다.

[0596] 본 개시내용의 제형 및 조성물은 또한 계면활성제를 포함할 수 있다. 약물 제품, 제형 중의 그리고 에멀션 중의 계면활성제의 용도는 당업계에 잘 공지되어 있다. 계면활성제 및 그들의 용도는 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다.

[0597] 일 실시형태에서, 핵산의 효율적인 전달을 달성하기 위한 다양한 침투 향상제가 포함된다. 세포막을 가로지르는 비친수성 약물의 확산을 돕는 것에 추가로, 침투 향상제는 또한 친유성 약물의 투과성을 향상시킨다. 침투 인핸서는 5가지 넓은 범주, 즉, 계면활성제, 지방산, 담즙염, 킬레이트제, 및 비킬레이트 비계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다. 침투 향상제 및 그들의 용도는 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다.

[0598] 경구 투여를 위한 조성물 및 제형은 분말 또는 과립, 마이크로미립자, 나노미립자, 현탁액 또는 수 중 또는 비수성 배지 중의 용액, 캡슐, 겔 캡슐, 사쉐, 정제 또는 미니정제를 포함한다. 증점제, 향미제, 희석제, 유화제, 분산 보조제 또는 결합제가 바람직할 수 있다. 적합한 경구 제형은 대상 안티센스 핵산이 1종 이상의 향상제 계면활성제 및 킬레이터와 함께 투여되는 것을 포함한다. 적합한 계면활성제는, 지방산 및/또는 에스터 또는 이들의 염, 담즙산 및/또는 이들의 염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 담즙산/염 및 지방산 및 그들의 용도는 미국 특허 제6,287,860호에 추가로 기재되어 있다. 또한 침투 향상제, 예를 들어, 지방산/담즙산/염과 조합한 염의 조합물이 적합하다. 예시적인 적합한 조합은 라우르산, 카프르산 및 UDCA의 나트륨염이다. 추가 침투 향상제는 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에터 및 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에터를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 침투 향상제는 또한 프로필렌 글리콜, 다이메틸설폭사이드, 트라이에타노이아민, N,N-다이메틸아세트아마이드, N,N-다이메틸폼아마이드, 2-피롤리돈 및 이들의 유도체, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올 및 아

존(AZONE)(상표명)을 포함한다.

[0599] **T 세포 활성의 조절 방법**

[0600] 본 개시내용은 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 T 세포를 본 개시내용의 TMMP와 접촉시키는 단계를 포함하되, T 세포를 본 개시내용의 TMMP와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절한다. 일부 경우에, 접촉시키는 단계는 시험관내에서 일어난다. 일부 경우에, 접촉시키는 단계는 생체내에서 일어난다. 일부 경우에, 접촉시키는 단계는 생체외에서 일어난다.

[0601] 일부 경우에, 예를 들어, 표적 T 세포가 $CD8^+$ T 세포인 경우, TMMP는 클래스 I MHC 폴리펩타이드(예를 들어, β2-마이크로글로불린 및 클래스 I MHC 중쇄)를 포함한다.

[0602] 본 개시내용의 TMMP가 활성화 폴리펩타이드인 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 경우, T 세포를 TMMP와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포를 활성화시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 암 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 TMMP와 접촉시키는 단계는 암 세포에 대한 T 세포의 세포독성 활성을 증가시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 암세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이고, 에피토프-특이적 T 세포를 TMMP와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 수를 증가시킨다.

[0603] 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스-감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 TMMP와 접촉시키는 단계는 바이러스-감염 세포에 대한 T 세포의 세포독성 활성을 증가시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스-감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이고, 에피토프-특이적 T 세포를 TMMP와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 수를 증가시킨다.

[0604] 본 개시내용의 TMMP가 저해 폴리펩타이드인 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 경우, T 세포를 TMMP와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포를 저해한다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 자기 항원에 존재하는 에피토프에 특이적인 자기-반응성 T 세포이고, 접촉시키는 단계는 자기-반응성 T 세포의 수를 감소시킨다.

[0605] 본 개시내용은 개체에서 면역반응을 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 본 개시내용의 TMMP를 투여하는 단계를 포함한다. TMMP를 투여하는 단계는 에피토프-특이적 T 세포 반응(예를 들어, WT-1 에피토프-특이적 T-세포 반응) 및 에피토프-비-특이적 T 세포 반응을 유도하며, 여기서 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 2:1이다. 일부 경우에, 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 5:1이다. 일부 경우에, 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 10:1이다. 일부 경우에, 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 25:1이다. 일부 경우에, 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 50:1이다. 일부 경우에, 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 100:1이다. 일부 경우에, 개체는 인간이다. 일부 경우에, 조절하는 단계는 암 세포, 예를 들어, WT-1-발현 암 세포에 대한 세포독성 T-세포 반응을 증가시킨다. 일부 경우에, 투여하는 단계는 정맥내, 피하, 근육내, 전신, 림프내, 치료 부위에 대해 원위, 국소 또는 치료 부위 근처이다.

[0606] 본 개시내용은 공자극(즉, 면역조절) 폴리펩타이드를 표적 T 세포에 선택적으로 전달하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 T 세포의 혼합 집단을 본 개시내용의 TMMP와 접촉시키는 단계를 포함하며, T 세포의 혼합 집단은 표적 T 세포 및 비-표적 T 세포를 포함하고, 표적 T 세포는 TMMP 내에 존재하는 에피토프에 특이적이며(예를 들어, 표적 T 세포는 TMMP 내에 존재하는 WT-1 에피토프에 특이적이며), 접촉시키는 단계는 TMMP 내에 존재하는 하나 이상의 공자극 폴리펩타이드(면역조절 폴리펩타이드)를 표적 T 세포에 전달한다. 일부 경우에, T 세포 집단은 시험관내이다. 일부 경우에, T 세포 집단은 개체에서 생체내이다. 일부 경우에, 상기 방법은 TMMP를 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, T 세포는 세포독성 T 세포이다. 일부 경우에, T 세포의 혼합 집단은 개체로부터 얻은 혼합된 T 세포의 시험관내 집단이고, 접촉시키는 단계는 표적 T 세포의 활성화 및/또는 증식을 초래하여, 활성화 및/또는 증식된 표적 T 세포 집단을 생성하고; 이들 예 중 일부에서, 상기 방법은 활성화 및/또는 증식된 표적 T 세포 집단을 개체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0607] 따라서, 예를 들어, 본 개시내용은 개체로부터 얻은 혼합된 T 세포 집단에서 관심 대상의 에피토프(예를 들어, WT-1 에피토프)에 결합하는 표적 T 세포의 존재를 검출하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 a) 시험관내 혼합된 T 세포 집단을 본 개시내용의 TMMP와 접촉시키는 단계로서, TMMP는 관심 대상의 에피토프(예를 들어, WT-1 에피토프)를 포함하는, 상기 접촉시키는 단계; 및 b) 상기 접촉시키는 단계에 반응한 T 세포의 활성화 그리고/또는

증식을 검출하는 단계로서, 활성화된 그리고/또는 증식된 T 세포는 표적 T 세포의 존재를 나타내는, 상기 검출하는 단계를 포함한다.

[0608] **치료 방법**

[0609] 본 개시내용은 개체의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체를 치료하는 데 유효한 양의 본 개시내용의 TMMP, 또는 TMMP를 암호화하는 하나 이상의 핵산을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에서 사용하기 위한 본 개시내용의 TMMP가 제공된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 본 개시내용의 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 재조합 발현 벡터를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 본 개시내용의 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 mRNA 분자를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 치료 방법은 치료가 필요한 개체에게 본 개시내용의 TMMP를 투여하는 단계를 포함한다. 치료될 수 있는 병태는, 예를 들어, 이하에 기재하는 바와 같은 암 및 자가면역 장애를 포함한다.

[0610] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는, 이것이 필요한 개체에게 투여될 때, 에피토프-특이적 T 세포 반응과 에피토프 비-특이적 T 세포 반응을 둘 다 유도한다. 다시 말해서, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는, 이것이 필요한 개체에게 투여될 때, i) TMMP에 존재하는 에피토프에 특이적인 TCR; ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 공동면역조절 폴리펩타이드를 둘 다 나타내는 제1 T 세포의 활성을 조절함으로써, 에피토프-특이적 T 세포 반응을 유도하고; i) TMMP에 존재하는 에피토프 이외의 에피토프에 특이적인 TCR; 및 ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 공동면역조절 폴리펩타이드를 나타내는 제2 T 세포의 활성을 조절함으로써 에피토프 비-특이적 T 세포 반응을 유도한다. 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 2:1, 적어도 5:1, 적어도 10:1, 적어도 15:1, 적어도 20:1, 적어도 25:1, 적어도 50:1 또는 적어도 100:1이다. 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 약 2:1 내지 약 5:1, 약 5:1 내지 약 10:1, 약 10:1 내지 약 15:1, 약 15:1 내지 약 20:1, 약 20:1 내지 약 25:1, 약 25:1 내지 약 50:1, 또는 약 50:1 내지 약 100:1, 또는 100:1 초과이다. T 세포의 "활성을 조절하는"은 i) 세포독성(예를 들어, $CD8^+$) T 세포의 활성화; ii) 세포독성(예를 들어, $CD8^+$) T 세포의 세포독성 활성의 유도; iii) 세포독성(예를 들어, $CD8^+$) T 세포에 의한 사이토톡신(예를 들어, 퍼포린; 그랜자임; 그라눌리신)의 생성 및 방출 유도; iv) 자가반응성 T 세포의 활성 저해; 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0611] 면역조절 폴리펩타이드의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 감소된 친화도, 및 TCR에 대한 에피토프의 친화도의 조합은 본 개시내용의 TMMP의 향상된 선택성을 제공한다. 따라서, 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP는: i) TMMP에 존재하는 에피토프 이외의 에피토프에 특이적인 TCR; 및 ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 공동면역조절 폴리펩타이드를 나타내는 제2 T 세포에 결합하는 결합활성에 비해, i) TMMP에 존재하는 에피토프에 특이적인 TCR; 및 ii) TMMP에 존재하는 면역조절 폴리펩타이드에 결합하는 공동면역조절 폴리펩타이드를 둘 다 나타내는 제1 T 세포에 대해 더 높은 결합활성으로 결합한다.

[0612] 본 개시내용은 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 TMMP, 또는 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산(예를 들어, 발현 벡터; mRNA; 등)을 투여하는 단계를 포함하되, TMMP는 개체에서 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절한다. 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 것은 개체에서 질환 또는 장애를 치료할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 치료가 필요한 개체에게 유효량의 본 개시내용의 TMMP를 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0613] 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드("MOD")는 활성화 폴리펩타이드이며, TMMP는 에피토프-특이적 T 세포를 활성화시킨다. 일부 경우에, 에피토프는 암-관련 에피토프이며, TMMP는 암 관련 에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 증가시킨다. 일부 경우에, MOD는 활성화 폴리펩타이드이고, TMMP는 WT-1 에피토프-특이적 T-세포를 활성화시킨다. 일부 경우에, T 세포는 T-헬퍼 세포($CD4^+$ 세포), 세포독성 T-세포($CD8^+$ 세포) 또는 NK-T-세포이다. 일부 경우에, 에피토프는 WT-1 에피토프이고, TMMP는 WT-1 에피토프를 발현시키는 암 세포에 특이적인 T-세포(예를 들어, T-헬퍼 세포($CD4^+$ 세포), 세포독성 T-세포($CD8^+$ 세포), 및/또는 NK-T-세포)의 활성을 증가시킨다. $CD4^+$ T 세포의 활성화는 $CD4^+$ T 세포의 증식을 증가시키고/시키거나 $CD4^+$ T 세포에 의한 방출 사이토카인을 유도 또는 향상시키는 것을 포함할 수 있다. NK-T-세포 및/또는 CD8+ 세포의 활성화는 NK-T-세포 및/또는 CD8+ 세포의 증식을 증가시키고; 그리고/또는 NK-T-세포 및/또는 CD8+ 세포에 의해 사이토카인, 예컨대 인터페론 γ의 방출을

유도하는 것을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 조절 T(Treg) 세포의 증식 및/또는 활성을 감소시킨다. Treg는 $FoxP3^+$, $CD4^+$ T 세포이다. 일부 경우에, 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP가 저해 면역조절 폴리펩타이드(예를 들어, PD-L1, FasL 등)을 포함하는 경우, TMMP는 Treg의 증식 및/또는 활성을 감소시킨다.

[0614] 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 활성화 폴리펩타이드이며, TMMP는 에피토프-특이적 T 세포를 활성화시킨다. 일부 경우에, 에피토프는 암-관련 에피토프이며, TMMP는 암 관련 에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 증가시킨다.

[0615] 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 WT-1-발현 암을 갖는 개체에게 투여될 수 있다. WT1-발현 암은 백혈병, 결합 조직성 소 원형 세포종, 위암, 결장암, 폐암, 유방암, 배아세포종, 난소암, 자궁암, 갑상선암, 간암, 신장암, 카포시 육종, 육종, 간세포 암종, 윌름 종양, 급성 골수성 백혈병(AML), 골수 이형성 증후군(MDS), 비소세포 폐암(NSCLC), 골수종, 췌장암, 결장직장암, 중피종, 연조직 육종, 신경아세포종 및 콩팥모세포종을 포함한다.

[0616] 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 급성 골수성 백혈병(AML)을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 골수종을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 난소암을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 췌장암을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 비소세포 폐암(NSCLC)을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 결장직장암(CRC)을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 유방암을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 윌름 종양을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 중피종을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 연조직 육종을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 신경아세포종을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP가 WT-1 펩타이드 에피토프를 포함하는 경우, TMMP는 개체에서의 콩팥모세포종을 치료하기 위해 이의 치료가 필요한 개체에게 투여될 수 있다.

[0617] 본 개시내용은 개체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 TMMP, 또는 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산(예를 들어, 발현 벡터; mRNA 등)(상기 TMMP는 암 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고 그리고 상기 TMMP는 자극 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 암 세포 수를 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, "유효량" 본 개시내용의 TMMP는, 치료가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, TMMP의 투여 전의, 또는 TMMP 투여의 부재 하의 개체에서의 암 세포 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 암세포의 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 암 세포 수를 검출 가능하지 않은 수준으로 감소시키는 양이다.

[0618] 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 종양 질량을 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, "유효량" 본 개시내용의 TMMP는, 치료가 필요한 개체(종양을 갖는 개체)에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, TMMP의 투여 전의, 또는 TMMP 투여의 부재 하의 개체에서의 종양 질량에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 종양 질량을 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 치료가 필요한 개체(종양을 갖는 개체)에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 종양 용적을 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, "유효량" 본 개시내용의 TMMP는, 치료가 필요한 개체(종양을 갖는 개체)에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, TMMP의 투여 전

의, 또는 TMMP 투여의 부재 하의 개체에서의 종양 용적에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 만큼 개체에서 종양 용적을 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 생존 시간을 증가시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 생존 시간의 증가가 필요한 개체에 대해 1회 이상의 용량이 투여될 때 TMMP의 투여가 없는 개체의 예상되는 생존 시간에 비해 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 3개월 내지 6개월, 6개월 내지 1년, 1년 내지 2년, 2년 내지 5년, 5년 내지 10년 또는 10년 초과만큼 개체의 생존 시간을 증가시키는 양이다.

[0619] 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스-감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이며, 에피토프-특이적 T 세포를 TMMP와 접촉시키는 단계는 바이러스-감염 세포에 대한 T 세포의 세포독성 활성을 증가시킨다. 일부 예에서, 에피토프-특이적 T 세포는 바이러스-감염 세포 상에 존재하는 에피토프에 특이적인 T 세포이고, 에피토프-특이적 T 세포를 TMMP와 접촉시키는 단계는 에피토프-특이적 T 세포의 수를 증가시킨다.

[0620] 따라서, 본 개시내용은 개체에서 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 TMMP, 또는 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산(상기 TMMP는 바이러스 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고 그리고 상기 TMMP는 자극 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, "유효량"의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 바이러스-감염 세포 수를 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, "유효량" 본 개시내용의 TMMP는, 치료가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, TMMP의 투여 전의, 또는 TMMP 투여의 부재 하의 개체에서의 바이러스-감염된 세포 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 만큼 개체에서 바이러스-감염된 세포의 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 바이러스-감염된 세포 수를 검출 가능하지 않은 수준으로 감소시키는 양이다.

[0621] 따라서, 본 개시내용은 개체에서 감염을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 TMMP, 또는 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산(상기 TMMP는 병원균-연관 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고 그리고 상기 TMMP는 자극 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 병원균 수를 감소시키는 양이다. 예를 들어, 일부 경우에, "유효량" 본 개시내용의 TMMP는, 치료가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, TMMP의 투여 전의, 또는 TMMP 투여의 부재 하의 개체에서의 병원균 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 개체에서 병원균의 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 병원균 수를 검출 가능하지 않은 수준으로 감소시키는 양이다. 병원균은 바이러스, 박테리아, 원생동물 등을 포함한다.

[0622] 일부 경우에, 면역조절 폴리펩타이드는 저해 폴리펩타이드이며, TMMP는 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 저해한다. 일부 경우에, 에피토프는 자기-에피토프이며, TMMP는 자기- 에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 선택적으로 저해한다.

[0623] 본 개시내용은 개체에서 자가면역 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 개체에게 유효량의 본 개시내용의 TMMP, 또는 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산(상기 TMMP는 자기 에피토프인 T-세포 에피토프를 포함하고, 상기 TMMP는 저해 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, "유효량" 본 개시내용의 TMMP는, 치료가 필요한 개체에게 1회 이상의 용량으로 투여될 때, TMMP의 투여 전의, 또는 TMMP 투여의 부재 하의 개체에서의 자기-반응성 T 세포 수에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%만큼 자기-반응성 T 세포의 수를 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 Th2 사이토카인의 생성을 감소시키는 양이다. 일부 경우에, "유효량"의 본 개시내용의 TMMP는 치료가 필요한 개체에게 1회 이상이 용량으로 투여될 때 개체에서의 자가면역 질환과 연관된 하나 이상의 증상을 개선시키는 양이다.

[0624] 상기 언급한 바와 같이, 일부 경우에, 대상 치료를 수행함에 있어서, 본 개시내용의 TMMP는 TMMP 그 자체로서

치료가 필요한 개체에게 투여된다. 다른 예에서, 대상 치료 방법을 수행함에 있어서, 본 개시내용의 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 한 가지 이상의 핵산은 치료가 필요한 개체에게 투여 중이다. 따라서, 다른 예에서, 본 개시내용의 하나 이상의 핵산, 예를 들어, 본 개시내용의 하나 이상의 재조합 발현 벡터는 이러한 치료가 필요한 개체에게 투여된다.

[0625] **제형**

[0626] 적합한 제형은 상기 기재되어 있고, 여기서 적합한 제형은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 적합한 제형은: a) 본 개시내용의 TMMP; 및 b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 적합한 제형은: a) 본 개시내용의 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산; 및 b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하며; 일부 예에서, 핵산은 mRNA이다. 일부 경우에, 적합한 제형은: a) 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 핵산; b) 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제2 핵산; 및 c) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 적합한 제형은: a) 본 개시내용의 TMMP를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 재조합 발현 벡터; 및 b) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 경우에, 적합한 제형은: a) 본 개시내용의 TMMP의 제1 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 재조합 발현 벡터; b) 본 개시내용의 TMMP의 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제2 재조합 발현 벡터; 및 c) 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.

[0627] 적합한 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 상기 기재되어 있다.

[0628] **투약량**

[0629] 적합한 투약량은 다양한 임상 인자에 기반하여 담당 의사 또는 다른 자격있는 의료인에 의해 결정될 수 있다. 의학 분야에 잘 공지되어 있는 바와 같이, 임의의 한 명의 환자에 대한 투약량은 환자의 크기, 신체 표면적, 연령, 투여될 특정 폴리펩타이드 또는 핵산, 환자의 성별, 시간 투여 경로, 일반적 건강상태 및 동시에 투여 중인 다른 약물을 포함하는 다수의 인자에 의존한다. 본 개시내용의 TMMP는 1ng/체중 kg 내지 20mg/체중 kg/용량, 예를 들어, 0.1mg/체중 kg 내지 10mg/체중 kg, 예를 들어, 0.5mg/체중 kg 내지 5mg/체중 kg의 양으로 투여될 수 있지만; 그러나, 특히 앞서 언급한 인자를 고려하여 이 범위 미만의 또는 초과의 용량이 생각된다. 요법이 연속 주입이라면, 이는 또한 1㎍ 내지 10mg/체중 킬로그램/분의 범위일 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는 약 1mg/체중 kg 내지 50mg/체중 kg, 예를 들어, 약 1mg/체중 kg 내지 약 5mg/체중 kg, 약 5mg/체중 kg 내지 약 10mg/체중 kg, 약 10mg/체중 kg 내지 약 15mg/체중 kg, 약 15mg/체중 kg 내지 약 20mg/체중 kg, 약 20mg/체중 kg 내지 약 25mg/체중 kg, 약 25mg/체중 kg 내지 약 30mg/체중 kg, 약 30mg/체중 kg 내지 약 35mg/체중 kg, 약 35mg/체중 kg 내지 약 40mg/체중 kg, 또는 약 40mg/체중 kg 내지 약 50mg/체중 kg의 양으로 투여된다.

[0630] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP의 적합한 용량은 0.01㎍ 내지 100g/kg 체중, 0.1㎍ 내지 10g/kg 체중, 1㎍ 내지 1g/kg 체중, 10㎍ 내지 100mg/kg 체중, 100㎍ 내지 10mg/kg 체중, 또는 100㎍ 내지 1mg/kg 체중이다. 당업자는 체액 또는 조직 내 투여된 제제의 측정된 체류 시간 및 농도에 기반하여 투약에 대한 반복 속도를 용이하게 추정할 수 있다. 성공적인 치료 후에, 환자는 질환 상태의 재발을 방지하기 위한 유지 요법을 받는 것이 바람직할 수 있되, 본 개시내용의 TMMP는 0.01㎍ 내지 100g/kg 체중, 0.1㎍ 내지 10g/kg 체중, 1㎍ 내지 1g/kg 체중, 10㎍ 내지 100mg/kg 체중, 100㎍ 내지 10mg/kg 체중, 또는 100㎍ 내지 1mg/kg 체중 범위의 유지 용량으로 투여된다.

[0631] 당업자는 용량 수준이 특정 TMMP, 증상의 중증도 및 대상체의 부작용에 대한 감수성의 함수로서 다를 수 있다는 것을 용이하게 인식할 것이다. 주어진 화합물의 바람직한 투약량은 다양한 수단에 의해 당업자에 의해 용이하게 결정 가능하다.

[0632] 일부 경우에, 다회 용량의 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 투여된다. 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터의 투여 빈도는 임의의 다양한 인자, 예를 들어, 증상의 중증도 등에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 1개월당 1회, 1개월당 2회, 1개월당 3회, 격주(qow), 주당 1회(qw), 주당 2회(biw), 주당 3회(tiw), 주당 4회, 주당 5회, 주당 6회, 격일(qod), 매일(qd), 1일 2회(qid), 또는 1일 3회(tid)로 투여된다.

[0633] 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터의 투여 지속기간, 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 투여되는 시간의 기간은 임

의의 다양한 인자, 예를 들어, 환자 반응 등에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 TMMP는, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 약 1일 내지 약 1주, 약 2주 내지 약 4주, 약 1개월 내지 약 2개월, 약 2개월 내지 약 4개월, 약 4개월 내지 약 6개월, 약 6개월 내지 약 8개월, 약 8개월 내지 약 1년, 약 1년 내지 약 2년, 또는 약 2년 내지 약 4년 또는 그 이상의 범위의 시간 기간에 걸쳐 투여될 수 있다.

[0634] **투여 경로**

[0635] 활성제(TMMP; 본 개시내용의 다량체 폴리펩타이드는, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터)는 생체내 및 생체외 방법을 포함하는 약물 전달에 적합한 임의의 이용 가능한 방법 및 투여 경로뿐만 아니라 전신 및 국소화된 투여 경로를 이용하여 개체에게 투여된다.

[0636] 통상적인 및 약제학적으로 허용 가능한 투여 경로는 종양내, 종양 주위, 근육내, 림프내, 기관내, 두개내, 피하, 진피내, 국소 적용, 정맥내, 동맥내, 직장, 비강, 경구 및 다른 장 및 비경구 투여 경로를 포함한다. 투여 경로는 원한다면 조합될 수 있고, 또는 TMMP 및/또는 원하는 효과에 따라 조절될 수 있다. 본 개시내용의 TMMP는, 또는 본 개시내용의 핵산 또는 재조합 발현 벡터는 단일 용량 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다.

[0637] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 정맥내로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 근육내로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 림프내로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 국소로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 종양내로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 종양 주위로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 두개내로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터가 피하로 투여된다.

[0638] 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 정맥내로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 근육내로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 국소로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 종양내로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 종양주위로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 두개내로 투여된다. 일부 경우에, TMMP는 피하로 투여된다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 림프관내로 투여된다.

[0639] 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터는 임의의 이용 가능한 통상적인 방법 및 전신 또는 국소화된 경로를 포함하는 통상적인 약물의 전달에 적합한 경로를 이용하여 숙주에게 투여될 수 있다. 일반적으로, 본 개시내용의 방법에서 사용하기 위해 상정된 투여 경로는 장, 비경구 및 흡입 경로를 포함하지만, 반드시 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0640] 흡입 투여 이외의 비경구 투여 경로는 국소, 경피, 피하, 근육내, 안와내, 낭내, 척수내, 흉골내, 종양내, 림프내, 종양 주위, 및 정맥내 경로, 즉, 소화관을 통하는 것 이외의 임의의 투여 경로를 포함하지만, 반드시 이들로 제한되지는 않는다. 비경구 투여는 본 개시내용의 TMMP, 본 개시내용의 핵산, 또는 본 개시내용의 재조합 발현 벡터의 전신 또는 국소 전달을 달성하기 위해 수행될 수 있다. 전신 전달이 요망되는 경우, 투여는 전형적으로 약제학적 제제의 침습성 또는 전신으로 흡수된 국소 또는 점막 투여를 수반한다.

[0641] **병용요법**

[0642] 일부 경우에, 개체에서 암을 치료하기 위한 본 개시내용의 방법은: a) 본 개시내용의 TMMP를 투여하는 단계; 및 b) 적어도 1종의 추가적인 치료제 또는 치료적 처치를 투여하는 단계를 포함한다. 적합한 추가적인 치료제는 소분자 암 화학치료제, 및 면역관문 저해제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 적합한 추가적인 치료적 처치는, 예를 들어, 방사선, 수술(예를 들어, 종양의 외과적 절제) 등을 포함한다.

[0643] 본 개시내용의 치료 방법은 본 개시내용의 TMMP 및 적어도 하나의 추가적인 치료제의 공동 투여를 포함할 수 있다. "공동 투여"는 TMMP와 적어도 1종의 추가적인 치료제를 둘 다 투여한 결과인 치료 효과를 달성하기 위해, 반드시 동시는 아니지만, 본 개시내용의 TMMP와 적어도 1종의 추가적인 치료제를 개체에게 투여하는 것을 의미한다. TMMP와 적어도 1종의 추가적인 치료제의 투여는 실질적으로 동시일 수 있고, 예를 들어, TMMP는 적어도 1종의 추가적인 치료제의 약 1분 내지 약 24시간 내에(예를 들어, 약 1분 내에, 약 5분 내에, 약 15분 내에, 약 30분 내에, 약 1시간 내에, 약 4시간 내에, 약 8시간 내에, 약 12시간 내에 또는 약 24시간 내에) 개체에게 투여될 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 적어도 1종의 추가적인 치료제를 이용하는 치료를 받고 있거

나, 치료를 받은 적이 있는 개체에게 투여된다. TMMP의 투여는 상이한 시간에 그리고/또는 상이한 빈도로 일어날 수 있다.

[0644] 예로서, 본 개시내용의 치료 방법은 본 개시내용의 TMMP 및 면역관문 저해제, 예컨대, 면역관문에 특이적인 항체의 공동 투여를 포함할 수 있다. "공동 투여"는, TMMP과 면역 관문 저해제(예를 들어, 면역관문 폴리펩타이드에 특이적인 항체)를 둘 다 투여한 결과인 치료적 효과를 달성하기 위해, 반드시 동시는 아니지만, 본 개시내용의 TMMP와 면역관문 저해제(예를 들어, 면역관문 폴리펩타이드에 특이적인 항체)가 둘 다 개체에게 투여된다는 것을 의미한다. TMMP 및 면역관문 저해제(예를 들어, 면역관문 폴리펩타이드에 특이적인 항체)의 투여는 실질적으로 동시일 수 있고, 예를 들어, TMMP는 면역관문 저해제(예를 들어, 면역관문 폴리펩타이드에 특이적인 항체) 투여의 약 1분 내지 약 24시간 내에(예를 들어, 약 1분 내에, 약 5분 내에, 약 15분 내에, 약 30분 내에, 약 1시간 내에, 약 4시간 내에, 약 8시간 내에, 약 12시간 내에 또는 약 24시간 내에) 개체에게 투여될 수 있다. 일부 경우에, 본 개시내용의 TMMP는 면역관문 저해제(예를 들어, 면역관문 폴리펩타이드에 특이적인 항체)를 이용하는 치료를 받고 있거나, 치료를 받은 적이 있는 개체에게 투여된다. TMMP 및 면역관문 저해제(예를 들어, 면역관문 폴리펩타이드에 특이적인 항체)의 투여는 상이한 시간에 그리고/또는 상이한 빈도로 일어날 수 있다.

[0645] 예시적인 면역 관문 저해제는 면역관문 폴리펩타이드, 예컨대 CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K 델타, PI3K 감마, TAM, 알기나제, CD137(4-1BB로서도 알려짐), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, CD96, TIGIT, CD122, PD-1, PD-L1 및 PD-L2를 표적화하는 저해제를 포함한다. 일부 경우에, 면역관문 폴리펩타이드는 CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR, CD122 및 CD137로부터 선택된 자극 관문 분자이다. 일부 경우에, 면역관문 폴리펩타이드는 A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, CD96, TIGIT 및 VISTA로부터 선택된 저해 관문 분자이다.

[0646] 일부 사례에서, 면역 관문 저해제 폴리펩타이드는 면역관문에 특이적인 항체이다. 일부 경우에, 항-면역관문 항체는 단클론성 항체이다. 일부 경우에, 항-면역관문 항체는 항체가 인간에서 면역 반응을 실질적으로 유발하지 않도록 인간화 또는 탈면역화된다. 일부 경우에, 항-면역관문 항체는 인간화된 단클론성 항체이다. 일부 경우에, 항-면역관문 항체는 탈면역화된 단클론성 항체이다. 일부 경우에, 항-면역관문 항체는 완전히 인간 단클론성 항체이다. 일부 경우에, 항-면역관문 항체는 면역관문 폴리펩타이드에 대한 리간드에 대한 면역관문 폴리펩타이드의 결합을 저해한다. 일부 경우에, 항-면역관문 항체는 면역관문 폴리펩타이드에 대한 수용체에 대한 면역관문 폴리펩타이드의 결합을 저해한다.

[0647] 적합한 항-면역 관문 항체는 니볼루맙(브리스톨-마이어스 스퀴(Bristol-Myers Squibb)), 펨브롤리주맙(머크(Merck)), 피딜리주맙(큐어테크(Curetech)), AMP-224(글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)/암플리뮨(Amplimmune)), MPDL3280A(로슈(Roche)), MDX-1105(메다렉스 인코포레이티드(Medarex, Inc.)/브리스톨 마이어스 스퀴), MEDI-4736(메디뮨(Medimmune)/아스트라제네카(AstraZeneca)), 아렐루맙(머크 세로노(Merck Serono)), 이필리무맙(여보이(YERVOY), (브리스톨-마이어스 스퀴), 트레멜리무맙(화이자(Pfizer)), 피딜리주맙(큐어테크 엘티디(CureTech, Ltd.)), IMP321(이뮤텝 에스. 에이(Immutep S.A.)), MGA271(마크로게닉스(Macrogenics)), BMS-986016(브리스톨 마이어스 스퀴), 릴리루맙(Bristol-Myers Squibb), 유렐루맙(브리스톨-마이어스 스퀴), PF-05082566(화이자), IPH2101(인네이트 파마(Innate Pharma)/브리스톨-마이어스 스퀴), MEDI-6469(메디뮨/AZ), CP-870,893(제네테크(Genentech)), 모가뮬리주맙(교와 하코 키린(Kyowa Hakko Kirin)), 바릴루맙(셀리덱스 쎄라퓨틱스(CelIDex Therapeutics)), 아벨루맙(EMD 세로노(EMD Serono)), 갈릭시맙(바이오겐 인데크(Biogen Idec)), AMP-514(암플리뮨/AZ), AUNP 12(아우리겐 및 피에르 파브르(Aurigene and Pierre Fabre)), 인독시모드(뉴링크 제네틱스(NewLink Genetics)), NLG-919(뉴링크 제네틱스), INCB024360(인사이트); KN035; 및 이들의 조합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예를 들어, 일부 경우에, 면역관문 저해제는 항-PD-1 항체이다. 적합한 항-PD-1 항체는, 예를 들어, 니볼루맙, 펨브롤리주맙(또한 MK-3475로서 알려짐), 피딜리주맙, SHR-1210, PDR001 및 AMP-224를 포함한다. 일부 경우에, 항-PD-1 단클론성 항체는 니볼루맙, 펨브롤리주맙 또는 PDR001이다. 적합한 항-PD1 항체는 미국 특허 공개 제2017/0044259호에 기재되어 있다. 피딜리주맙에 대해, 예를 들어, 문헌[Rosenblatt et al. (2011) *J. Immunother*. 34:409-18] 참조. 일부 경우에, 면역 관문 저해제는 항-CTLA-4 항체이다. 일부 경우에, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙 또는 트레멜리무맙이다. 트레멜리무맙에 대해, 예를 들어, 문헌[Ribas et al. (2013) *J. Clin. Oncol*. 31:616-22] 참조. 일부 경우에, 면역관문 저해제는 항-PD-L1 항체이다. 일부 경우에, 항-PD-L1 단클론성 항체는 BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A(또한 RG7446로서 알려짐), KN035 또는 MSB0010718C이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단클론성 항체는 MPDL3280A(아테졸리주맙) 또는 MEDI4736(두르발루맙)이다. 두르발루맙에 대해, 예를 들어, WO 2011/066389 참조. 아테졸리주맙에 대해, 예를 들어, 미국 특허 제8,217,149호 참조.

[0648] **치료에 적합한 대상체**

[0649] 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 암이 있는 것으로 진단된 개체, 암에 대해 치료되었지만, 치료에 대한 반응이 없는 개체, 및 암에 대해 치료되고 초기에 반응하였지만, 후속적으로 치료에 대해 난치성이 된 개체를 포함하는, 암이 있는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 감염으로 진단된 개체, 및 감염에 대해 치료되었지만 치료에 반응하지 않은 개체를 포함하는 감염(예를 들어, 병원균, 예컨대 박테리아, 바이러스, 원생동물 등에 의한 감염)을 갖는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 박테리아 감염을 갖는 것으로 진단된 개체, 및 박테리아 감염에 대해 치료되었지만, 치료에 반응하지 않은 개체를 포함하는, 박테리아 감염을 갖는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 바이러스 감염을 갖는 것으로 진단된 개체, 및 바이러스 감염에 대해 치료되었지만, 치료에 반응하지 않은 개체를 포함하는, 바이러스 감염을 갖는 개체를 포함한다. 본 개시내용의 방법에 의한 치료에 적합한 대상체는 자가면역 질환을 갖는 것으로 진단된 개체, 및 자가면역 질환에 대해 치료되었지만, 치료에 반응하지 않은 개체를 포함하는, 자가면역 질환을 갖는 개체를 포함한다.

[0650] ***본 개시내용의 비제한적 양상의 예***

[0651] **양상 세트 A**

[0652] 상기 기재한 본 발명의 대상의 실시형태를 포함하는 양상은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 양상 또는 실시형태와 조합하여 유리하게 될 수 있다. 앞서 언급한 설명으로 제한되는 일 없이, 1 내지 95로 넘버링되는 본 개시내용의 소정의 비제한적 양상을 이하에 제공한다. 본 개시내용을 읽을 때 당업자에게 분명하게 되는 바와 같이, 개개로 넘버링된 양상의 각각이 사용되거나 또는 앞의 또는 이후의 개개의 넘버링된 양상 중 어떤 것과 조합될 수 있다. 이는 양상의 모든 이러한 조합에 대한 근거를 제공하는 것으로 의도되며, 이하에 명확하게 제공되는 양상의 조합으로 제한되지 않는다:

[0653] 양상 1. T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드로서, a) i) 윌름 종양-1(WT-1) 펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 주조직 복합체(MHC) 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; b) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드, 및 c) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 적어도 하나의 이형이량체를 포함하되, 상기 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0654] 양상 2. 양상 1에 있어서, 하나 이상의 면역조절 도메인 중 적어도 하나는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 친화도에 비해 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 면역조절 폴리펩타이드이고, 상기 에피토프는 적어도 10^{-7}M의 친화도로 T 세포 상에서 T-세포 수용체(TCR)에 결합하여, i) 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드가 제2 T 세포에 결합하는 친화도보다 적어도 25% 더 높은 친화도로 제1 T 세포에 결합하되, 상기 제1 T 세포는 그의 표면 상에서 적어도 10^{-7}M의 친화도로 에피토프에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드 및 TCR을 발현시키고, 상기 제2 T 세포는 그의 표면 상에서 동족 공동면역조절 폴리펩타이드를 발현시키지만, 그의 표면 상에서 적어도 10^{-7}M의 친화도로 에피토프에 결합하는 TCR을 발현시키지 않고; 그리고/또는 ii) 대조군 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 결합 친화도 대 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체를 포함하는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도의 비는, 생물층 간섭계로 측정할 때, 1.5:1 내지 10^{6}:1의 범위에 있되, 상기 대조군은 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0655] 양상 3. 양상 2에 있어서, a) 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 제2 T 세포에 결합하는 친화도보다 적어도 50%, 적어도 2배, 적어도 5배, 또는 적어도 10배 더 높은 친화도로 상기 제1 T 세포에 결합하고; 그리고/또는 b) 상기 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 약 10^{-4}M 내지 약 10^{-7}M, 약 10^{-4}M 내지 약 10^{-6}M, 약 10^{-4} M 내지 약 10^{-5}M의 친화도로 상기 공동면역조절 폴리펩타이드에 결합하고; 그리고/또는 c) 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 대조군 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드(대조군은 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)의 결합 친화도 대 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체를 포함하는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 결합 친화도의 비는, 생물층 간섭계에 의해 측정할 때, 적어도 10:1, 적어도 50:1, 적어도 10^{2}:1 또는 적어도 10^{3}:1인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0656] 양상 4. 양상 1 내지 양상 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드는 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0657] 양상 5. 양상 4에 있어서, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 IgG1 Fc 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0658] 양상 6. 양상 5에 있어서, IgG1 Fc 폴리펩타이드는 N297A, L234A, L235A, L234F, L235E 및 P331S로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0659] 양상 7. 양상 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, a1) 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) WT-1 펩타이드 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고 b2) 제2 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는 a2) 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) WT-1 펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고 b2) 제2 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드; ii) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는 a3) 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) WT-1 펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하며; 그리고 b3) 제2 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및 iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는 a4) 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) WT-1 펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고 b4) 제2 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및 ii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는 a5) 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) WT-1 펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고 b5) 제2 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드; 및 ii) 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는 a6) 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로: i) WT-1 펩타이드 에피토프; ii) 제1 MHC 폴리펩타이드; 및 iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고; 및 b6) 제2 폴리펩타이드는: i) 제2 MHC 폴리펩타이드, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0660] 양상 8. 양상 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드는 WT-1 에피토프와 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 사이에 펩타이드 링커를 포함하고 그리고/또는 상기 제2 폴리펩타이드는 면역조절 폴리펩타이드와 상기 제2 MHC 폴리펩타이드 사이에 펩타이드 링커를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0661] 양상 9. 양상 8에 있어서, 상기 펩타이드 링커는 아미노산 서열 (GGGGS)n(서열번호 284)를 포함하며, 여기서 n은 1 내지 10의 정수인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0662] 양상 10. 양상 1 내지 양상 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이고; 그리고 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0663] 양상 11. 양상 1 내지 양상 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 사이토카인(예를 들어, IL2 폴리펩타이드, IL7 폴리펩타이드, IL12 폴리펩타이드, IL15 폴리펩타이드, IL17 폴리펩타이드, IL21 폴리펩타이드, IL27 폴리펩타이드, IL-23 폴리펩타이드, TGFβ 폴리펩타이드 등; 및 (모든 패밀리 구성원, 예를 들어, IL17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F, IL-17E), 4-1BBL 폴리펩타이드, ICOS-L 폴리펩타이드, OX-40L 폴리펩타이드, CD80 폴리펩타이드, CD86 폴리펩타이드(CD80 및 CD86은 각각 B7-1 및 B7-2로도 알려짐), CD40 폴리펩타이드, CD70 폴리펩타이드, JAG1(CD339) 폴리펩타이드, ICAM(CD540 폴리펩타이드, PD-L1 폴리펩타이드, FasL 폴리펩타이드, PD-L2 폴리펩타이드, PD-1H (VISTA) 폴리펩타이드, ICOS-L(CD275) 폴리펩타이드, GITRL 폴리펩타이드, HVEM 폴리펩타이드, CXCL10 폴리펩타이드, CXCL9 폴리펩타이드, CXCL11 폴리펩타이드, CXCL13 폴리펩타이드, 및 CX3CL1 폴리펩타이드, 갈렉틴-9 폴리펩타이드, CD83 폴리펩타이드, CD30L 폴리펩타이드, HLA-G 폴리펩타이드, MICA 폴리펩타이드, MICB 폴리펩타이드, HVEM(CD270) 폴리펩타이드, 림포톡신 베터 수용체 폴리펩타이드, 3/TR6 폴리펩타이드, ILT3 폴리펩타이드, ILT4 폴리펩타이드, CXCL10 폴리펩타이드, CXCL9 폴리펩타이드, CXCL11 폴리펩타이드, CXCL13 폴리펩타이드 및 CX3CL1 폴리펩타이드, 및 이들의 조합을 포함)로 이루어진 군으로부터 선택된, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0664] 양상 12. 양상 1 내지 11 중 어느 하나 있어서, 상기 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 IL-2 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0665] 양상 13. 양상 1 내지 12 중 어느 하나 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는 적어도 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하되, 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 둘은 동일한, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0666] 양상 14. 양상 13에 있어서, 상기 2 이상의 면역조절 폴리펩타이드는 일렬인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0667] 양상 15. 양상 1 내지 양상 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드와 상기 제2 폴리펩타이드는 서로 공유 결합된, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0668] 양상 16. 양상 15에 있어서, 상기 공유 결합은 이황화결합을 통하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0669] 양상 17. 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하되, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하며, 이황화결합은 제1 Cys과 제2 Cys 잔기 사이에 있는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0670] 양상 18. 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 WT-1 펩타이드 에피토프는 약 4개의 아미노산 내지 약 25개의 아미노산의 길이를 갖는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0671] 양상 19. 양상 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 상기 WT-1 펩타이드 에피토프는, NLMNLGATL(서열번호 258), NYMNLGATL(서열번호 263), CMTWNQMNLGATLKG(서열번호 223), WNQMNLGATLKGVAA(서열번호 224), CMTWNYMNLGATLKG(서열번호 225), WNYMNLGATLKGVAA(서열번호 226), MTWNQMNLGATLKGV(서열번호 227), TWNQMNLGATLKGVA(서열번호 228), CMTWNLMNLGATLKG(서열번호 229), MTWNLMNLGATLKGV(서열번호 230), TWNLMNLGATLKGVA(서열번호 231), WNLMNLGATLKGVAA(서열번호 232), MNLGATLK(서열번호 233), MTWNYMNLGATLKGV 서열번호 234), TWNYMNLGATLKGVA(서열번호 235), CMTWNQMNLGATLKGVA(서열번호 236), CMTWNLMNLGATLKGVA(서열번호 237), CMTWNYMNLGATLKGVA(서열번호 238), GYLRNPTAC(서열번호 239), GALRNPTAL(서열번호 240), YALRNPTAC(서열번호 241), GLLRNPTAC(서열번호 242), RYRPHPGAL(서열번호 243), YQRPHPGAL(서열번호 244), RLRPHPGAL(서열번호 245), RIRPHPGAL(서열번호 246), QFPNHSFKHEDPMGQ(서열번호 247), HSFKHEDPY(서열번호 248), QFPNHSFKHEDPM(서열번호 249), QFPNHSFKHEDPY(서열번호 250), KRPFMCAYPGCNK(서열번호 251), KRPFMCAYPGCYK(서열번호 252), FMCAYPGCY(서열번호 253), FMCAYPGCK(서열번호 254), KRPFMCAYPGCNKRY(서열번호 255), SEKRPFMCAYPGCNK(서열번호 256), KRPFMCAYPGCYKRY(서열번호 257), NLMNLGATL(서열번호 258), VLDFAPPGA(서열번호 259), RMFPNAPYL(서열번호 260), CMTWNQMN(서열번호 261), CYTWNQMNL(서열번호 269), NYMNLGATL(서열번호 263), YMFPNAPYL(서열번호 264), SLGEQQYSV(서열번호 265), CMTWNQMNL(서열번호 266), 및 NQMNLGATL(서열번호 267)로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0672] 양상 20. 양상 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 상기 WT-1 펩타이드는 아미노산 서열 CMTWNQMNL(서열번호 266) 또는 CYTWNQMNL(서열번호 269)로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0673] 양상 21. 양상 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 제2 MHC 폴리펩타이드는: a) 도 9a에 도시된 HLA-A*0101, HLA-A*0201, HLA-A*0201, HLA-A*1101, HLA-A*2301, HLA-A*2402, HLA-A*2407, HLA-A*3303, 또는 HLA-A*3401 아미노산 서열에 대해 적어도 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 또는 b) 도 10a에 도시된 HLA-B*0702, HLA-B*0801, HLA-B*1502, HLA-B*3802, HLA-B*4001, HLA-B*4601 또는 HLA-B*5301 아미노산 서열에 대해 적어도 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 또는 c) 도 11a에 도시된 HLA-C*0102, HLA-C*0303, HLA-C*0304, HLA-C*0401, HLA-C*0602, HLA-C*0701, HLA-C*0702, HLA-C*0801 또는 HLA-C*1502 아미노산 서열에 대해 적어도 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0674] 양상 22. 양상 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2M 폴리펩타이드이고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA-A*2402 폴리펩타이드에 대해 적어도 95% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0675] 양상 23. 양상 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2M 폴리펩타이드이고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA-A*1101 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0676] 양상 24. 양상 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2M 폴리펩타이드이고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA-A*3303 폴리펩타이드에 대해 적어도 95% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서

열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0677] 양상 25. 양상 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2M 폴리펩타이드이고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA-A*0201 폴리펩타이드에 대해 적어도 95% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0678] 양상 26. 양상 21 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 상기 MHC 중쇄 폴리펩타이드는 236번 위치에서 Cys을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0679] 양상 27. 양상 21 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 상기 β2M은 12번 위치에서 Cys을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0680] 양상 28. 양상 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역조절 폴리펩타이드는: i) H16A 치환 및 F42A 치환; 또는 ii) H16T 치환 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0681] 양상 29. 양상 4 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체를 포함하고, 상기 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체는 상기 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체의 상기 Ig Fc 폴리펩타이드 사이에 하나 이상의 이황화결합에 의해 공유 결합된, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0682] 양상 30. 핵산으로서, 양상 1 내지 28 중 어느 하나에 따른 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드를 포함하되, 상기 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드는 적어도 하나의 면역조절 도메인을 포함하는, 핵산.

[0683] 양상 31. 양상 30의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

[0684] 양상 32. 윌름 종양-1(WT-1) 에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법으로서, 상기 T 세포를 양상 1 내지 29 중 어느 하나에 따른 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, 상기 접촉시키는 단계는 상기 WT-1 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는, 방법.

[0685] 양상 22. 암을 갖는 환자의 치료 방법으로서, 유효량의 양상 1 내지 29 중 어느 하나에 따른 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0686] 양상 34. 양상 33에 있어서, 상기 암은 간세포 암종, 췌장암, 위암, 결장직장암, 간모세포종, 또는 난소 난황낭 종양인, 방법.

[0687] 양상 35. 양상 33 또는 양상 34에 있어서, 상기 투여하는 단계는 근육내인, 방법.

[0688] 양상 36. 양상 33 또는 양상 34에 있어서, 상기 투여하는 단계는 정맥내인, 방법.

[0689] 양상 37. 개체에서의 면역 반응 조절 방법으로서, 상기 개체에게 유효량의 양상 1 내지 29 중 어느 하나의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드(TMMP)를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 투여하는 단계는 에피토프-특이적 T 세포 반응(예를 들어, TMMP에 존재하는 WT-1 에피토프에 특이적인 T 세포 반응) 및 에피토프-비-특이적 T 세포 반응을 유도하고, 상기 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 2:1인, 면역 반응 조절 방법.

[0690] 양상 38. 양상 37에 있어서, 상기 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 5:1인, 방법.

[0691] 양상 39. 양상 37에 있어서, 상기 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 10:1인, 방법.

[0692] 양상 40. 양상 37에 있어서, 상기 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 25:1인, 방법.

[0693] 양상 41. 양상 37에 있어서, 상기 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 50:1인, 방법.

[0694] 양상 42. 양상 37에 있어서, 상기 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 100:1인, 방법.

[0695] 양상 43. 양상 37 내지 양상 42 중 어느 하나에 있어서, 상기 개체는 인간인, 방법.

[0696] 양상 44. 양상 37 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 상기 조절하는 단계는 암 세포(예를 들어, WT-1-발현 암 세포)에 대한 세포독성 T-세포 반응을 증가시키는 것을 포함하는, 방법.

[0697] 양상 45. 양상 37 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여하는 단계는 정맥내, 피하, 근육내, 전신, 림프내, 치료 부위에 대해 원위, 국소 또는 치료 부위 근처인, 방법.

[0698] 양상 46. 양상 37 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 상기 에피토프 비-특이적 T-세포 반응은 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는 대조군 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드에 의해 유도될 에피토프 비-특이적 T-세포 반응보다 적은, 방법.

[0699] 양상 47. 공자극(즉, 면역조절) 폴리펩타이드를 표적 T 세포에 선택적으로 전달하는 방법으로서, 상기 방법은 T 세포의 혼합 집단을 양상 1 내지 29 중 어느 하나의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드(TMMP)와 접촉시키는 단계를 포함하되, T 세포의 혼합 집단은 표적 T 세포 및 비-표적 T 세포를 포함하고, 표적 T 세포는 TMMP 내에 존재하는 에피토프에 특이적이며(예를 들어, 표적 T 세포는 TMMP 내에 존재하는 WT-1 에피토프에 특이적이며), 접촉시키는 단계는 TMMP 내에 존재하는 하나 이상의 공자극 폴리펩타이드를 표적 T 세포에 전달하는, 방법.

[0700] 양상 48. 양상 47에 있어서, T 세포 집단은 시험관내인, 방법.

[0701] 양상 49. 양상 47에 있어서, T 세포 집단은 개체에서 생체내인, 방법.

[0702] 양상 50. 양상 49에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0703] 양상 51. 양상 47 내지 양상 50 중 어느 하나에 있어서, 상기 표적 T 세포는 세포독성 T 세포인, 방법.

[0704] 양상 52. 양상 47에 있어서, T 세포의 상기 혼합된 집단은 개체로부터 얻은 혼합된 T 세포의 시험관내 집단이고, 상기 접촉시키는 단계는 표적 T 세포의 활성화 및/또는 증식을 초래하여, 활성화되고/되거나 증식된 표적 T 세포의 집단을 생성하는, 방법.

[0705] 양상 53. 양상 52에 있어서, 활성화되고/되거나 증식된 표적 T 세포의 집단을 개체에 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0706] 양상 54. 개체로부터 얻은 T 세포의 혼합된 집단에서 관심 대상의 WT-1 에피토프에 결합하는 표적 T 세포의 존재를 검출하는 방법으로서, 상기 방법은 a) 시험관내 혼합된 T 세포 집단을 양상 1 내지 29 중 어느 하나의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드(TMMP)와 접촉시키는 단계이되, 상기 TMMP는 관심 대상의 WT-1 에피토프를 포함하는, 상기 접촉시키는 단계; 및 b) 상기 접촉시키는 단계에 반응한 T 세포의 활성화 그리고/또는 증식을 검출하는 단계로서, 활성화된 그리고/또는 증식된 T 세포는 표적 T 세포의 존재를 나타내는, 상기 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

[0707] 양상 55. T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드로서, a) i) 윌름 종양-1(WT-1) 펩타이드 에피토프로서, 상기 WT-1 펩타이드는 약 약 4개의 아미노산 내지 약 25개의 아미노산의 길이를 갖는, 상기 펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 주조직 복합체(MHC) 클래스 I 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; b) 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 폴리펩타이드, 및 c) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, 적어도 하나의 이형이량체를 포함하되, 상기 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 적어도 2개의 이황화결합을 통해 서로 공유적으로 연결된, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0708] 양상 56. 양상 55에 있어서, 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 하나는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 친화도에 비해 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 면역조절 폴리펩타이드이고, 상기 에피토프는 적어도 10^{-7}M의 친화도로 T 세포 상에서 T-세포 수용체(TCR)에 결합하여, i) 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드가 제2 T 세포에 결합하는 친화도보다 적어도 25% 더 높은 친화도로 제1 T 세포에 결합하되, 상기 제1 T 세포는 그의 표면 상에서 적어도 10^{-7}M의 친화도로 에피토프에 결합하는 동족 공동면역조절 폴리펩타이드 및 TCR을 발현시키고, 상기 제2 T 세포는 그의 표면 상에서 동족 공동면역조절 폴리펩타이드를 발현시키지만, 그의 표면 상에서 적어도 10^{-7}M의 친화도로 에피토프에 결합하는 TCR을 발현시키지 않고; 그리고/또는 ii) 대조군 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 결합 친화도 대 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체를 포함하는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 결합 친화도의 비는, 생물층 간섭계

로 측정할 때, 1.5:1 내지 10^6:1의 범위에 있되, 상기 대조군은 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0709] 양상 57. 양상 56에 있어서, a) 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 제2 T 세포에 결합하는 친화도보다 적어도 50%, 적어도 2배, 적어도 5배, 또는 적어도 10배 더 높은 친화도로 상기 제1 T 세포에 결합하고; 그리고/또는 b) 상기 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 약 10^{-4}M 내지 약 10^{-7}M, 약 10^{-4}M 내지 약 10^{-6}M, 약 10^{-4}M 내지 약 10^{-5}M의 친화도로 상기 공동면역조절 폴리펩타이드에 결합하고; 그리고/또는 c) 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 대조군 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드(대조군은 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)의 결합 친화도 대 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체를 포함하는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 결합 친화도의 비는, 생물층 간섭계에 의해 측정할 때, 적어도 10:1, 적어도 50:1, 적어도 10^2:1 또는 적어도 10^3:1인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0710] 양상 58. 양상 55 내지 양상 57 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드는 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0711] 양상 59. 양상 58에 있어서, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 IgG1 Fc 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0712] 양상 60. 양상 58에 있어서, 상기 Ig Fc 폴리펩타이드는 IgG4 Fc 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0713] 양상 61. 양상 59에 있어서, 상기 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 N297A, L234A, L235A, L234F, L235E 및 P331S로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0714] 양상 62. 제55항 내지 제61항 중 어느 하나에 있어서,

[0715] a1) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0716] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프;

[0717] ii) 상기 제1 클래스 I MHC 폴리펩타이드; 및

[0718] iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0719] b1) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0720] i) 상기 제2 클래스 I MHC 폴리펩타이드; 및

[0721] ii) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는

[0722] a2) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0723] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및

[0724] ii) 상기 제1 클래스 I MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0725] b2) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0726] i) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드;

[0727] ii) 상기 제2 클래스 I MHC 폴리펩타이드; 및

[0728] iii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는

[0729] a3) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0730] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및

[0731] ii) 상기 제1 클래스 I MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0732] b3) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0733] i) 상기 제2 클래스 I MHC 폴리펩타이드; 및

[0734] ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및

[0735] iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는

[0736] a4) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0737] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및

[0738] ii) 상기 제1 클래스 I MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0739] b4) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0740] i) 상기 제2 클래스 I MHC 폴리펩타이드; 및

[0741] ii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는

[0742] a5) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0743] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및

[0744] ii) 상기 제1 클래스 I MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0745] b5) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0746] i) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드; 및

[0747] ii) 상기 제2 클래스 I MHC 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는

[0748] a6) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0749] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프;

[0750] ii) 상기 제1 클래스 I MHC 폴리펩타이드; 및

[0751] iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0752] b6) 상기 제2 폴리펩타이드는:

[0753] i) 상기 제2 클래스 I MHC 폴리펩타이드

[0754] 를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0755] 양상 63. 양상 55 내지 양상 62 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이고; 그리고 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0756] 양상 64. 양상 55 내지 양상 63 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 사이토카인(예를 들어, IL2 폴리펩타이드, IL7 폴리펩타이드, IL12 폴리펩타이드, IL15 폴리펩타이드, IL17 폴리펩타이드, IL21 폴리펩타이드, IL27 폴리펩타이드, IL-23 폴리펩타이드, TGFβ 폴리펩타이드 등; 및 (모든 패밀리 구성원, 예를 들어, IL17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F, IL-17E), 4-1BBL 폴리펩타이드, ICOS-L 폴리펩타이드, OX-40L 폴리펩타이드, CD80 폴리펩타이드, CD86 폴리펩타이드(CD80 및 CD86은 각각 B7-1 및 B7-2로도 알려짐), CD40 폴리펩타이드, CD70 폴리펩타이드, JAG1(CD339) 폴리펩타이드, ICAM(CD540 폴리펩타이드, PD-L1 폴리펩타이드, FasL 폴리펩타이드, PD-L2 폴리펩타이드, PD-1H (VISTA) 폴리펩타이드, ICOS-L(CD275) 폴리펩타이드, GITRL 폴리펩타이드, HVEM 폴리펩타이드, CXCL10 폴리펩타이드, CXCL9 폴리펩타이드, CXCL11 폴리펩타이드, CXCL13 폴리펩타이드, 및 CX3CL1 폴리펩타이드, 갈렉틴-9 폴리펩타이드, CD83 폴리펩타이드, CD30L 폴리펩타이드, HLA-G 폴리펩타이드, MICA 폴리펩타이드, MICB 폴리펩타이드, HVEM(CD270) 폴리펩타이드, 림포톡신 베터 수용체 폴리펩타이드, 3/TR6 폴리펩타이드, ILT3 폴리펩타이드, ILT4 폴리펩타이드, CXCL10 폴리펩타이드, CXCL9 폴리펩타이드, CXCL11 폴리펩타이드, CXCL13 폴리펩타이드 및 CX3CL1 폴리펩타이드, 및 이들의 조합을 포함)로 이루어진 군으로부터 선택된, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0757] 양상 65. 양상 55 내지 63 중 어느 하나 있어서, 상기 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 IL-2 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0758] 양상 66. 양상 55 내지 65 중 어느 하나 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는 적어도 2개의 면역조절 폴리펩타

이드를 포함하되, 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 둘은 동일한, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0759] 양상 67. 양상 66에 있어서, 상기 2 이상의 면역조절 폴리펩타이드는 일렬인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0760] 양상 68. 양상 55 내지 67 중 어느 하나에 있어서, a) 제1 이황화결합이 i) 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 β2M 폴리펩타이드인, WT-1 펩타이드 에피토프와 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 사이의 링커에 존재하는 Cys과; ii) 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, 상기 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드에서 Y84C 치환을 통해 도입된 Cys 잔기 사이에 있고, b) 제2 이황화결합이 i) R12C 치환을 통해 상기 β2M 폴리펩타이드 내로 도입된 Cys 잔기와; ii) A236C 치환을 통해 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드 내로 도입된 Cys 잔기 사이에 있는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0761] 양상 69. 양상 68에 있어서, 상기 링커는 아미노산 서열 GCGGS(서열번호 318)를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0762] 양상 70. 양상 69에 있어서, 상기 링커는 아미노산 서열 GCGGS(GGGGS)n(서열번호 342)을 포함하며, n은 1 내지 10의 정수인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0763] 양상 71. 제55항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 WT-1 펩타이드 에피토프는 약 4개의 아미노산 내지 약 15개의 아미노산의 길이를 갖는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0764] 양상 72. 양상 55 내지 71 중 어느 하나에 있어서, 상기 WT-1 펩타이드 에피토프는, NLMNLGATL(서열번호 258), NYMNLGATL(서열번호 263), CMTWNQMNLGATLKG(서열번호 223), WNQMNLGATLKGVAA(서열번호 224), CMTWNYMNLGATLKG(서열번호 225), WNYMNLGATLKGVAA(서열번호 226), MTWNQMNLGATLKGV(서열번호 227), TWNQMNLGATLKGVA(서열번호 228), CMTWNLMNLGATLKG(서열번호 229), MTWNLMNLGATLKGV(서열번호 230), TWNLMNLGATLKGVA(서열번호 231), WNLMNLGATLKGVAA(서열번호 232), MNLGATLK(서열번호 233), MTWNYMNLGATLKGV 서열번호 234), TWNYMNLGATLKGVA(서열번호 235), CMTWNQMNLGATLKGVA(서열번호 236), CMTWNLMNLGATLKGVA(서열번호 237), CMTWNYMNLGATLKGVA(서열번호 238), GYLRNPTAC(서열번호 239), GALRNPTAL(서열번호 240), YALRNPTAC(서열번호 241), GLLRNPTAC(서열번호 242), RYRPHPGAL(서열번호 243), YQRPHPGAL(서열번호 244), RLRPHPGAL(서열번호 245), RIRPHPGAL(서열번호 246), QFPNHSFKHEDPMGQ(서열번호 247), HSFKHEDPY(서열번호 248), QFPNHSFKHEDPM(서열번호 249), QFPNHSFKHEDPY(서열번호 250), KRPFMCAYPGCNK(서열번호 251), KRPFMCAYPGCYK(서열번호 252), FMCAYPGCY(서열번호 253), FMCAYPGCK(서열번호 254), KRPFMCAYPGCNKRY(서열번호 255), SEKRPFMCAYPGCNK(서열번호 256), KRPFMCAYPGCYKRY(서열번호 257), NLMNLGATL(서열번호 258), VLDFAPPGA(서열번호 259), RMFPNAPYL(서열번호 260), CMTWNQMN(서열번호 261), CYTWNQMNL(서열번호 269), NYMNLGATL(서열번호 263), YMFPNAPYL(서열번호 264), SLGEQQYSV(서열번호 265), CMTWNQMNL(서열번호 266), 및 NQMNLGATL(서열번호 267)로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0765] 양상 73. 양상 55 내지 71 중 어느 하나에 있어서, 상기 WT-1 펩타이드는 아미노산 서열 아미노산 서열 VLDFAPPGA(서열번호 259) 또는 RMFPNAPYL(서열번호 260)로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0766] 양상 74. 양상 55 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 또는 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드는: a) 도 9a에 도시된 HLA-A*0101, HLA-A*0201, HLA-A*0201, HLA-A*1101, HLA-A*2301, HLA-A*2402, HLA-A*2407, HLA-A*3303, 또는 HLA-A*3401 아미노산 서열에 대해 적어도 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 또는 b) 도 10a에 도시된 HLA-B*0702, HLA-B*0801, HLA-B*1502, HLA-B*3802, HLA-B*4001, HLA-B*4601 또는 HLA-B*5301 아미노산 서열에 대해 적어도 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 또는 c) 도 11a에 도시된 HLA-C*0102, HLA-C*0303, HLA-C*0304, HLA-C*0401, HLA-C*0602, HLA-C*0701, HLA-C*0702, HLA-C*0801 또는 HLA-C*1502 아미노산 서열에 대해 적어도 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0767] 양상 75. 양상 55 내지 74 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2M 폴리펩타이드이고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA-A*2402 폴리펩타이드에 대해 적어도 95% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0768] 양상 76. 양상 55 내지 74 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2M 폴리펩타이드이고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA-A*1101 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0769] 양상 77. 양상 55 내지 74 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2M 폴리펩타이드이고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA-A*3303 폴리펩타이드에 대해 적어도 95% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0770] 양상 78. 양상 55 내지 74 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2M 폴리펩타이드이고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA-A*0201 폴리펩타이드에 대해 적어도 95% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0771] 양상 79. 양상 55 내지 78 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는: i) H16A 치환 및 F42A 치환; 또는 ii) H16T 치환 및 F42A 치환을 포함하는 변이체 IL-2 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0772] 양상 80. 제55항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0773] 양상 81. 핵산으로서, 양상 55 내지 80 중 어느 하나에 따른 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드를 포함하되, 상기 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드는 적어도 하나의 면역조절 도메인을 포함하는, 핵산.

[0774] 양상 82. 양상 81의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

[0775] 양상 83. 윌름 종양-1(WT-1) 에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법으로서, 상기 T 세포를 양상 55 내지 80 중 어느 하나에 따른 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, 상기 접촉시키는 단계는 상기 WT-1 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는, 방법.

[0776] 양상 84. 암을 갖는 환자의 치료 방법으로서, 유효량의 양상 55 내지 80 중 어느 하나에 따른 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0777] 양상 85. 양상 84에 있어서, 상기 암은 WT-1 단백질을 발현시키는, 방법.

[0778] 양상 86. 양상 84 또는 양상 85에 있어서, 상기 암은 급성 골수성 백혈병, 골수종, 난소암, 췌장암, 비소세포폐암, 결장직장암, 유방암, 윌름 종양, 중피종, 연조직 육종, 신경아세포종 또는 콩팥모세포종인, 방법.

[0779] 양상 87. 양상 84 내지 86 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여하는 단계는 근육내인, 방법.

[0780] 양상 88. 양상 84 내지 86 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여하는 단계는 정맥내인, 방법.

[0781] 양상 89. 양상 84 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 1종 이상의 관문 저해제를 상기 개체에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0782] 양상 90. 양상 89에 있어서, 상기 관문 저해제는 CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K 델타, PI3K 감마, TAM, 알기나제, CD137, ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, CD96, TIGIT, CD122, PD-1, PD-L1 및 PD-L2로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드에 결합하는 항체인, 방법.

[0783] 양상 91. 양상 90에 있어서, 상기 관문 저해제는 PD-1, PD-L1 또는 CTLA4에 특이적인 항체인, 방법.

[0784] 양상 92. 양상 89에 있어서, 상기 하나 이상의 관문 저해제는 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, AMP-224, MPDL3280A, MDX-1105, MEDI-4736, 아렐루맙, 이필리무맙, 트레멜리무맙, 피딜리주맙, IMP321, MGA271, BMS-986016, 릴리루맙, 우렐루맙, PF-05082566, IPH2101, MEDI-6469, CP-870,893, 모가물리주맙, 발리루맙, 아벨루맙, 갈릭시맙, AMP-514, AUNP 12, 인독시모드, NLG-919, INCB024360, KN035 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된, 방법.

[0785] 양상 93. 개체에서의 면역 반응 조절 방법으로서, 상기 개체에게 유효량의 양상 55 내지 80 중 어느 하나의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 투여하는 단계는 에피토프-특이적 T 세포 반응 및 에피토프-비-특이적 T 세포 반응을 유도하고, 상기 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 2:1인, 면역 반응 조절 방법.

[0786] 양상 94. 공자극(즉, 면역조절) 폴리펩타이드를 선택적으로 표적 T 세포에 전달하는 방법으로서, T 세포의 혼합된 집단을 양상 55 내지 80 중 어느 하나의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, T

세포의 혼합된 집단은 상기 표적 T 세포 및 비-표적 T 세포를 포함하고, 상기 표적 T 세포는 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드 내에 존재하는 WT-1 에피토프에 특이적이며, 상기 접촉시키는 단계는 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드 내에 존재하는 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 표적 T 세포에 전달하는, 방법.

[0787] 양상 95. 개체로부터 얻은 T 세포의 혼합된 집단에서 윌름 종양-1(WT-1) 에피토프 에피토프에 결합하는 표적 T 세포의 존재를 검출하는 방법으로서, 상기 방법은 a) 시험관내 혼합된 T 세포 집단을 양상 55 내지 80 중 어느 하나의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계이되, 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 WT-1 에피토프를 포함하는, 상기 접촉시키는 단계; 및 b) 상기 접촉시키는 단계에 반응한 T 세포의 활성화 그리고/또는 증식을 검출하는 단계로서, 활성화된 그리고/또는 증식된 T 세포는 표적 T 세포의 존재를 나타내는, 상기 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

[0788] **양상 세트 B**

[0789] 상기 기재한 본 발명의 대상의 실시형태를 포함하는 양상은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 양상 또는 실시형태와 조합하여 유리하게 될 수 있다. 앞서 언급한 설명으로 제한되는 일 없이, 1 내지 36으로 넘버링되는 본 개시내용의 소정의 비제한적 양상을 이하에 제공한다. 본 개시내용을 읽을 때 당업자에게 분명하게 되는 바와 같이, 개개로 넘버링된 양상의 각각이 사용되거나 또는 앞의 또는 이후의 개개의 넘버링된 양상 중 어떤 것과 조합될 수 있다. 이는 양상의 모든 이러한 조합에 대한 근거를 제공하는 것으로 의도되며, 이하에 명확하게 제공되는 양상의 조합으로 제한되지 않는다:

[0790] 양상 1. T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드로서, a) i) 윌름 종양-1(WT-1) 펩타이드 에피토프로서, 상기 WT-1 펩타이드가 적어도 4개의 아미노산 길이를 갖는, 상기 펩타이드 에피토프; 및 ii) 제1 클래스 I 주조직 적합 복합체(MHC) 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 폴리펩타이드; b) 제2 클래스 I MHC 폴리펩타이드를 포함하는 제2 폴리펩타이드, 및 c) 적어도 하나의 활성화 면역조절제를 포함하는, 적어도 하나의 이형이량체를 포함하되, 상기 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 WT-1 펩타이드 에피토프는, NLMNLGATL(서열번호 258), NYMNLGATL(서열번호 263), CMTWNQMNLGATLKG(서열번호 223), WNQMNLGATLKGVAA(서열번호 224), CMTWNYMNLGATLKG(서열번호 225), WNYMNLGATLKGVAA(서열번호 226), MTWNQMNLGATLKGV(서열번호 227), TWNQMNLGATLKGVA(서열번호 228), CMTWNLMNLGATLKG(서열번호 229), MTWNLMNLGATLKGV(서열번호 230), TWNLMNLGATLKGVA(서열번호 231), WNLMNLGATLKGVAA(서열번호 232), MNLGATLK(서열번호 233), MTWNYMNLGATLKGV 서열번호 234), TWNYMNLGATLKGVA(서열번호 235), CMTWNQMNLGATLKGVA(서열번호 236), CMTWNLMNLGATLKGVA(서열번호 237), CMTWNYMNLGATLKGVA(서열번호 238), GYLRNPTAC(서열번호 239), GALRNPTAL(서열번호 240), YALRNPTAC(서열번호 241), GLLRNPTAC(서열번호 242), RYRPHPGAL(서열번호 243), YQRPHPGAL(서열번호 244), RLRPHPGAL(서열번호 245), RIRPHPGAL(서열번호 246), QFPNHSFKHEDPMGQ(서열번호 247), HSFKHEDPY(서열번호 248), QFPNHSFKHEDPM(서열번호 249), QFPNHSFKHEDPY(서열번호 250), KRPFMCAYPGCNK(서열번호 251), KRPFMCAYPGCYK(서열번호 252), FMCAYPGCY(서열번호 253), FMCAYPGCK(서열번호 254), KRPFMCAYPGCNKRY(서열번호 255), SEKRPFMCAYPGCNK(서열번호 256), KRPFMCAYPGCYKRY(서열번호 257), NLMNLGATL(서열번호 258), VLDFAPPGA(서열번호 259), RMFPNAPYL(서열번호 260), CMTWNQMN(서열번호 261), CYTWNQMNL(서열번호 269), NYMNLGATL(서열번호 263), YMFPNAPYL(서열번호 264), SLGEQQYSV(서열번호 265), CMTWNQMNL(서열번호 266), 및 NQMNLGATL(서열번호 267)로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 선택적으로 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드는 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0791] 양상 2. 양상 1에 있어서, 상기 하나 이상의 면역조절 도메인 중 적어도 하나는 대응하는 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대한 친화도에 비해 동족 공동면역조절 폴리펩타이드에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 면역조절 폴리펩타이드이고, 상기 에피토프는 적어도 10^{-7}M의 친화도로 T 세포 상에서 T-세포 수용체(TCR)에 결합하여,

[0792] i) 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드가 제2 T 세포에 결합하는 친화도보다 적어도 25% 더 큰 친화도로 제1 T 세포에 결합하고, 상기 제1 T 세포는 그의 표면 상에서 상기 동족 공동면역조절 폴리펩타이드 및 적어도 10^{-7}M의 친화도로 에피토프에 결합하는 TCR을 발현시키며, 그리고 상기 제2 T 세포는 그의 표면 상에서 상기 동족 공동면역조절 폴리펩타이드를 발현시키지만 그의 표면 상에서 적어도 10^{-7}M의 친화도로 에피토프에 결합하는 TCR을 발현시키지 않고; 그리고/또는

[0793] ii) 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 대조군 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드(대조군은 야생형 면역조

절 폴리펩타이드를 포함함)의 결합 친화도 대 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체를 포함하는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 결합 친화도의 비는, 생물층 간섭계에 의해 측정할 때, 적어도 1.5:1 내지 10^6:1의 범위인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0794] 양상 3. 양상 2에 있어서,

[0795] a) 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 제2 T 세포에 결합하는 친화도보다 적어도 50%, 적어도 2배, 적어도 5배, 또는 적어도 10배 더 높은 친화도로 상기 제1 T 세포에 결합하고; 그리고/또는

[0796] b) 상기 변이체 면역조절 폴리펩타이드는 약 10^{-4}M 내지 약 10^{-7}M, 약 10^{-4}M 내지 약 10^{-6}M, 약 10^{-4}M 내지 약 10^{-5}M의 친화도로 상기 공동면역조절 폴리펩타이드에 결합하고; 그리고/또는

[0797] c) 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 대조군 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드(대조군은 야생형 면역조절 폴리펩타이드를 포함함)의 결합 친화도 대 동족 공동-면역조절 폴리펩타이드에 대한 야생형 면역조절 폴리펩타이드의 변이체를 포함하는 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드의 결합 친화도의 비는, 생물층 간섭계에 의해 측정할 때, 적어도 10:1, 적어도 50:1, 적어도 10^2:1 또는 적어도 10^3:1인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0798] 양상 4. 양상 1 내지 양상 3 중 어느 하나에 있어서,

[0799] a1) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0800] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프;

[0801] ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드; 및

[0802] iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0803] b1) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0804] i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

[0805] ii) 면역글로불린(Ig) Fc 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는

[0806] a2) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0807] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및

[0808] ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0809] b2) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0810] i) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드;

[0811] ii) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

[0812] iii) Ig Fc 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는

[0813] a3) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0814] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및

[0815] ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0816] b3) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0817] i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

[0818] ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및

[0819] iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는

[0820] a4) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0821] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및

[0822] ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0823] b4) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0824] i) 제2 MHC 폴리펩타이드; 및

[0825] ii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는

[0826] a5) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0827] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및

[0828] ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0829] b5) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0830] i) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드; 및

[0831] ii) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하거나; 또는

[0832] a6) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0833] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프;

[0834] ii) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드; 및

[0835] iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0836] b6) 상기 제2 폴리펩타이드는:

[0837] i) 상기 제2 MHC 폴리펩타이드를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0838] 양상 5. 양상 1 내지 양상 4 중 어느 하나에 있어서,

[0839] a) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드이며; 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드이거나; 또는

[0840] b) 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드이고; 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0841] 양상 6. 양상 5에 있어서,

[0842] a) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0843] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및

[0844] ii) 상기 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0845] b) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0846] i) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드;

[0847] ii) 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0848] iii) Ig Fc 폴리펩타이드

[0849] 를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0850] 양상 7. 양상 5에 있어서,

[0851] a) 상기 제1 폴리펩타이드는, N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0852] i) 상기 WT-1 펩타이드 에피토프; 및

[0853] ii) 상기 β2-마이크로글로불린 폴리펩타이드를 포함하고; 그리고

[0854] b) 상기 제2 폴리펩타이드는 N-말단으로부터 C-말단까지의 순서로:

[0855] i) 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드; 및

[0856] ii) Ig Fc 폴리펩타이드; 및

[0857] iii) 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드

[0858] 를 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0859] 양상 8. 양상 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 사이토카인, 4-1BBL 폴리펩타이드, ICOS-L 폴리펩타이드, OX-40L 폴리펩타이드, CD80 폴리펩타이드, CD86 폴리펩타이드, CD40 폴리펩타이드, CD70 폴리펩타이드, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0860] 양상 9. 양상 1 내지 8 중 어느 하나 있어서, 상기 적어도 하나의 면역조절 폴리펩타이드는 IL-2 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0861] 양상 10. 양상 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는 적어도 2개의 면역조절 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 면역조절 폴리펩타이드 중 적어도 둘은 동일하며, 선택적으로, 상기 2개 이상의 면역조절 폴리펩타이드는 일렬인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0862] 양상 11. 양상 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 면역조절 폴리펩타이드는 상기 IL-2 수용체에 대한 야생형 IL-2 폴리펩타이드의 친화도에 비해 IL-2 수용체에 대해 감소된 친화도를 나타내는 변이체 IL-2 폴리펩타이드인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0863] 양상 12. 양상 11에 있어서, 상기 변이체 IL-2 폴리펩타이드는: i) H16A 치환 및 F42A 치환; 또는 ii) H16T 치환 및 F42A 치환을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0864] 양상 13. 양상 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 및 상기 제2 폴리펩타이드는 서로 공유적으로 연결되되, 선택적으로 상기 공유 결합은 이황화결합을 통하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0865] 양상 14. 양상 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 에피토프와 제1 MHC 폴리펩타이드 사이의 링커는 제1 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하되, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 제2 Cys 잔기를 제공하는 아미노산 치환을 포함하며, 이황화결합은 제1 Cys과 제2 Cys 잔기 사이에 있는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0866] 양상 15. 양상 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 폴리펩타이드는: i) 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 β2M 폴리펩타이드인, WT-1 펩타이드 에피토프와 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 사이의 링커에 존재하는 Cys과; ii) 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드에서 Y84C 치환을 통해 도입된 Cys 잔기 사이에 이황화결합을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0867] 양상 16. 양상 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 i) 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 β2M 폴리펩타이드인, R12C 치환을 통해 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 내로 도입된 Cys 잔기와; ii) 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, A236C 치환을 통해 상기 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 내로 도입된 Cys 잔기 사이에 이황화결합을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0868] 양상 17. 양상 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 i) 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 β2M 폴리펩타이드인, WT-1 펩타이드 에피토프와 상기 제1 MHC 클래스 I 폴리펩타이드 사이의 링커에 존재하는 Cys과; ii) 상기 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드가 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드인, 상기 제2 MHC 클래스 I 폴리펩타이드에서 Y84C 치환을 통해 도입된 Cys 잔기 사이에 제1 이황화결합, 및 i) R12C 치환을 통해 상기 β2M 폴리펩타이드 내로 도입된 Cys 잔기와; ii) A236C 치환을 통해 상기 MHC 클래스 I 중쇄 폴리펩타이드 내로 도입된 Cys 잔기 사이에 제2 이황화결합을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0869] 양상 18. 양상 15 또는 양상 17에 있어서, 상기 WT-1 펩타이드 에피토프와 상기 제1 MHC 사이의 상기 링커는 GCGGS(G4S)n(서열번호 315)이며, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9인, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0870] 양상 19. 양상 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 상기 WT-1 펩타이드 에피토프는 약 4개의 아미노산 내지 약 25개의 아미노산의 길이를 갖는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0871] 양상 20. 양상 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 상기 WT-1 펩타이드는 아미노산 서열 CMTWNQMNL(서열번호 266), CYTWNQMNL(서열번호 269), NYMNLGATL(서열번호 263), VLDFAPPGA(서열번호 259), YMFPNAPYL(서열번호 264), SLGEQQYSV(서열번호 265), RMFPNAPYL(서열번호 260) 및 NLMNLGATL(서열번호 258)을 포함하는, T-세포 조

절 다량체 폴리펩타이드.

[0872] 양상 21. 양상 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드 또는 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는:

[0873] a) 도 9a에 도시된 HLA-A*0101, HLA-A*0201, HLA-A*0201, HLA-A*1101, HLA-A*2301, HLA-A*2402, HLA-A*2407, HLA-A*3303, 또는 HLA-A*3401 아미노산 서열에 대해 적어도 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 또는

[0874] b) 도 10a에 도시된 HLA-B*0702, HLA-B*0801, HLA-B*1502, HLA-B*3802, HLA-B*4001, HLA-B*4601 또는 HLA-B*5301 아미노산 서열에 대해 적어도 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열; 또는

[0875] c) 도 11a에 도시된 HLA-C*0102, HLA-C*0303, HLA-C*0304, HLA-C*0401, HLA-C*0602, HLA-C*0701, HLA-C*0702, HLA-C*0801 또는 HLA-C*1502 아미노산 서열에 대해 적어도 95%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열

[0876] 을 포함하는, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0877] 양상 22. 양상 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2M 폴리펩타이드이고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA-A*2402 폴리펩타이드에 대해 적어도 95% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 상기 에피토프는, RMFPNAPYL(서열번호 260), CYTWNQMNL(서열번호 269) 및 NYMNLGATL(서열번호 263)로 이루어진 군으로부터 선택된, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0878] 양상 23. 양상 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 MHC 폴리펩타이드는 β2M 폴리펩타이드이고, 상기 제2 MHC 폴리펩타이드는 HLA-A*0201 폴리펩타이드에 대해 적어도 95% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 상기 에피토프는, VLDFAPPGA(서열번호 259), RMFPNAPYL(서열번호 260) 및 YMFPNAPYL(서열번호 264)로 이루어진 군으로부터 선택된, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0879] 양상 24. 양상 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 다량체 폴리펩타이드는 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체를 포함하되, 상기 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체는 상기 제1 이형이량체 및 제2 이형이량체의 상기 Ig Fc 폴리펩타이드 사이에 하나 이상의 이황화결합에 의해 공유 결합된, T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드.

[0880] 양상 25. 양상 1 내지 24 중 어느 하나에 따른 제1 폴리펩타이드 또는 제2 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산.

[0881] 양상 26. 양상 25의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

[0882] 양상 27. 윌름 종양-1(WT-1) 에피토프에 특이적인 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는 방법으로서, 상기 T 세포를 양상 1 내지 24 중 어느 하나에 따른 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, 상기 접촉시키는 단계는 상기 WT-1 에피토프-특이적 T 세포의 활성을 선택적으로 조절하는, 방법.

[0883] 양상 28. 암을 갖는 환자의 치료 방법으로서, 유효량의 양상 1 내지 24 중 어느 하나에 따른 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0884] 양상 29. 양상 28에 있어서, 상기 암은 급성 골수성 백혈병, 골수종, 난소암, 췌장암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 유방암, 윌름 종양, 중피종, 연조직 육종, 신경아세포종 또는 콩팥모세포종인, 방법.

[0885] 양상 30. 양상 28 또는 양상 29에 있어서, 1종 이상의 관문 저해제를 상기 개체에게 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0886] 양상 31. 양상 30에 있어서, 상기 관문 저해제는 CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K 델타, PI3K 감마, TAM, 알기나제, CD137, ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, CD96, TIGIT, CD122, PD-1, PD-L1 및 PD-L2로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드에 결합하는 항체인, 방법.

[0887] 양상 32. 양상 31에 있어서, 상기 관문 저해제는 PD-1, PD-L1 또는 CTLA4에 특이적인 항체인, 방법.

[0888] 양상 33. 양상 30에 있어서, 상기 하나 이상의 관문 저해제는 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, AMP-224, MPDL3280A, MDX-1105, MEDI-4736, 아렐루맙, 이필리무맙, 트레멜리무맙, 피딜리주맙, IMP321, MGA271, BMS-986016, 릴리루맙, 우렐루맙, PF-05082566, IPH2101, MEDI-6469, CP-870,893, 모가물리주맙, 발리루맙, 아벨루맙, 갈릭시맙, AMP-514, AUNP 12, 인독시모드, NLG-919, INCB024360, KN035 및 이들의 조합물로 이루어진 군으

로부터 선택된, 방법.

[0889] 양상 34. 개체에서의 면역 반응 조절 방법으로서, 상기 개체에게 유효량의 양상 1 내지 24 중 어느 하나의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 투여하는 단계는 에피토프-특이적 T 세포 반응 및 에피토프-비-특이적 T 세포 반응을 유도하고, 상기 에피토프-특이적 T 세포 반응 대 상기 에피토프-비-특이적 T 세포 반응의 비는 적어도 2:1인, 면역 반응 조절 방법.

[0890] 양상 35. 공자극(즉, 면역조절) 폴리펩타이드를 선택적으로 표적 T 세포에 전달하는 방법으로서, T 세포의 혼합된 집단을 양상 1 내지 24 중 어느 하나의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계를 포함하되, T 세포의 혼합된 집단은 상기 표적 T 세포 및 비-표적 T 세포를 포함하고, 상기 표적 T 세포는 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드 내에 존재하는 WT-1 에피토프에 특이적이며, 상기 접촉시키는 단계는 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드 내에 존재하는 하나 이상의 면역조절 폴리펩타이드를 표적 T 세포에 전달하는, 방법.

[0891] 양상 36. 개체로부터 얻은 T 세포의 혼합된 집단에서 WT-1 에피토프 에피토프에 결합하는 표적 T 세포의 존재를 검출하는 방법으로서, 상기 방법은 a) 시험관내 혼합된 T 세포 집단을 양상 1 내지 24 중 어느 하나의 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계이되, 상기 T-세포 조절 다량체 폴리펩타이드는 WT-1 에피토프를 포함하는, 상기 접촉시키는 단계; 및 b) 상기 접촉시키는 단계에 반응한 T 세포의 활성화 그리고/또는 증식을 검출하는 단계로서, 활성화된 그리고/또는 증식된 T 세포는 표적 T 세포의 존재를 나타내는, 상기 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

[0892] **실시예**

[0893] 다음의 실시예는 당업자에게 본 발명을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 제공하기 위해 제시하며, 본 발명자들이 그들의 발명으로 간주하는 것의 범주를 제한하는 것으로 의도하지도 또는 이하의 실험이 모든 또는 단지 수행되는 실험이라는 것을 나타내는 것으로 의도되지도 않는다. 사용한 수(예를 들어, 양, 온도 등)에 대한 정확성을 보장하기 위한 노력을 하였지만, 일부 실험 오차 및 편차를 고려하여야 한다. 달리 표시되지 않는 한, 부분은 중량부이며, 분자량은 평균분자량이고, 온도는 섭씨이며, 그리고 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다. 표준 약어, 예를 들어, bp, 염기쌍(들); kb, 킬로염기(들); pl, 피코리터(들); s 또는 sec, 초(들); 분, 분(들); h 또는 hr, 시간(들); aa, 아미노산(들); kb, 킬로염기(들); bp, 염기쌍(들); nt, 뉴클레오타이드(들); i.m., 근육내(로); i.p., 복강내(로); s.c., 피하(로); 등이 사용될 수 있다.

[0894] 실시예 1:

[0895] 안정성 및 생성에 대해 두 이황화결합을 통해 TMMP 이형이량체의 2개의 폴리펩타이드 쇄를 연결하는 효과를 시험하였다.

[0896] 다음의 TMMP를 생성하였다: a) 1715 + 2380 폴리펩타이드를 포함하는 TMMP; 및 b) 1715 및 2381 폴리펩타이드를 포함하는 TMMP. 폴리펩타이드 쇄의 아미노산 서열을 도 14A 내지 도 14C에 제공한다. 도 15 및 도 16에 나타낸 바와 같이, TMMP는: i) A02:01 대립유전자의 클래스 I HLA-A 중쇄 폴리펩타이드; 및 ii) IL2 (H16A; F42A) 면역조절("MOD") 폴리펩타이드의 2개 복제물을 포함하였다. 2380 폴리펩타이드는 WT1 펩타이드 WT1(37-45)을 포함하는 반면, 2381 폴리펩타이드는 WT1 펩타이드 WT1(126-134)을 포함한다. 1715 내지 2380 TMMP는 1715 폴리펩타이드 및 2380 폴리펩타이드를 포함하는 이형이량체의 동형이량체이다. 마찬가지로, 1715 내지 2381 TMMP는 1715 폴리펩타이드 및 2381 폴리펩타이드를 포함하는 이형이량체의 동형이량체이다. 따라서, TMMP는: i) 1715 폴리펩타이드에 존재하는 IgFc 폴리펩타이드 사이의 2개의 이황화결합에 의해 연결된, 1715 + 2380 이형이량체의 2개의 복제물; 또는 ii) 1715 폴리펩타이드에 존재하는 IgFc 폴리펩타이드 사이의 2개의 이황화결합에 의해 연결된 1715 + 2381 이형이량체의 2개의 복제물을 포함하였다. 이 배열을 도 17C에 개략적으로 도시한다.

[0897] TMMP 1715 + 2380은 이중 이황화 연결된 이형이량체이고: a) 제1 이황화결합은 i) WT1 펩타이드와 2380 폴리펩타이드의 β2M 쇄 사이의 링커에 존재하는 Cys과, ii) 1715 폴리펩타이드에 존재하는 클래스 I 중쇄의 Y84C 치환에 의해 도입된 Cys 사이에 있고; 그리고 b) 제2 이황화결합은: i) 2380 폴리펩타이드에 존재하는 β2M 폴리펩타이드의 R12C 치환에 의해 도입된 Cys과 ii) 1715 폴리펩타이드에 존재하는 클래스 I 중쇄의 A236C 치환에 의해 도입된 Cys 사이에 있다.

[0898] TMMP 1715 + 2381은 이중 이황화 연결된 이형이량체이고: a) 제1 이황화결합은 i) WT1 펩타이드와 2381 폴리펩타이드의 β2M 쇄 사이의 링커에 존재하는 Cys과, ii) 1715 폴리펩타이드에 존재하는 클래스 I 중쇄의 Y84C 치환에 의해 도입된 Cys 사이에 있고; 그리고 b) 제2 이황화결합은: i) 2381 폴리펩타이드에 존재하는 β2M 폴리펩타이드의 R12C 치환에 의해 도입된 Cys과 ii) 1715 폴리펩타이드에 존재하는 클래스 I 중쇄의 A236C 치환에

의해 도입된 Cys 사이에 있다.

[0899] TMMP을 ExpiCHO 세포(중국 햄스터 난소(CHO) 세포로부터 적합하게 됨; ThermoFisher; 예를 들어, 문헌[Jain et al. (2017) *Protein Expr. Purif.* 134:38] 참조)에서 생성하였고, 세포가 생성된 세포 배양물 배지로부터 정제하였다. 2회의 정제 단계를 수행하였다. 제1 단계에서, 세포 배양물 배지를 정화시키고, 정화된 세포 배양물 배지를 단백질 A 칼럼 정제로 처리하였다. 제2 정제 단계에서, 단백질 A 칼럼으로부터의 용출액을 크기 배제 크로마토그래피로 처리하였다.

[0900] 정제한 TMMP의 안정성을 시험하였다. 28일 동안 37℃에서 또는 28일 동안 42℃에서 액체 용액(365mM NaCl를 함유하는 인산염 완충 식염수(PBS), pH 7.4) 중에서 정제된 TMMP의 저장 후에 존재하는 이형이량체 TMMP의 양을 결정하였다.

[0901] 또한, 정제된 TMMP를 3회의 냉동/해동 주기로 처리하였다.

[0902] 결과를 도 15 및 도 16에 도시한다.

[0903] 도 15에 나타낸 바와 같이, 1715 내지 2380 이형이량체(도 15에서 "단량체"로서 지칭함)의 동형이량체는 단백질 A 칼럼으로부터의 용출액의 80%를 나타내었다. 도 16에 나타낸 바와 같이, 1715 내지 2381 이형이량체(도 16에서 "단량체"로서 지칭함)의 동형이량체는 단백질 A 칼럼으로부터의 용출액의 79%를 나타내었다.

[0904] 이형이량체 1715 내지 2380 및 1715 내지 2381의 동형이량체는 3회의 냉동/해동 주기에 대해 안정한 것을 발견하였다.

[0905] 다양한 TMMP의 펩타이드/HLA, IL-2 및 Fc 도메인의 풀림 온도(unfolding temperature)는 T_m(℃)로서 표현하며, 도 15 및 도 16에 제공한다. 또한, 응집이 일어나는 온도(T_m ℃)를 도 15 및 도 16에 제공한다.

[0906] 실시예 2: WT1 에피토프, HLA-A*02 중쇄, 이형이량체의 2개의 폴리펩타이드 쇄와 위치 1에서 변이체 IL-2 면역조절 폴리펩타이드 사이의 1 또는 2개의 이황화결합을 포함하는 TMMP의 생화학적 특성규명

[0907] 본 연구에서 사용한 작제물을 표 2에 요약한다.

표 2

[0908]

작제물	에피토프	S-S 결합(들)	IL-2 위치
2405 + 2762	WT-1 (37-45)	G2C	1
1715 + 2380	WT-1 (37-45)	G2C + R12C	1
2405 + 2763	WT-1 (126-134)	G2C	1
1715 + 2381	WT-1 (126-134)	G2C + R12C	1
2405 + 3626	WT-1 (126-134 (R126Y))	G2C	1
1715 + 3625	WT-1 (126-134 (R126Y))	G2C + R12C	1

[0909] 작제물의 폴리펩타이드 쇄의 아미노산 서열을 도 14A 내지 도 14I에 제공한다.

[0910] "G2C"는 TMMP는: i) 펩타이드 에피토프와 β2M 폴리펩타이드 사이의 펩타이드 링커의 Cys과; ii) MHC 클래스 I 중쇄의 84번 위치의 Cys 사이에 이황화결합을 포함한다는 것을 나타내며, 여기서 MHC 클래스 I 중쇄는 Y84C 치환을 가진다.

[0911] "R12C"는 TMMP는 i) β2M 폴리펩타이드에서 12번 위치의 Cys(여기서, β2M 폴리펩타이드는 R12C 치환을 가짐)과; ii) MHC 클래스 I 중쇄의 236번 위치의 Cys(여기서, MHC 클래스 I 중쇄는 A236C 치환을 가짐) 사이에 이황화결합을 포함한다는 것을 나타낸다.

[0912] "G2C + R12C"는 TMMP가 "G2C" 이황화결합과 "R12C" 이황화결합을 둘 다 포함한다는 것을 나타낸다.

[0913] WT-1(37-45)은 VLDFAPPGA(서열번호 259)이다.

[0914] WT-1(126-134)은 RMFPNAPYL(서열번호 260)이다.

[0915] WT-1(126-134(R126Y))은 YMFPNAPYL(서열번호 264)이고, "126-134 미모토프(mimotope)"로도 지칭된다.

[0916] IL-2 "위치 1"은 도 19에서 개략적으로 도시된다.

[0917] **결과**

[0918] TMMP가 $CD8^+$ T 세포의 항원-특이적 증식을 자극하는 능력을 시험하였다. TMMP은 에피토프로서: i) WT1 37-45; ii) WT1 126-134; 또는 iii) WT1 126-134 (R126Y)를 포함하였다. 모든 TMMP는 A02 대립유전자 MHC 클래스 I 중쇄를 포함하였다.

[0919] 인간 공여자로부터 얻은 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 10일 동안 다양한 농도(0nM, 10nM, 100nM, 300nM 또는 1000nM)에서 TMMP와 함께 시험관내에서 인큐베이션시켰다. 10일의 인큐베이션 기간 후에, 에피토프에 특이적인 세포 수를 결정하였다. 두 공여자("Leukopak 7 및 Leukopak 12")로부터의 PBMC로부터의 데이터를 **도** 21에 나타낸다.

[0920] 도 21에 제시한 데이터는 두 공여자에서 WT1-특이적 TMMP가 10일의 자극 배양물 과정에 걸쳐 총 PBMC로부터의 WT1-특이적 CD8+ T 세포의 확장을 유도할 수 있다는 것을 입증한다. 이 확장은 WT1-특이적 T 세포 전구체가 낮거나 검출 가능하지 않은 PBMC에서 달성되었는데, TMMP은 프라이밍되지 않은 또는 미경험(naive) 레퍼토리로부터의 공여자에서 항원-특이적 반응을 유도할 수 있다는 것을 나타낸다. 데이터는 임의의 3개의 선택된 WT1 펩타이드(37-45, 126-134, 및 126-134 R126Y)에 대해 그리고 2개의 시험된 이황화 프레임워크(G2C 및 R12C/G2C) 중 하나 상에서 특이적 TMMP는 총 PBMC로부터의 WT1-특이적 CD8+ T 세포의 확장을 유도한다는 것을 입증한다.

[0921] 상이한 인간 공여자(L7, L10 및 L12)로부터의 PBMC를 재조합 인간 IL-2의 존재 하에 표시된 WT1 펩타이드를 이용하여 시험관내에서 10일 동안 자극하였고, 이어서, 동일한 펩타이드를 함유하고, G2C 이황화결합 중 하나 또는 R12C와 G2C 이황화결합 둘 다를 함유하는 TMMP로 8일 동안 재자극하였다. 데이터를 **도** 22에 도시한다.

[0922] 도 22에 제시한 데이터는, 3명의 공여자로부터의 PBMC에서, WT1-함유 TMMP가 10-일 프라이밍 배양 후에 8일의 재자극 배양 과정에 걸쳐 총 PBMC로부터의 WT1-특이적 CD8+ T 세포를 확장시킬 수 있다는 것을 입증한다. 이런 확장은 WT1-특이적 T 세포 전구체의 검출 가능한 수를 갖는 세포로부터 일어나며, TMMP가 프라이밍/사전존재하는 WT-1 특이적 T 세포 레퍼토리를 갖는 공여자에서 항원-특이적 T 세포를 확장시킬 수 있었다는 것을 나타낸다. 데이터는 임의의 3개의 WT1 펩타이드(37-45, 126-134, 및 126-134 R126Y)에 대해 그리고 2개의 시험된 이황화 프레임워크(G2C 및 R12C/G2C) 중 하나 상에서 특이적 TMMP는 이러한 확장을 유도한다는 것을 입증한다.

[0923] WT1 37-45 펩타이드를 함유하고 G2C 이황화결합 중 하나 또는 R12C와 G2C 이황화결합을 둘 다 함유하는 TMMP와 접촉시킴으로써 확장된 $CD8^+$ T 세포가 WT1-37-45 펩타이드 또는 부적절한 펩타이드(SL9)를 제시하는 표적 세포(T2 세포)에 반응하여 TNF-α 및 IFN-γ를 생성하는 능력을 시험하였다. Phorbol 12-미리스테이트 13-아세테이트(PMA) 및 이오노마이신("iono")을 양성 대조군으로서 사용하였다. 배지로 처리한 $CD8^+$ T 세포를 음성 대조군으로서 사용하였다. TMMP에 의해 확장된 $CD8^+$ T 세포를 WT1 펩타이드 또는 부적절한 펩타이드(HIV로부터의 SL9 펩타이드) 중 하나를 부하한 '표적 세포'(T2 세포)와 함께 인큐베이션시켰다. IFN-γ 및 TNF-α의 생성에 의해 표시되는 바와 같이, WT 37-45 펩타이드로 펄싱된 T2 세포에 대한 CD8+ T 세포의 반응을 SL9 펩타이드로 펄싱된 T2 세포에 대한 반응과 비교하였다. 데이터를 **도 23**에 나타낸다.

[0924] 도 23에 제시한 데이터는 G2C 또는 R12C/G2C 프레임워크 중 하나를 갖는 WT1 37-45 함유 TMMP로 확장된 WT1 37-45-특이적 CD8+ T 세포의 선택적 다작용성을 입증한다. 측정된 반응(TNF-α 및 IFN-γ 생성)은 WT1 37-45 펩타이드를 제시하지만 SL9 펩타이드를 제시하지 않는 표적 세포의 인식 시에만 관찰되었다. 양성 및 음성 대조군 웰은 (배지 단독 웰에서 알 수 있는 바와 같이) 자극의 부재 하에 CD8+ T 세포에서 기준 활성이 없다는 것과 항원-특이적 세포와 비-항원-특이적 세포가 둘 다 강한, 항원-비-특이적 자극(PMA + 이오노마이신) 시 작용 반응을 나타낼 수 있다는 것을 나타낸다.

[0925] 동일한 분석을 이용하여, WT1 126-134 펩타이드("WT1 126")를 함유하고 R12C 및 G2C 이황화결합을 함유하는 TMMP에 의해 확장되는 CD8 T 세포가 WT1-126-134 펩타이드, WT1-126-134 R126Y 펩타이드 또는 부적절한 펩타이

드(SL9)를 제시하는 표적 세포(T2 세포)에 반응하여 TNF-α 및 IFN-γ를 생성하는 능력을 시험하였다. 데이터를 **도** 24에 나타낸다.

[0926] 도 24에 제시한 데이터는 R12C/G2C 프레임워크 상의 WT1 126-134 특이적 Immuno-STAT로 확장된 WT1 126-134-특이적 CD8+ T 세포의 선택적 다작용성을 입증한다. 측정된 반응(TNF-α 및 IFN-γ 생성)은 WT1 126-134 펩타이드 또는 WT1 126-134 R126Y 펩타이드를 제시하지만 SL9 펩타이드를 제시하지 않는 표적 세포의 인식 시에만 관찰되었다. 양성 및 음성 대조군 웰은 (배지 단독 웰에서 알 수 있는 바와 같이) 자극의 부재 하에 CD8+ T 세포에서 기준 활성이 없다는 것과 항원-특이적 세포와 비-항원-특이적 세포가 둘 다 강한, 항원-비-특이적 자극(PMA + 이오노마이신) 시 작용 반응을 나타낼 수 있다는 것을 나타낸다.

[0927] IL-2-유도 면역 세포 활성화에 대한 이황화결합 효과를 시험하였다. CD69는 대부분의 림프구 및 일부 다른 면역 세포 상의 초기 활성화 마커이다. 세포는 IL-2 자극을 포함하는 상이한 유형의 자극 조건에 대해 CD69를 상향조절한다. NK 세포, $CD4^+$ T 세포 및 $CD8^+$ T 세포에 대한 CD69 상향조절을 평가하였다. CD69 상향조절은 TMMP에 제시된 IL-2 폴리펩타이드가 활성이고 이들의 기능이 대조군(재조합 인간 IL-2)에 비해 약화된다는 것을 입증한다. 상이한 인간 공여자로부터의 PBMC를 표에 제시한 다양한 TMMP("IST")와 함께 인큐베이션하였다. CMV 에피토프 또는 MART-1 에피토프를 포함하는 TMMP를 대조군으로서 포함하였다. 하나의 인간 공여자(Leukopak 6)로부터의 데이터를 나타낸다. 데이터를 **도 25**에 나타낸다. 도 25는 IL-2에 반응하여 CD69를 용이하게 상향조절하는 세포의 적절하고 대표적인 예로서 NK 세포에 대한 CD69의 상향조절을 나타낸다. CD8+ T 세포 게이트 및 CD4+ T 세포 게이트에 대해 유사한 데이터가 관찰되었다.

[0928] 도 25에 제시된 데이터는 다양한 이황화 프레임워크(R12C, G2C 및 R12C/G2C) 상에 구성된 HLA-A02-특이적 Immuno-STAT 내로 1번 위치 상에 조작된 IL-2 면역조절 폴리펩타이드는 (적절한 면역 세포 표면 상에서 CD69의 유도에 의해 관찰된 바와 같이) 기능적이며 야생형 재조합 인간 IL-2에 비해 약화되었다는 것을 입증한다.

[0929] TMMP에 존재하는 변이체 IL-2 면역조절 폴리펩타이드의 효능을 평가하기 위해, CTLL-2 증식 분석을 수행하였다. CTLL-2 세포는 성장에 대해 IL-2에 의존적이며; 따라서, CTLL-2 증식은 (예를 들어, IL-2가 TMMP와 접촉된 T 세포에 의해 생성된 경우) 배양 배지에 존재하는 IL-2의 양 및/또는 효능의 측정이다. 문헌[Gillis et al. (1978) *J. Immunol.* 120:2027].

[0930] 데이터를 **도 26**에 나타낸다. 도 26에 제시된 데이터는 다양한 이황화 프레임워크(R12C, G2C 및 R12C/G2C) 상에 구성된 HLA-A02-특이적 Immuno-STAT(TMMP) 내로 위치 1 상에서 조작된 IL-2 면역조절 폴리펩타이드는 (CTLL-2 증식의 유도에 의해 관찰된 바와 같이) 기능적이며 프로류킨에 비해 약화되었다는 것을 입증한다.

[0931] 이들 실험에서 사용한 TMMP가 FcRn에 결합하는 능력을 시험하였다. TMMP는 FcRn에 결합할 수 있는 Ig Fc 영역을 포함한다. FcRn에 대한 결합은 연장된 생체내 반감기의 표시이다. 문헌[Souders et al. (2015) *MAbs* 7:912]. "1715 + 2380" TMPP에 대한 데이터를 **도 27**에 나타낸다.

[0932] "1715 + 2380" TMPP가 다른 Fc 수용체에 결합하는 능력을 시험하였다. "1715 + 2380" TMPP는 FcRI, RIIA, IIB, IIIA-F 및 IIIB에 대한 Ig Fc의 결합을 감소시키는 LALA 치환을 갖는 Ig Fc 영역을 포함하고, 이에 의해 Ig Fc-매개 효과기 기능을 감소시킨다. 데이터를 **도 27**에 나타낸다.

[0933] **물질 및 방법**

[0934] **도 21**

[0935] 분리반출법 기계를 이용하여 두 건강한 공여자로부터의 Leukopak을 얻었다. 동일한 용적의 실온 인산염-완충 식염수(PBS)를 이용하여 Leukopak을 희석시켰다. 다음과 같이 밀도 구배 원심분리에 의해 희석시킨 leukopak로부터 PBMC를 단리시켰다: 30㎖의 희석시킨 leukopak은 50㎖의 원뿔형 관에서 13㎖의 Ficoll-Paque로 기저를 이루었고, 브레이크 없이 진동하 회전자(swinging bucket rotor)에서 30분 동안 실온에서 400g에서 원심분리시켰다. 단핵 세포층(림프구, 단핵구 및 혈소판)을 혈장-Ficoll 계면으로부터 수집하고, 새로운 50㎖ 원뿔형 관에 옮기고 나서, 300g에서 10분 동안 실온에서 원심분리에 의해 3배 과량의 PBS로 세척하였다. 상청액의 주의 깊은 제거 후에, 세포를 재현탁시키고, 50㎖의 PBS로 세척하고, 200g에서 10분 동안 실온에서 원심분리에 의해 혈소판을 제거하였다. 세척 및 혈소판 제거 시, 얻어진 PBMC를 50㎖의 관으로부터 풀링하고, PBS에서 재현탁시키고, 계수하고 나서, 300g에서 10분 동안 원심분리에 의해 펠릿화하고, 세포 냉동 배지에서㎖ 당 50×10^6개 세포의 최종 농도로 재현탁시켰다.

[0936] 인간 건강한 공여자 PBMC를 상기 기재한 바와 같이 2개의 leukopak으로부터 제조하였다. 실험일에, 세포를 37℃ 수욕에서 해동시키고, 350×g에서 6분 동안 원심분리에 의해 따뜻한 ImmunoCult™-XF 세포 확장 배지(Stemcell Technologies)에서 세척하였다. 상청액을 제거하고, 세포를 ImmunoCult™ 배지에서 재현탁시켰다. Countess 자동화된 세포 계수기(캘리포니아주에 소재한 Invitrogen)를 이용하여 생세포 계수를 평가하였다. 배지 용적을 조절하여 세포 농도를 5×10^6개의 세포/㎖로 만들고, 2㎖의 세포(10×10^6개의 세포와 동일)를 6-웰 플레이트에서 웰마다 파종하였다. 표시된 양의 Immuno-STAT로 또는 배지 단독으로 4㎖ 배지의 총 용적으로 PBMC를 자극하였다. 웰로부터 2㎖의 배양물 상청액을 흡입하고 2㎖의 신선한 배지를 첨가함으로써 제5일 및 제7일에 배지 교체에 의해 10일 동안 37℃에서, 5% CO_2로 세포를 자극하였다.

[0937] 배양 시, 세포를 채취하고, 350×g에서 5분 동안 원심분리에 의해 펠릿화하고, 생세포 계수를 자동화 세포 계수기(캘리포니아주에 소재한 Invitrogen)에 의해 결정하고, 세포를 생존도 염색으로 염색하여 유세포 분석에 대해 처리하고, 적절한 WT1-펩타이드-특이적 HLA-A*0201 사량체(MBL International) 및 CD69, CD3, CD14, CD19, CD127, CD56, CD4(Biolegend), CD8, CD25(BD Biosciences) 염색 세포에 대한 항체를 세척하고, 유세포분석으로 분석하였다.

[0938] Attune NxT 유세포 측정기(Invitrogen)를 이용하여 데이터 획득을 수행하였다. 획득한 데이터를 fcs 파일로서 내보내고, Flowjo 소프트웨어(오리건주에 소재한 Tree Star)를 이용하여 분석하였다.

[0939] 항원-특이적 T 세포의 빈도에 기반하여, 용적 및 사건을 유세포 분석으로 분석하고, 세포의 총 용적 및 수를 배양 마지막에 채취하고, 웰당 항원 특이적 T 세포의 수를 계산하고, 나타낸 그래프에서 플롯팅하였다.

[0940] **도 22**

[0941] 두 공여자로부터의 PBMC를 10 마이크로그램/㎖의 표시된 펩타이드 및 50U/㎖의 재조합 인간 IL-2를 이용하여 10일 동안 확장시켰다. 6웰 플레이트에서 웰당 4㎖의 Immunocult 배지에서 총 1천만개의 세포로 확장을 행하였다. 웰로부터 2㎖의 배양물 상청액을 흡입하고, 50U/㎖의 재조합 인간 IL-2가 있는 2㎖의 신선한 배지를 첨가함으로써 제5일 및 제7일에 배지 교체에 의해 10일 동안 37℃에서, 5% CO_2로 세포를 자극하였다. 배양 시, 세포를 채취하고, 350g에서 5분 동안 원심분리에 의해 펠릿화하고, 생세포 계수를 자동화 세포 계수기(캘리포니아주에 소재한 Invitrogen)에 의해 결정하였다. 6개의 웰 플레이트 내 적어도 3개 웰에서 각각의 자극 조건을 수행하였다. 생존도 염색으로 염색 시 유세포분석에 의한 배양물 중 WT1-특이적 CD8+ T 세포, 적절한 WT1-펩타이드-특이적 HLA-A*0201 사량체(MBL International) 및 CD69, CD3, CD14, CD19, CD127, CD56, CD4(Biolegend), CD8, CD25(BD Biosciences)에 대한 항체의 빈도/양을 추정하기 위해 하나의 웰로부터의 PBMC를 사용하였다. 염색 세포를 세척하고, 유세포분석에 의해 분석하였다. Stem Cell Technologies로부터의 CD8+ T 세포 음성 선택을 이용하여 CD8+ T 세포를 풍부하게 하기 위해 적어도 2개의 웰을 사용하였다. 정제된 CD8+ T 세포를 웰당 4㎖의 Immunocult 배지의 용적으로 최종 5백만개 내지 1천만개의 세포와 함께 1:2비로 미토마이신 C로 미리 처리한 자가 PBMC의 존재 하에 표시된 TMMP를 이용하여 8일 동안 재자극하였다. TMMP를 공여자 및 특정 TMMP의 조합에 대해 최적인 것으로 이미 확립된 농도에서 사용하였다.

[0942] 배양 시, 세포를 채취하고, 350g에서 5분 동안 원심분리에 의해 펠릿화하고, 생세포 계수를 자동화 세포 계수기(캘리포니아주에 소재한 Invitrogen)에 의해 결정하고, 생존도 염색으로 염색하여 유세포 분석에 대해 처리하고, 적절한 WT1-펩타이드-특이적 HLA-A*0201 사량체(MBL International) 및 CD69, CD3, CD14, CD19, CD127, CD56, CD4(Biolegend), CD8, CD25(BD Biosciences) 염색 세포에 대한 항체를 세척하고, 유세포분석으로 분석하였다.

[0943] Attune NxT 유세포 측정기(Invitrogen)를 이용하여 데이터 획득을 수행하였다. 획득한 데이터를 fcs 파일로서 내보내고, Flowjo 소프트웨어(오리건주에 소재한 Tree Star)를 이용하여 분석하였다.

[0944] 항원-특이적 T 세포의 빈도에 기반하여, 용적 및 사건을 유세포 분석으로 분석하고, 세포의 총 용적 및 수를 배양 마지막에 채취하고, 웰당 항원 특이적 T 세포의 수를 계산하고, 나타낸 그래프에서 플롯팅하였다.

[0945] **도 23**

[0946] 두 공여자로부터의 PBMC를 10 마이크로그램/㎖의 WT1 37-45 펩타이드 및 50U/㎖의 재조합 인간 IL-2를 이용하여 10일 동안 확장시켰다. 6웰 플레이트에서 웰당 4㎖의 Immunocult 배지에서 총 1천만개의 세포로 확장을 행하였다. 웰로부터 2㎖의 배양물 상청액을 흡입하고, 50 U/㎖의 재조합 인간 IL-2가 있는 2㎖의 신선한 배지를 첨가

함으로써 제5일 및 제7일에 배지 교체에 의해 10일 동안 37℃에서, 5% CO_2로 세포를 자극하였다. 배양 시, 세포를 채취하고, 350g에서 5분 동안 원심분리에 의해 펠릿화하고, 생세포 계수를 자동화 세포 계수기(캘리포니아주에 소재한 Invitrogen)에 의해 결정하였다. 6개의 웰 플레이트 내 적어도 3개 웰에서 자극을 수행하였다. 생존도 염색으로 염색 시 유세포분석에 의한 배양물 중 WT1 37-45 펩타이드-특이적 CD8+ T 세포, 적절한 WT1 37-45-펩타이드-특이적 HLA-A*0201 사량체(MBL International) 및 CD69, CD3, CD14, CD19, CD127, CD56, CD4(Biolegend), CD8, CD25(BD Biosciences)에 대한 항체의 빈도/양을 추정하기 위해 하나의 웰로부터의 PBMC를 사용하였다. 염색 세포를 세척하고, 유세포분석에 의해 분석하였다. Attune NxT 유세포 측정기(Invitrogen)를 이용하여 데이터 획득을 수행하였다. 획득한 데이터를 fcs 파일로서 내보내고, Flowjo 소프트웨어(오리건주에 소재한 Tree Star)를 이용하여 분석하였다.

[0947] Stem Cell Technologies로부터의 CD8+ T 세포 음성 선택을 이용하여 CD8+ T 세포를 풍부하게 하기 위해 적어도 2개의 웰을 사용하였다. 정제된 CD8+ T 세포를 웰당 4㎖의 Immunocult 배지의 용적으로 최종 5백만개 내지 1천만개의 세포와 함께 1:2비로 미토마이신 C로 미리 처리한 자가 PBMC의 존재 하에 G2C 또는 R12C/G2C 프레임워크 중 하나에 대한 표시된 WT1 37-45 특이적 Immuno-STAT를 이용하여 8일 동안 재자극하였다. 해당 공여자에 대해 최적인 것으로 이미 확립된 농도에서 G2C 또는 R12C/G2C 프레임워크 상의 WT1 37-45 특이적 Immuno-STAT를 사용하였다.

[0948] 배양 시, 세포를 채취하고, 350g에서 5분 동안 원심분리에 의해 펠릿화하고, 생세포 계수를 자동화 세포 계수기(캘리포니아주에 소재한 Invitrogen)에 의해 결정하고, Stem Cell Technologies로부터의 CD8+ T 세포 음성 선택 키트를 이용하여 CD8+ T 세포를 풍부화시켰다.

[0949] 표적 세포인 T2 세포(ATCC)를 5㎍/㎖의 WT1 37-45 펩타이드 또는 인간 면역결핍 바이러스-1(HIV-1) Gag_{77-85} SL9 펩타이드로 2시간 동안 37℃에서, 5% CO_2에서 펄싱하였다. 펩타이드 부하 후, T2 세포를 2회 세척하고, ImmunoCult™-XF 세포 확장 배지(Stemcell Technologies)에서 재현탁시켰다.

[0950] 풍부한 $CD8^+$ T 세포 및 펩타이드-부하된 T2 세포를 96-웰 플레이트에서 웰당 200㎕의 최종 용적으로 1:1 비(각각 1×10^6개의 세포)로 혼합하였다. 배지 및 Phorbol 12-미리스테이트; 13-아세테이트(PMA)/이오노마이신을 각각 음성 및 양성 대조군으로서 대조군 웰에 첨가하였다. 0.5 내지 1시간 자극 후에, CD107a에 대한 염색 항체를 세포에 직접 첨가하였다. 5시간 동안 세포를 자극하고, PBS로 세척하고, 10분 동안 얼음 상에서 FVS780을 이용하여 생존도에 대해 염색하였다. 세포를 세척하고, WT1 37-45 펩타이드-특이적 사량체(APC 및 PE로 표지)로 15분 동안 실온에서 염색하였다. 후속적으로, 세포를 세척하고, CD3 및 CD8에 대해 30분 동안 얼음 상에서 항체로 염색하였다. 염색 세포를 2회 세척하고, 세포내(IC) 고정 완충제에서 밤새 4℃에서 재현탁시켰다. 다음 날, 세포를 세척하고, 침투 완충제에서 재현탁시키고, 실온에서 5분 동안 인큐베이션시켰다. 침투된 세포를 세척하고, 인터페론-γ(IFN-γ), 종양-괴사 인자-α(TNF-α)에 대해 항체로 염색하고, 침투 완충제에서 30분 동안 실온에서 재현탁시켰다. 염색 세포를 세척하고, 2㎖의 FACS 완충제에서 재현탁시키고, 96-웰 딥 플레이트에 옮겼다. Attune NxT 유세포 측정기(매사추세츠주에 소재한 Thermofisher Scientific)를 이용하여 데이터 획득을 수행하였다. 획득한 데이터를 fcs 파일로서 내보내고, Flowjo 소프트웨어(오리건주에 소재한 Tree Star)를 이용하여 분석하였다.

[0951] **도 24**

[0952] 두 공여자로부터의 PBMC를 10 마이크로그램/㎖의 WT1 126-134 펩타이드 및 50U/㎖의 재조합 인간 IL-2를 이용하여 10일 동안 확장시켰다. 6웰 플레이트에서 웰당 4㎖의 Immunocult 배지에서 총 1천만개의 세포로 확장을 행하였다. 웰로부터 2㎖의 배양물 상청액을 흡입하고, 50 U/㎖의 재조합 인간 IL-2가 있는 2㎖의 신선한 배지를 첨가함으로써 제5일 및 제7일에 배지 교체에 의해 10일 동안 37℃에서, 5% CO_2로 세포를 자극하였다. 배양 시, 세포를 채취하고, 350g에서 5분 동안 원심분리에 의해 펠릿화하고, 생세포 계수를 자동화 세포 계수기(캘리포니아주에 소재한 Invitrogen)에 의해 결정하였다. 6개의 웰 플레이트 내 적어도 3개 웰에서 자극을 수행하였다. 생존도 염색으로 염색 시 유세포분석에 의한 배양물 중 WT1 126-134 펩타이드-특이적 CD8+ T 세포, 적절한 WT1 126-134-펩타이드-특이적 HLA-A*0201 사량체(MBL International) 및 CD69, CD3, CD14, CD19, CD127, CD56, CD4(Biolegend), CD8, CD25(BD Biosciences)에 대한 항체의 빈도/양을 추정하기 위해 하나의 웰로부터의 PBMC를 사용하였다. 염색 세포를 세척하고, 유세포분석에 의해 분석하였다. Attune NxT 유세포 측정기(Invitrogen)를 이용하여 데이터 획득을 수행하였다. 획득한 데이터를 fcs 파일로서 내보내고, Flowjo 소프트웨어(오리건주

에 소재한 Tree Star)를 이용하여 분석하였다.

[0953] Stem Cell Technologies로부터의 CD8+ T 세포 음성 선택을 이용하여 CD8+ T 세포를 풍부하게 하기 위해 적어도 2개의 웰을 사용하였다. 정제된 CD8+ T 세포를 웰당 4㎖의 Immunocult 배지의 용적으로 최종 5백만개 내지 1천만개의 세포와 함께 1:2비로 미토마이신 C로 미리 처리한 자가 PBMC의 존재 하에 R12C/G2C 프레임워크 중 하나에 대한 WT1 126-134 특이적 Immuno-STAT를 이용하여 8일 동안 재자극하였다. 해당 공여자에 대해 최적인 것으로 이미 확립된 농도에서 R12C/G2C 프레임워크 상의 WT1 126-134 특이적 Immuno-STAT를 사용하였다.

[0954] 배양 시, 세포를 채취하고, 350g에서 5분 동안 원심분리에 의해 펠릿화하고, 생세포 계수를 자동화 세포 계수기(캘리포니아주에 소재한 Invitrogen)에 의해 결정하고, Stem Cell Technologies로부터의 CD8+ T 세포 음성 선택 키트를 이용하여 CD8+ T 세포를 풍부화시켰다.

[0955] 표적 세포인 T2 세포(ATCC)를 5㎍/㎖의 WT1 126-134 펩타이드, WT1 126-134 R126Y 펩타이드 또는 인간 면역결핍 바이러스-1(HIV-1) Gag_{77-85} SL9 펩타이드로 2시간 동안 37℃에서, 5% CO_2에서 펄싱하였다. 펩타이드 부하 후, T2 세포를 2회 세척하고, ImmunoCult™-XF 세포 확장 배지(Stemcell Technologies)에서 재현탁시켰다.

[0956] 풍부한 $CD8^+$ T 세포 및 펩타이드-부하된 T2 세포를 96-웰 플레이트에서 웰당 200㎕의 최종 용적으로 1:1 비(각각 1×10^6개의 세포)로 혼합하였다. 배지 및 Phorbol 12-미리스테이트; 13-아세테이트(PMA)/이오노마이신을 각각 음성 및 양성 대조군으로서 대조군 웰에 첨가하였다. 0.5 내지 1시간 자극 후에, CD107a에 대한 염색 항체를 세포에 직접 첨가하였다. 5시간 동안 세포를 자극하고, PBS로 세척하고, 10분 동안 얼음 상에서 FVS780을 이용하여 생존도에 대해 염색하였다. 세포를 세척하고, WT1 126-134 펩타이드-특이적 사량체(APC 및 PE로 표지) 로 15분 동안 실온에서 염색하였다. 후속적으로, 세포를 세척하고, CD3 및 CD8에 대해 30분 동안 얼음 상에서 항체로 염색하였다. 염색 세포를 2회 세척하고, 세포내(IC) 고정 완충제에서 밤새 4℃에서 재현탁시켰다. 다음 날, 세포를 세척하고, 침투 완충제에서 재현탁시키고, 실온에서 5분 동안 인큐베이션시켰다. 침투된 세포를 세척하고, 인터페론-γ(IFN-γ), 종양-괴사 인자-α(TNF-α)에 대해 항체로 염색하고, 침투 완충제에서 30분 동안 실온에서 재현탁시켰다. 염색 세포를 세척하고, 2㎖의 FACS 완충제에서 재현탁시키고, 96-웰 딥 플레이트에 옮겼다. Attune NxT 유세포 측정기(매사추세츠주에 소재한 Thermofisher Scientific)를 이용하여 데이터 획득을 수행하였다. 획득한 데이터를 fcs 파일로서 내보내고, Flowjo 소프트웨어(오리건주에 소재한 Tree Star)를 이용하여 분석하였다.

[0957] **도 25**

[0958] Hemacare(캘리포니아주에 소재한 Northridge)로부터 얻은 leukopak으로부터 인간 건강한 공여자 PBMC를 준비하고, 실험일까지 -150℃에서 동결보존을 유지하였다.

[0959] 실험일에 수욕에서 1시간 동안 세포를 해동시키고, 10㎖의 따뜻한 ImmunoCult™-XF 세포 확장 배지(Stemcell Technologies, 캐나다 밴쿠버에 소재)로 세척하고 나서, 원심분리(350g, 5분)에 의해 펠릿화하고, 10㎖의 배지에서 재현탁시켰다. Countess 자동화 세포 계수기(캘리포니아주에 소재한 Invitrogen)를 이용하여 세포를 계수하고, 배지 용적을 조절하여 세포 농도가 3.8×10^6개의 세포/㎖가 되게하고, 237.5㎕의 세포 현탁액을 둥근 바닥 96-웰 플레이트에 첨가하였다.

[0960] 표시된 Immuno-STAT 및 rh-IL-2의 20X의 연속 희석물을 Immunocult 배지에서 제조하였다. PBMC를 자극하기 위해, 12.5㎕의 20X 연속 희석물을 세포를 함유하는 웰에 첨가하고, 혼합하여 최종 분석 약물 농도를 얻었다. PBMC를 37℃, 5% CO_2에서 20 내지 24시간 동안 인큐베이션시켰다.

[0961] 자극 시, 세포를 350g에서 5분 동안 원심분리에 의해 펠릿화하였다. 상청액을 수집하고, 냉동시키고 나서, 추가 분석까지 -20℃에서 저장하였다. 펠릿화된 PBMC를 PBS로 2회 세척하고 나서, 50㎕의 고정 가능한 생/사 FVS780 염색에서 10분 동안 4℃에서 염색하였다. 염색을 200㎕의 염색 완충제로 중단하고, 세포를 원심분리(350×g, 5분)에 의해 펠릿화하였다. 세포를 50㎕ 용적으로 30분 동안 4℃에서 CD3, CD4, CD8, CD14, CD19, CD56 및 CD69에 대한 항체로 염색하였다. 염색 세, 세포를 염색 완충제로 세척하고 나서, 원심분리(350×g, 5분)에 의해 펠릿화하고, 130㎕의 염색 완충제에서 재현탁시키고 나서, Attune® 유세포 분석기를 이용하여 유세포 분석에 의해 분석하였다. 획득한 데이터를 fcs 파일로서 내보내고, Flowjo 소프트웨어(오리건주에 소재한 Tree Star)를 이용하여 분석하였다.

[0962] IL-2 자극 시 CD69를 상향조절하는 데 민감한 상이한 세포 서브세트에 대해 CD69 상향조절을 평가하였다. 염색에서 사용한 표면 마커의 발현 수준에 기반하여, NK 세포, CD8+ T 세포, CD4+ T 세포를 확인하기 위한 게이트를 만들었다.

[0963] **도 26**

[0964] 분석 하루 전에, CTLL-2 세포를 배지로 세척하고, IL-2 기아 상태에 대해 24시간 동안 37℃, 5% CO_2에서 75-T 플라스크에서 1×10^5개의 세포/㎖로 배양하였다. 24시간 기아상태 배양 후에, 세포를 뚜껑이 있는 96웰 세포 배양물 클러스터 편평 바닥 플레이트(Costar corning, 카탈로그 번호 3599)의 100 마이크로리터/웰로 웰당 5000개의 세포로 파종하였다. Vi 세포 생존도 분석기(Beckman-Coulter)를 이용하는 자극 전에 세포 생존도 및 계수를 확인하였다.

[0965] 표시된 Immuno-STAT(TMMP) 또는 프로류킨(Prometheus Therapeutics)의 연속 희석물(10점; 3-배 희석 단계)를 최종 분석 농도의 2× 저장액으로서 10% HI FBS로 보충한 완전 RPMI에서 준비하였다. 100㎕의 이런 2× 연속 희석물을 96 웰 플레이트에서 이미 파종한 세포에 첨가하고 나서, 혼합하여 최종 분석 약물 농도를 얻었다. 각 농도를 3회 시험하였다. 세포를 3일 동안 37℃, 5% CO_2에서 인큐베이션시켰다.

[0966] 배양물에서 3일 후에 각 웰로부터 100㎕의 세포를 편평 바닥 백색 조직 배양물 처리한 96 웰 플레이트에 옮겼다. 제조업자에 의해 제공된 설명서에 따라 CellTiter-Glo 발광 세포 생존도 분석 키트(Promega 카탈로그 번호 G7571)를 이용하여 100㎕의 CellTiter-Glo®시약을 제조하였고, 세포에 첨가하였다. 세포 용해를 유도하기 위해 2분 동안 오비탈 진탕기 상에 플레이트를 두어서 세포 및 CellTiter-Glo®시약을 혼합하였다. 이어서, 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션시켜 발광 신호를 안정화시켰다. 발광을 측정하고, Biotek synergy neo2 다중모드 판독기, 소프트웨어 Gen5 3.04 상에 기록하였다.

[0967] **도 27**

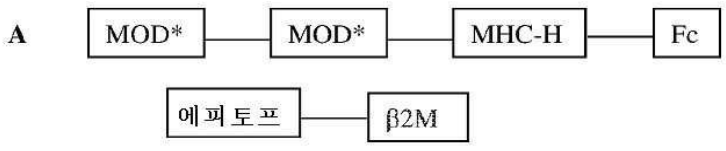
[0968] Octet HTX 시스템(ForteBio) 상에서 모든 실험을 수행하였다. 항-펜타-his(HIS1K) 역학 등급 바이오센서(ForteBio, #18-5122)를 분석 완충제에서 수화시키고, pH 1.7 글리신에서 사전 조건화시켰다. FcRn를 제외한 모든 분석에 대해 분석 완충제를 사용하였다. FcRn에 대해 사용한 완충제는 PBS, 0.1% 소 혈청 알부민(BSA), 0.02% Tween-20, pH 7.2였다. FcRn 시약에 대해 사용한 분석 완충제는 PBS, 0.1% BSA, 0.02% Tween-20, pH 6이었다.

[0969] 각각의 His-태그된 수용체를 120초 동안 5㎍/㎖의 농도(FcRI: 10㎍/㎖를 제외)에서 HIS1K 바이오센서 상에 고정시켰다. 이어서, 항원-부하된 HIS1K 바이오센서를 300nM로부터 시작된 각각의 개개 항체의 7-점, 1:3의 연속 희석물에 침지시켰다. 완충제와 부하된 바이오센서 사이의 비-특이적 결합에 대해 시험하기 위해 분석 완충제만을 함유하는 웰을 사용하였다. 60초 동안 결합을 관찰하고, 60초의 해리가 관찰되었다. HIS1K 부하 후 해리를 이용하여 짧은 기준(60초)을 확립하였다.

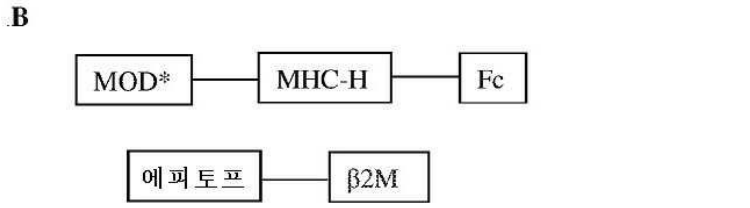
[0970] 본 발명은 이의 특정 실시형태를 참고로 하여 기재하였지만, 본 발명의 진정한 정신과 범주로부터 벗어나는 일 없이 다양한 변화가 만들어질 수 있고, 동등물이 치환될 수 있다는 것은 당업자에 의해 이해되어야 한다. 추가로, 본 발명의 목적, 정신 및 범주에 대해 특정 상황, 물질, 물질의 조성, 공정, 공정 단계 또는 단계들을 적합화시키기 위한 다수의 변형이 이루어질 수 있다. 모든 이러한 변형은 본 명세서에 첨부하는 청구범위의 범주 내인 것으로 의도된다.

도면

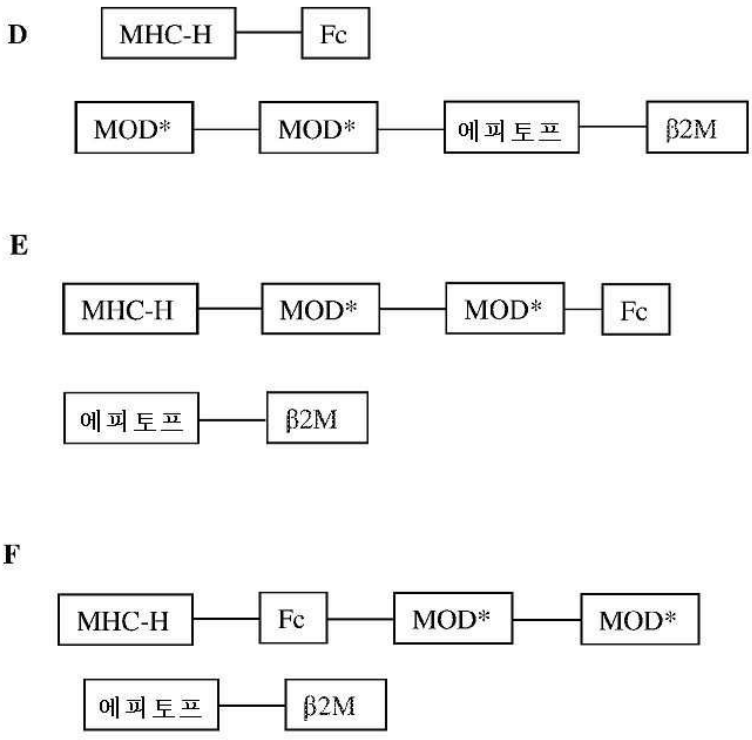
도면1a



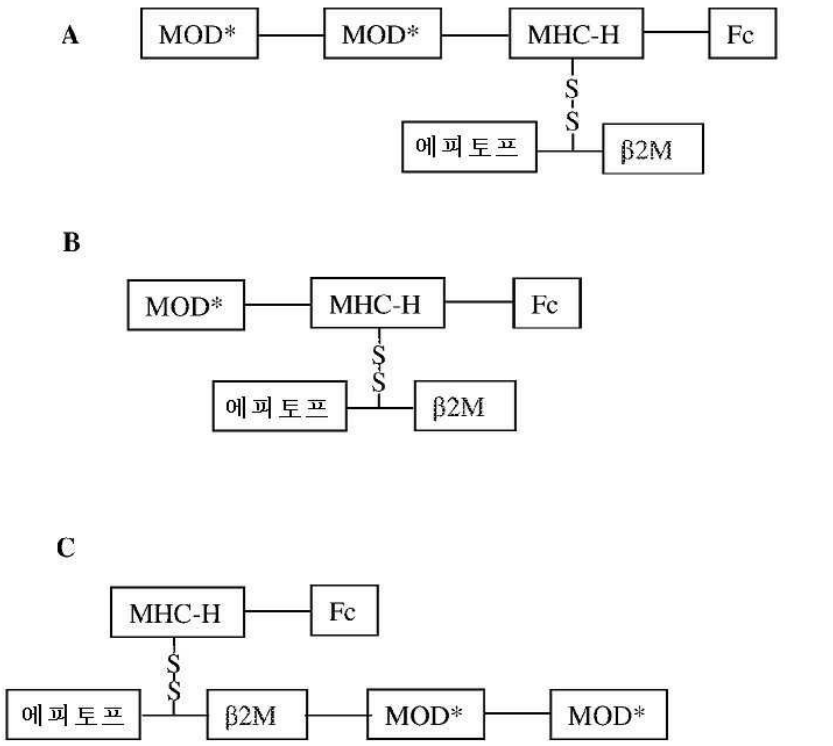
도면1b


B
MOD*
MHC-H
Fc
에피토프
β2M
C
MHC-H
Fc
에피토프
β2M
MOD*
MOD*

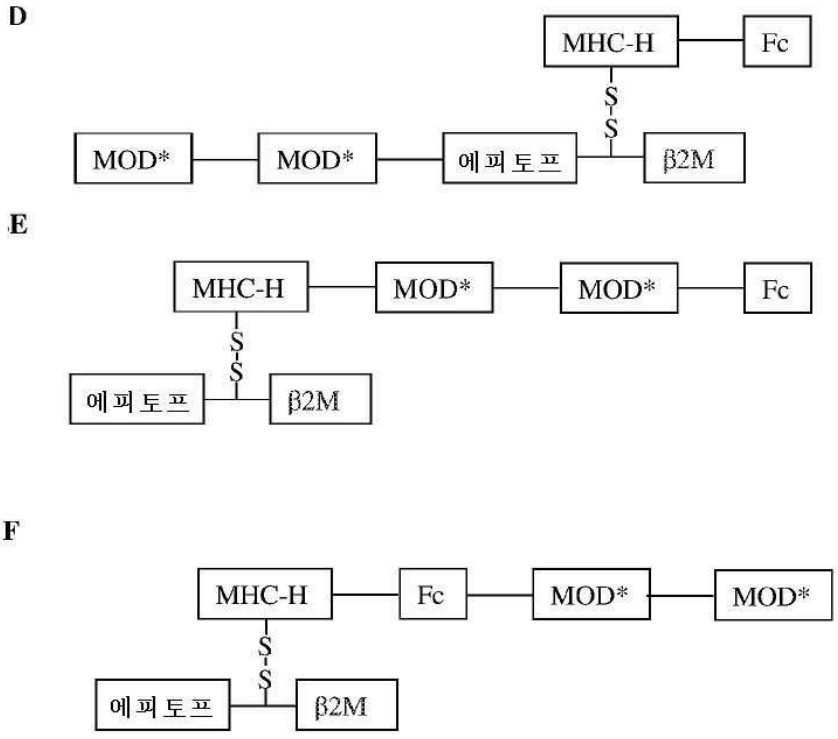
도면1df


D
MHC-H
Fc
MOD*
MOD*
에피토프
β2M
E
MHC-H
MOD*
MOD*
Fc
에피토프
β2M
F
MHC-H
Fc
MOD*
MOD*
에피토프
β2M

도면2ac


A
MOD*
MOD*
MHC-H
Fc
S
S
에피토프
β2M
B
MOD*
MHC-H
Fc
S
S
에피토프
β2M
C
MHC-H
Fc
S
S
에피토프
β2M
MOD*
MOD*

도면2df


D
MHC-H
Fc
S
S
MOD*
MOD*
에피토프
β2M
E
MHC-H
MOD*
MOD*
Fc
S
S
에피토프
β2M
F
MHC-H
Fc
MOD*
MOD*
S
S
에피토프
β2M

도면3ab

A

WT-1 아이소폼 A

```
  1 MDFLLLQDPA STCVPEPASQ HTLRSGPGCL QQPEQQGVRD PGGIWAKLGA AEASAERLQG
 61 RRSRGASGSE PQQMGSDVRD LNALLPAVPS LGGGGGCALP VSGAAQWAPV LDFAPPGASA
121 YGSLGGPAPP PAPPPPPPPP PHSFIKQEPS WGGAEPHEEQ CLSAFTVHFS GQFTGTAGAC
181 RYGPFGPPPP SQASSGQARM FPNAPYLPSC LESQPAIRNQ GYSTVTFDGT PSYGHTPSHH
241 AAQFPNHSFK HEDPMGQQGS LGEQQYSVPP PVYGCHTPTD SCTGSQALLL RTPYSSDNLY
301 QMTSQLECMT WNQMNLGATL KGHSTGYESD NHTTPILCGA QYRIHTHGVF RGIQDVRRVP
361 GVAPTLVRSA SETSEKRPFM CAYPGCNKRY FKLSHLQMHS RKHTGEKPYQ CDFKDCERRF
421 SRSDQLKRHQ RRHTGVKPFQ CKTCQRKFSR SDHLKTHTRT HTGEKPFSCR WPSCQKKFAR
481 SDELVRHHNM HQRNMTKLQL AL
```

B

WT-1 아이소폼 B

```
  1 MDFLLLQDPA STCVPEPASQ HTLRSGPGCL QQPEQQGVRD PGGIWAKLGA AEASAERLQG
 61 RRSRGASGSE PQQMGSDVRD LNALLPAVPS LGGGGGCALP VSGAAQWAPV LDFAPPGASA
121 YGSLGGPAPP PAPPPPPPPP PHSFIKQEPS WGGAEPHEEQ CLSAFTVHFS GQFTGTAGAC
181 RYGPFGPPPP SQASSGQARM FPNAPYLPSC LESQPAIRNQ GYSTVTFDGT PSYGHTPSHH
241 AAQFPNHSFK HEDPMGQQGS LGEQQYSVPP PVYGCHTPTD SCTGSQALLL RTPYSSDNLY
301 QMTSQLECMT WNQMNLGATL KGVAAGSSSS VKWTEGQSNH STGYESDNHT TPILCGAQYR
361 IHTHGVFRGI QDVRRVPGVA PTLVRSASET SEKRPFMCAY PGCNKRYFKL SHLQMHSRKH
421 TGEKPYQCDF KDCERRFSRS DQLKRHQRRH TGVKPFQCKT CQRKFSRSDH LKTHTRTHTG
481 EKPFSCRWPS CQKKFARSDE LVRHHNMHQR NMTKLQLAL
```

도면3ce

C

WT-1 아이소폼 D

```
  1 MDFLLLQDPA STCVPEPASQ HTLRSGPGCL QQPEQQGVRD PGGIWAKLGA AEASAERLQG
 61 RRSRGASGSE PQQMGSDVRD LNALLPAVPS LGGGGGCALP VSGAAQWAPV LDFAPPGASA
121 YGSLGGPAPP PAPPPPPPPP PHSFIKQEPS WGGAEPHEEQ CLSAFTVHFS GQFTGTAGAC
181 RYGPFGPPPP SQASSGQARM FPNAPYLPSC LESQPAIRNQ GYSTVTFDGT PSYGHTPSHH
241 AAQFPNHSFK HEDPMGQQGS LGEQQYSVPP PVYGCHTPTD SCTGSQALLL RTPYSSDNLY
301 QMTSQLECMT WNQMNLGATL KGVAAGSSSS VKWTEGQSNH STGYESDNHT TPILCGAQYR
361 IHTHGVFRGI QDVRRVPGVA PTLVRSASET SEKRPFMCAY PGCNKRYFKL SHLQMHSRKH
421 TGEKPYQCDF KDCERRFSRS DQLKRHQRRH TGVKPFQCKT CQRKFSRSDH LKTHTRTHTG
481 KTSEKPFSCR WPSCQKKFAR SDELVRHHNM HQRNMTKLQL AL
```

D

WT-1 아이소폼 E

```
  1 MEKGYSTVTF DGTPSYGHTP SHHAAQFPNH SFKHEDPMGQ QGSLGEQQYS VPPPVYGCHT
 61 PTDSCTGSQA LLLRTPYSSD NLYQMTSQLE CMTWNQMNLG ATLKGVAAGS SSSVKWTEGQ
121 SNHSTGYESD NHTTPILCGA QYRIHTHGVF RGIQDVRRVP GVAPTLVRSA SETSEKRPFM
181 CAYPGCNKRY FKLSHLQMHS RKHTGEKPYQ CDFKDCERRF SRSDQLKRHQ RRHTGVKPFQ
241 CKTCQRKFSR SDHLKTHTRT HTGEKPFSCR WPSCQKKFAR SDELVRHHNM HQRNMTKLQL
301 AL
```

E

WT-1 아이소폼 F

```
  1 MEKGYSTVTF DGTPSYGHTP SHHAAQFPNH SFKHEDPMGQ QGSLGEQQYS VPPPVYGCHT
 61 PTDSCTGSQA LLLRTPYSSD NLYQMTSQLE CMTWNQMNLG ATLKGHSTGY ESDNHTTPIL
121 CGAQYRIHTH GVFRGIQDVR RVPGVAPTLV RSASETSEKR PFMCAYPGCN KRYFKLSHLQ
181 MHSRKHTGEK PYQCDFKDCE RRFSRSDQLK RHQRRHTGVK PFQCKTCQRK FSRSDHLKTH
241 TRTHTGKTSE KPFSCRWPSC QKKFARSDEL VRHHNMHQRN MTKLQLAL
```

도면4a

작제물 3158

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQE
GPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRAYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGR
FLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLP
KPLTLRWEGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGIN**
NYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH
LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTG
GGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKN**
PKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR
DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGS
GGGGSGGGGS*DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS*
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPG

HLA-A*24:02 – 이중 밑줄
$(G4S)_3$ 및 $(G4S)_4$ – 밑줄
IL-2 (H16A; F42A) – 볼드체
인간 IgG1 Fc (LALA) – 이탤릭체

도면4b

작제물 2750

APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCL
EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL
NRWITFCQSIISTLT*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS***APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMI**
LNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR
DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*GGGGSGGGG*
*SGGGGSGGGGS*GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPR
APWIEQEGPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRAYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDG
RFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVD
GLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQT
QDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE***AAAGG*****DKTH**
TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**

IL2(H16A; F42A) – 볼드체
(G4S)4 링커 – 이탤릭체
HLA-A*2402 (Y84A; A236C) – 이중 밑줄
AAAGG 링커 – 볼드체 및 이탤릭체
hIgG1 Fc (L234A; L235A) – 볼드체 및 밑줄

도면4c

작제물 3159

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQE
GPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRAYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGR
FLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLP
KPLTLRWEAAAGG*DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV*
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
*HYTQKSLSLSPG*GGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILN**
GINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSK
NFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIS
TLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGIN**
NYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH
LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

HLA-A*24:02 – 이중 밑줄
인간 IgG1 Fc (LALA) – 이탤릭체
$(G4S)_3$ 및 $(G4S)_4$ – 밑줄
IL-2 (H16A; F42A) – 볼드체

도면4d

작제물 2752

CMTWNQMNLGGGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDI*
EVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVK
WDRDM

에피토프 : CMTWNQMNL – WT1 (235-243)
(G4S)3 – 밑줄
β2M (R12C) – 이탤릭체

도면4e

작제물 2753

CYTWNQMNLGGGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIE*
VDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKW
DRDM

에피토프 : CYTWNQMNL – WT1 (235-243)
(G4S)3 – 밑줄
β2M (R12C) – 이탤릭체

도면5a

A

젠뱅크 3S7G_A
호모 사피엔스 **IgG1** Fc (서열번호//)
227 aa

```
  1 dkthtcppcp apellggpsv flfppkpkdt lmisrtpevt cvvvdvshed pevkfnwyvd
 61 gvevhnaktk preeqynsty rvvsvltvlh qdwlngkeyk ckvsnkalpa piektiskak
121 gqprepqvyt lppsrdeltk nqvsltclvk gfypsdiave wesngqpenn ykttppvlds
181 dgsfflyskl tvdksrwqqg nvfscsvmhe alhnhytqks lslspgk
```

젠뱅크 AAN76044
호모 사피엔스 **IgG2** Fc (아미노산 99-325) (서열번호//)
227 aa

```
  1 stkgpsvfpl apcsrstses taalgclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh tfpavlqssg
 61 lyslssvvtv pssnfgtqty tcnvdhkpsn tkvdktverk ccvecppcpa ppvagpsvfl
121 fppkpkdtlm isrtpevtcv vvdvshedpe vqfnwyvdgv evhnaktkpr eeqfnstfrv
181 vsvltvvhqd wlngkeykck vsnkglpapi ektisktkgq prepqvytlp psreemtknq
241 vsltclvkgf ypsdiavewe sngqpennyk ttppmldsdg sfflyskltv dksrwqqgnv
301 fscsvmheal hnhytqksls lspgk
```

젠뱅크 AAW65947
호모 사피엔스 **IgG3** Fc (아미노산 19-246) (서열번호//)
238 aa

```
  1 hkpsntkvdk rvelktplgd tthtcppcpa pellggpsvf lfppkpkdtl misrtpevtc
 61 vvvdvshedp evkfnwyvdg vevhnaktkp reeqynstyr vvsvltvlhq dwlngkeykc
121 kvsnkalpap iektiskakg qprepqvytl ppsrdeltkn qvsltclvkg fypsdiavew
181 esngqpenny kttppvldsd gsfflysklt vdksrwqqgn vfscsvmhea lhnhytqksl
241 slspgk
```

도면5b

B

젠뱅크 AAA52770
호모 사피엔스 **IgD** Fc (아미노산 162-383) (서열번호//)
222 aa

```
  1 ptkapdvfpi isgcrhpkdn spvvlaclit gyhptsvtvt wymgtqsqpq rtfpeiqrrd
 61 syymtssqls tplqqwrqge ykcvvqhtas kskkeifrwp espkaqassv ptaqpqaegs
121 lakattapat trntgrggee kkkekekeeq eeretktpec pshtqplgvy lltpavqdlw
181 lrdkatftcf vvgsdlkdah ltwevagkvp tggveeglle rhsngsqsqh srltlprslw
241 nagtsvtctl nhpslppqrl malrepaaqa pvklslnlla ssdppeaasw llcevsgfsp
301 pnillmwled qrevntsgfa parpppqprs ttfwawsvlr vpappspqpa tytcvvshed
361 srtllnasrs levsyvtdhg pmk
```

젠뱅크 0308221A
호모 사피엔스 **IgM** Fc (서열번호//)
276 aa

```
  1 vtstltikzs dwlgesmftc rvdhrgltfq qnassmcvpd qdtairvfai ppsfasiflt
 61 kstkltclvt dlttybsvti swtreengav kthtnisesh pnatfsavge asicedbdws
121 gerftctvth tdlpsplkqt isrpkgvalh rpbvyllppa rzzlnlresa titclvtgfs
181 padvfvewmq rgeplspqky vtsapmpepq apgryfahsi ltvseeewnt ggtytcvvah
241 ealpnrvter tvdkstgkpt lynvslvmsd tagtcy
```

도면5c

C

젠뱅크 P01876
호모 사피엔스 **IgA** Fc (아미노산 120-353) (서열번호//)
234 aa

```
  1 asptspkvfp lslcstqpdg nvviaclvqg ffpqeplsvt wsesgqgvta rnfppsqdas
 61 gdlyttssql tlpatqclag ksvtchvkhy tnpsqdvtvp cpvpstpptp spstpptpsp
121 scchprlslh rpaledlllg seanltctlt glrdasgvtf twtpssgksa vqgpperdlc
181 gcysvssvlp gcaepwnhgk tftctaaype sktpltatls ksgntfrpev hllpppseel
241 alnelvtltc largfspkdv lvrwlqgsqe lprekyltwa srqepsqgtt tfavtsilrv
301 aaedwkkgdt fscmvgheal plaftqktid rlagkpthvn vsvvmaevdg tcy
```

젠뱅크 1F6A_B
호모 사피엔스 **IgE** Fc (아미노산 6-222) (서열번호//)
212 aa

```
  1 adpcdsnprg vsaylsrpsp fdlfirkspt itclvvdlap skgtvnltws rasgkpvnhs
 61 trkeekqrng tltvtstlpv gtrdwieget yqcrvthphl pralmrsttk tsgpraapev
121 yafatpewpg srdkrtlacl iqnfmpedis vqwlhnevql pdarhsttqp rktkgsgffv
181 fsrlevtrae weqkdeficr avheaaspsq tvqravsvnp gk
```

젠뱅크 P01861
호모 사피엔스 **IgG4** Fc (아미노산 100-327) (서열번호//)
228 aa

```
  1 astkgpsvfp lapcsrstse staalgclvk dyfpepvtvs wnsgaltsgv htfpavlqss
 61 glyslssvvt vpssslgtkt ytcnvdhkps ntkvdkrves kygppcpscp apeflggpsv
121 flfppkpkdt lmisrtpevt cvvvdvsqed pevqfnwyvd gvevhnaktk preeqfnsty
181 rvvsvltvlh qdwlngkeyk ckvsnkglps siektiskak gqprepqvyt lppsqeemtk
241 nqvsltclvk gfypsdiave wesngqpenn ykttppvlds dgsfflysrl tvdksrwqeg
301 nvfscsvmhe alhnhytqks lslslgk
```

도면5dg

D

WT 인간 IgG1 Fc 서열 ; (서열번호//)
DKTHTCPPCPAPE**LL**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY**N**STY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA**P**IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

E

인간 IgG1 Fc 돌연변이체: L234F/L235E/P331S (삼중 돌연변이체 "TM") (서열번호//)
DKTHTCPPCPAPE**FE**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY**N**STY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA**S**IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

F

인간 IgG1 Fc 돌연변이체: N297A (서열번호//)
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY**A**STY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

G

인간 IgG1 Fc 돌연변이체: L234A/L235A ("LALA") (서열번호//)
DKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

잔기는 EU 색인에 따라 넘버링됨 (카바트 넘버링)

도면6

```
NP_004039.1     msrsvalavlallslsgleaiqrtpkiqvysrhpaengksnflncyvsgfhpsdievdll 60
NP_001009066.1  msrsvalavlallslsgleaiqrtpkiqvysrhpaengksnflncyvsgfhpsdievdll 60
NP_001040602.1  msrsvalavlallslsgleaiqrtpkiqvysrhppengkpnflncyvsgfhpsdievdll 60
NP_776318.1     marfvalvllgllslsgldaiqrppkiqvysrhppedgkpnylncyvygfhppqieidll 60
NP_033865.2     marsvtlvflvlvsltglyaiqktpqiqvysrhppengkpnilncyvtqfhpphieiqml 60
                *:* *:*..* *:**:** ***: *:******** *:** * *****  *** .**:::*

NP_004039.1     kngeriekvehsdlsfskdwsfyllyyteftptekdeyacrvnhvtlsqpkivkwdrdm 119 (서열번호 //)
NP_001009066.1  kngeriekvehsdlsfskdwsfyllyyteftptekdeyacrvnhvtlsqpkivkwdrdm 119 (서열번호 //)
NP_001040602.1  kngekmgkvehsdlsfskdwsfyllyyteftpnekdeyacrvnhvtlsgprtvkwdrdm 119 (서열번호 //)
NP_776318.1     kngekik-seqsdlsfskdwsfyllshaeftpnskdqyscrvkhvtleqprivkwdrdl 118 (서열번호 //)
NP033865        kngkkipkvemsdmsfskdwsfyilahteftptetdtyacrvkhasmaepktvywdrdm 119 (서열번호 //)
                ***:::   * **:**********:* ::****...* *:***:*.::  *: * ****:
```

도면7a

A 호모 사피엔스 HLA-A

7A.1 HLA-A*01:01:01:01 NCBI (미국 국립생물정보센터) 수탁번호 NP_001229687.1 (서열번호//)

```
   1 MAVMAPRTLL LLLSGALALT QTWAGSHSMR YFFTSVSRPG RGEPRFIAVG YVDDTQFVRF
  61 DSDAASQKME PRAPWIEQEG PEYWDQETRN MKAHSQTDRA NLGTLRGYYN QSEDGSHTIQ
 121 IMYGCDVGPD GRFLRGYRQD AYDGKDYIAL NEDLRSWTAA DMAAQITKRK WEAVHAAEQR
 181 RVYLEGRCVD GLRRYLENGK ETLQRTDPPK THMTHHPISD HEATLRCWAL GFYPAEITLT
 241 WQRDGEDQTQ DTELVETRPA GDGTFQKWAA VVVPSGEEQR YTCHVQHEGL PKPLTLRWEL
 301 SSQPTIPIVG IIAGLVLLGA VITGAVVAAV MWRRKSSDRK GGSYTQAASS DSAQGSDVSL
 361 TACKV
```

7A.2 HLA-A*1101 NCBI 수탁번호 P13746.1 (서열번호//)

```
   1 MAVMAPRTLL LLLSGALALT QTWAGSHSMR YFYTSVSRPG RGEPRFIAVG YVDDTQFVRF
  61 DSDAASQRME PRAPWIEQEG PEYWDQETRN VKAQSQTDRV DLGTLRGYYN QSEDGSHTIQ
 121 IMYGCDVGPD GRFLRGYRQD AYDGKDYIAL NEDLRSWTAA DMAAQITKRK WEAAHAAEQQ
 181 RAYLEGRCVE WLRRYLENGK ETLQRTDPPK THMTHHPISD HEATLRCWAL GFYPAEITLT
 241 WQRDGEDQTQ DTELVETRPA GDGTFQKWAA VVVPSGEEQR YTCHVQHEGL PKPLTLRWEL
 301 SSQPTIPIVG IIAGLVLLGA VITGAVVAAV MWRRKSSDRK GGSYTQAASS DSAQGSDVSL
 361 TACKV
```

7A.3 HLA-A*2402 NCBI 수탁번호 P05534.2 (서열번호//)

```
   1 MAVMAPRTLV LLLSGALALT QTWAGSHSMR YFSTSVSRPG RGEPRFIAVG YVDDTQFVRF
  61 DSDAASQRME PRAPWIEQEG PEYWDEETGK VKAHSQTDRE NLRIALRYYN QSEAGSHTLQ
 121 MMFGCDVGSD GRFLRGYHQY AYDGKDYIAL KEDLRSWTAA DMAAQITKRK WEAAHVAEQQ
 181 RAYLEGTCVD GLRRYLENGK ETLQRTDPPK THMTHHPISD HEATLRCWAL GFYPAEITLT
 241 WQRDGEDQTQ DTELVETRPA GDGTFQKWAA VVVPSGEEQR YTCHVQHEGL PKPLTLRWEP
 301 SSQPTVPIVG IIAGLVLLGA VITGAVVAAV MWRRNSSDRK GGSYSQAASS DSAQGSDVSL
 361 TACKV
```

7A.4 HLA-A*3303 NCBI 수탁번호 AAA79865.1 (서열번호//)

```
   1 MAVMAPRTLL LLLLGALALT QTWAGSHSMR YFTTSVSRPG RGEPRFIAVG YVDDTQFVRF
  61 DSDAASQRME PRAPWIEQEG PEYWDRNTRN VKAHSQIDRV DLGTLRGYYN QSEAGSHTIQ
 121 MMYGCDVGSD GRFLRGYQQD AYDGKDYIAL NEDLRSWTAA DMAAQITQRK WEAARVAEQL
 181 RAYLEGTCVE WLRRYLENGK ETLQRTDPPK THMTHHAVSD HEATLRCWAL SFYPAEITLT
 241 WQRDGEDQTQ DTELVETRPA GDGTFQKWAS VVVPSGQEQR YTCHVQHEGL PKPLTLRWEP
 301 SSQPTIPIVG IIAGLVLFGA VFAGAVVAAV RWRRKSSDRK GGSYSQAASS DSAQGSDMSL
 361 TACKV
```

도면7bc

B 호모 사피엔스 HLA-B*07:02:01 HLA-B 젠뱅크 수탁번호 NP_005505.2
(서열번호//)

```
   1 mlvmaprtvl lllsaalalt etwagshsmr yfytsvsrpg rgeprfisvg yvddtqfvrf
  61 dsdaaspree prapwieqeg peywdrntqi ykaqaqtdre slrnlrgyyn qseagshtlq
 121 smygcdvgpd grllrghdqy aydgkdyial nedlrswtaa dtaaqitqrk weaareaeqr
 181 raylegecve wlrrylengk dkleradppk thvthhpisd heatlrcwal gfypaeitlt
 241 wqrdgedqtq dtelvetrpa gdrtfqkwaa vvvpsgeeqr ytchvqhegl pkpltlrwep
 301 ssqstvpivg ivaglavlav vvigavvaav mcrrkssggk ggsysqaacs dsaqgsdvsl
 361 ta
```

C 호모 사피엔스 HLA-C
HLA-C 젠뱅크 수탁번호 NP_001229971.1,

w (서열번호//)

```
   1 mrvmaprall lllsgglalt etwacshsmr yfdtavsrpg rgeprfisvg yvddtqfvrf
  61 dsdaasprge prapwveqeg peywdretqn ykrqaqadrv slrnlrgyyn qsedgshtlq
 121 rmygcdlgpd grllrgydqs aydgkdyial nedlrswtaa dtaaqitqrk leaaraaeql
 181 raylegtcve wlrrylengk etlqraeppk thvthhplsd heatlrcwal gfypaeitlt
 241 wqrdgedqtq dtelvetrpa gdgtfqkwaa vvvpsgqeqr ytchmqhegl qepltlswep
 301 ssqptipimg ivaglavlvv lavlgavvta mmcrrkssgg kggscsqaac snsaqgsdes
 361 litck
```

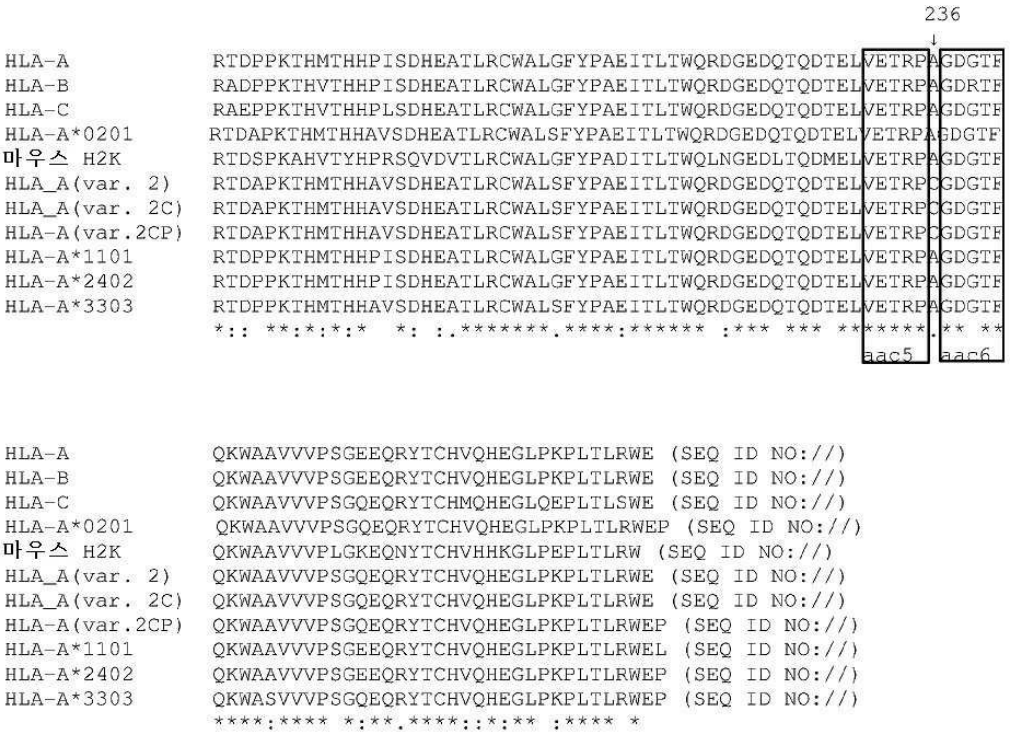
도면8a

```
HLA-A            GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQKMEPRAPWIEQEGPEYW
HLA-B            GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPREEPRAPWIEQEGPEYW
HLA-C            CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQEGPEYW
HLA-A*0201       GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW
마우스 H2K       GPHSLRYFVTAVSRPGLGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDADNPRFEPRAPWMEQEGPEYW
HLA_A(var. 2)    GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW
HLA_A(var. 2C)   GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW
HLA-A(var.2CP)   GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW
HLA-A*1101       GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW
HLA-A*2402       GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW
HLA-A*3303       GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW
                   **:*** *:***** ******:**************** . : ******:********

                                                  84
                                                  ↓
HLA-A            DQETRNMKAHSQTDRANLGTLRGYYNQSEDGSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYDG
HLA-B            DRNTQIYKAQAQTDRESLRNLRGYYNQSEAGSHTLQSMYGCDVGPDGRLLRGHDQYAYDG
HLA-C            DRETQNYKRQAQADRVSLRNLRGYYNQSEDGSHTLQRMYGCDLGPDGRLLRGYDQSAYDG
HLA-A*0201       DGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDG
마우스 H2K       EEQTQRAKSDEQWFRVSLRTAQRYYNQSKGGSHTFQRMFGCDVGSDWRLLRGYQQFAYDG
HLA_A(var. 2)    DGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGAYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDG
HLA_A(var. 2C)   DGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGCYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDG
HLA-A(var.2CP)   DGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGAYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDG
HLA-A*1101       DQETRNVKAQSQTDRVDLGTLRGYYNQSEDGSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYDG
HLA-A*2402       DEETGKVKAHSQTDRENLRIALRYYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQYAYDG
HLA-A*3303       DRNTRNVKAHSQIDRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTIQMMYGCDVGSDGRFLRGYQQDAYDG
                 : :*   * . *  * .*          ****: ****.* *:***:* * *:***: * ****
                                             aac1  aac2

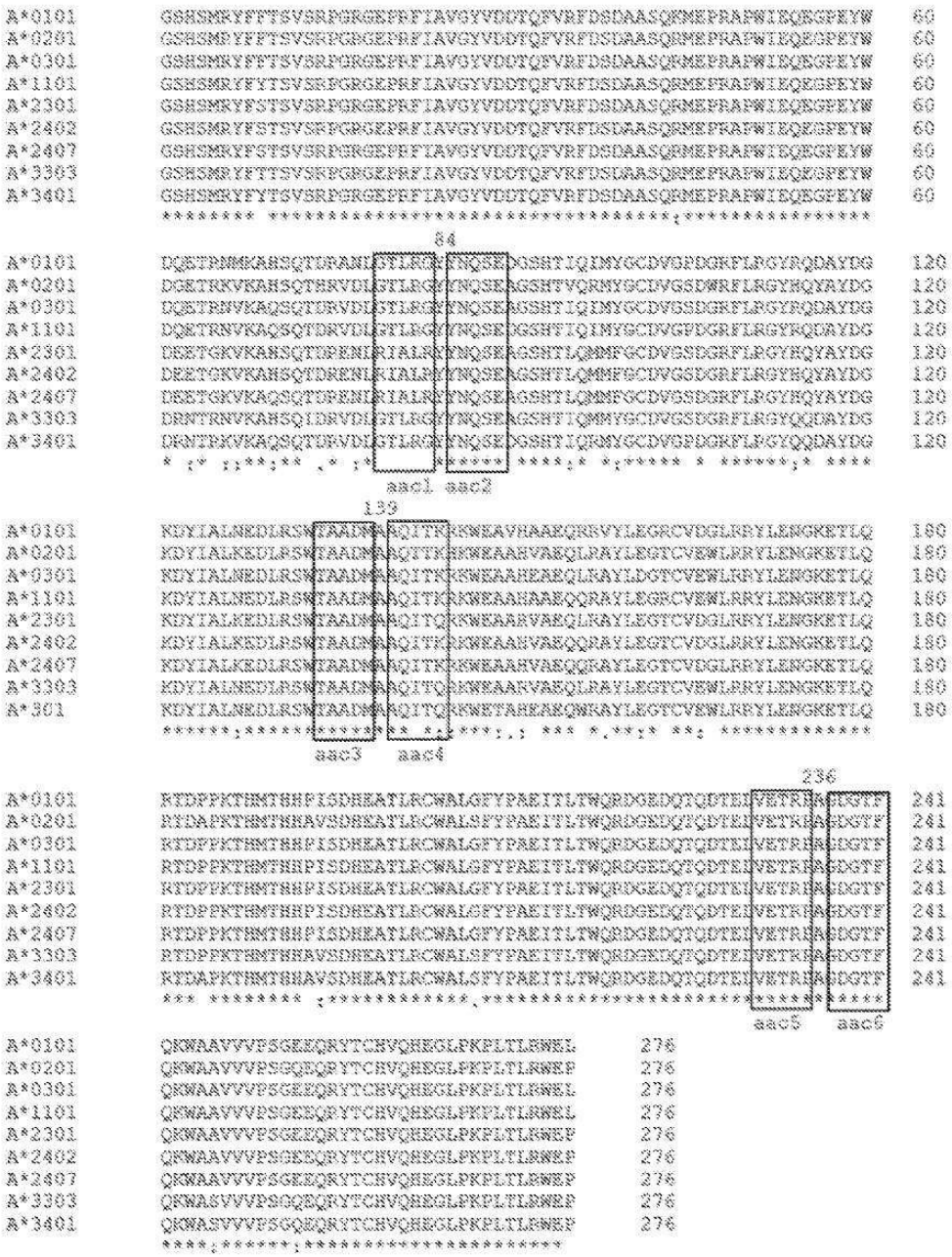
                                      139
                                      ↓
HLA-A            KDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAVHAAEQRRVYLEGRCVDGLRRYLENGKETLQ
HLA-B            KDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQRRAYLEGECVEWLRRYLENGKDKLE
HLA-C            KDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKLEAARAAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ
HLA-A*0201       KDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ
마우스 H2K       RDYIALNEDLKTWTAADTAALITRRKWEQAGDAEYYRAYLEGECVEWLRRYLELGNETLL
HLA_A(var. 2)    KDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ
HLA_A(var. 2C)   KDYIALKEDLRSWTAADMCAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ
HLA-A(var.2CP)   KDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ
HLA-A*1101       KDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQQRAYLEGRCVEWLRRYLENGKETLQ
HLA-A*2402       KDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQ
HLA-A*3303       KDYIALNEDLRSWTAADMAAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ
                 :*****:***::***** .*  *::* * .  **  *.**** **: ****** *::.*
                                   aac3  aac4
```

도면8b


236
HLA-A RTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF
HLA-B RADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRTF
HLA-C RAEPPKTHVTHHPLSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF
HLA-A*0201 RTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF
마우스 H2K RTDSPKAHVTYHPRSQVDVTLRCWALGFYPADITLTWQLNGEDLTQDMELVETRPAGDGTF
HLA_A(var. 2) RTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTF
HLA_A(var. 2C) RTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTF
HLA-A(var.2CP) RTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTF
HLA-A*1101 RTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF
HLA-A*2402 RTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF
HLA-A*3303 RTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF
aac5
aac6

HLA-A QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:)
HLA-B QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:)
HLA-C QKWAAVVVPSGQEQRYTCHMQHEGLQEPLTLSWE (SEQ ID NO:)
HLA-A*0201 QKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO:)
마우스 H2K QKWAAVVVPLGKEQNYTCHVHHKGLPEPLTLRW (SEQ ID NO:)
HLA_A(var. 2) QKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:)
HLA_A(var. 2C) QKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:)
HLA-A(var.2CP) QKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO:)
HLA-A*1101 QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEL (SEQ ID NO:)
HLA-A*2402 QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO:)
HLA-A*3303 QKWASVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO:)

도면9a


A*0101
A*0201
A*0301
A*1101
A*2301
A*2402
A*2407
A*3303
A*3401
84
aac1
aac2
139
aac3
aac4
236
aac5
aac6
276

도면9b

GSHSMRYFX1TSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQX2MEPRAPWIEQEGPEYWDX3X4TX5X6X7KAX8SQX9X10RX11X12LX13X14X15X16X17YYNQSEX18GSHTX19QX20MX21GCDVGX22DX23RFLRGYX24QX25AYDGKDYIALX26EDLRSWTAADMAAQX27TX287X29KWEX30X31X32EAEQX33RX34YLX35GX36CVX37X38LRRYLENGKETLQRTDX39PKTHMTHHX40X41SDHEAILRCWALX42FYPAEITLIWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAX43VVVPSGX44EQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEX45

X1은 F, Y, S 또는 T이며; X2는 K 또는 R이고; X3은 Q, G, E, 또는 R이며; X4는 N 또는 E이고; X5는 R 또는 G이며; X6은 N 또는 K이고; X7은 M 또는 V이며; X8은 H 또는 Q이고; X9는 T 또는 I이며; X10은 D 또는 H이고; X11은 A, V 또는 E이며; X12는 N 또는 D이고; X13은 G 또는 R이며; X14는 T 또는 I이고; X15는 L 또는 A이며; X16은 R 또는 L이고; X17은 G 또는 R이며; X18은 A 또는 D이고; X19는 I, L 또는 V이며; X20은 I, R 또는 M이고; X21은 F 또는 Y이며; X22는 S 또는 P이고; X23은 W 또는 G이며; X24는 R, H 또는 Q이고; X25는 D 또는 Y이며; X26은 N 또는 K이고; X27은 T 또는 I이며; X28은 K 또는 Q이고; X29는 R 또는 H이며; X30은 A 또는 T이고; X31은 A 또는 V이며; X32는 H 또는 R이고; X33은 R, L, Q 또는 W이며; X34는 V 또는 A이고; X35는 D 또는 E이며; X36은 R 또는 T이고; X37은 D 또는 E이며; X38은 W 또는 G이고; X39는 P 또는 A이며; X40은 P 또는 A이고; X41은 V 또는 I이며; X42는 S 또는 G이고; X43은 A 또는 S이며; X44는 Q 또는 E이고; 그리고 X45는 P 또는 L임.

도면10a

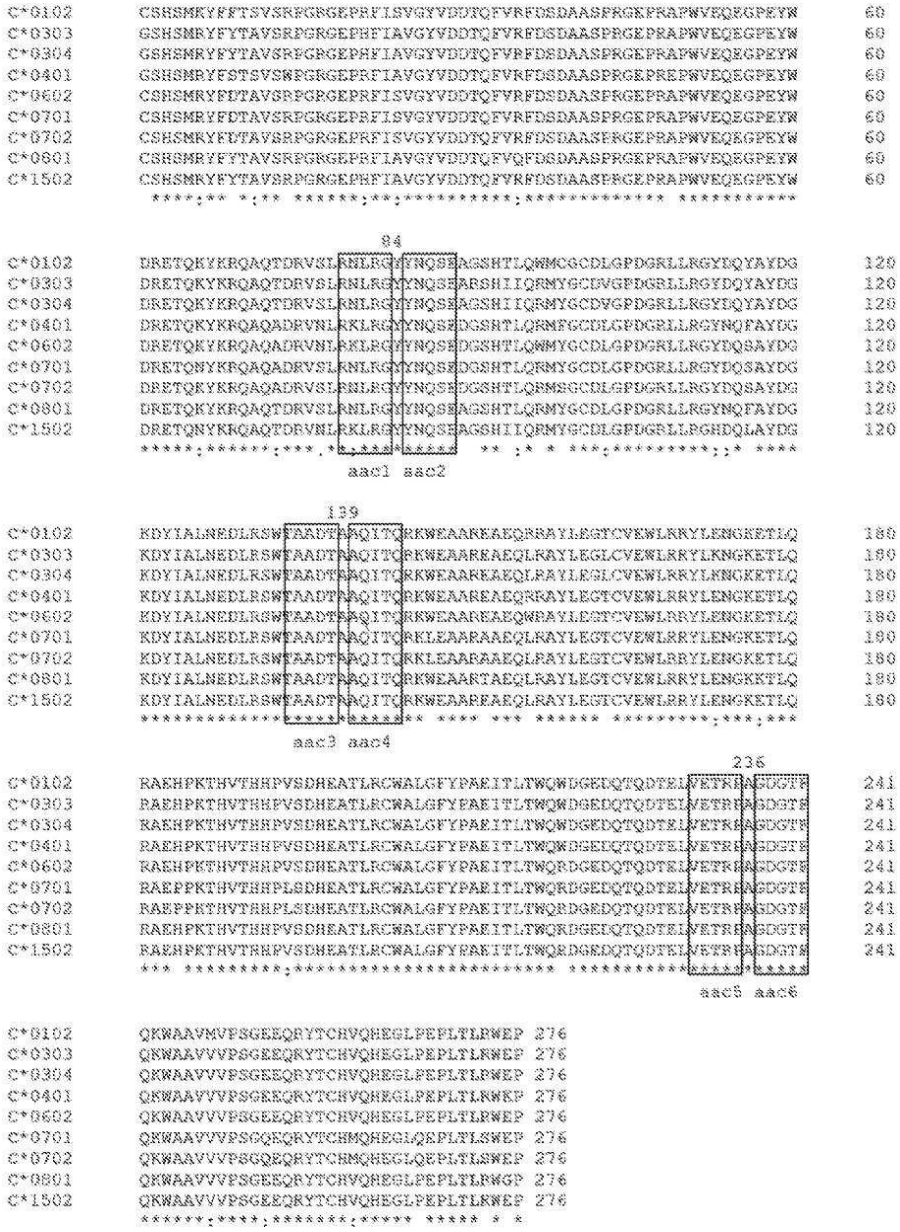


도면10b

GSHSMRYF**X1**T**X2X3**SRPGRGEPRFI**X4**VGYVDDT**X5**FVRFDSDA**X6**SPR**X7X8**PRAPWIEQEG
PEYWDR**X9**TQ**X10X11**KT**X12X13**TQ**X14**Y**X15X16**NL**X17X18X19X20**YYNQSEAGSH**X21X**
22QX23MYGCDLGPDGRLLRGHDQSAYDGKDYIALNEDL**X24**SWTAADTAAQI**X25**QRK**X26**EA
AR**X27**AEQ**X28**R**X29**YLEG**X30**CVEWLRRYLENGK**X31X32**L**X33**RADPPKTHVTHHP**X34**SDH
EATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHV
QHEGLPKPLTLRWEP

X1는 H, Y 또는 D이고; X2는 A 또는 S이며; X3은 M 또는 V이고; X4는 A, S 또는 T이며; X5는 Q 또는 L이고; X6은 A 또는 T이며; X7은 E, M K 또는 T이고; X8은 A 또는 T이며; X9는 E 또는 N이고; X10은 I 또는 K이며; X11은 Y, F, S 또는 C이고; X12는 N 또는 Q이며; X13은 A 또는 T이고; X14는 D 또는 Y이며; X15는 E 또는 V이고; X16은 S 또는 N이며; X17은 T, N 또는 I이고; X18은 A 또는 L; X19는 L 또는 R이고; X20은 R 또는 G이며; X21은 T 또는 I이고; X22는 L 또는 I이며; X23은 R 또는 S이고; X24는 R 또는 S이며; X25는 S 또는 T이고; X26은 L 또는 W이며; X27은 E 또는 V이고; X28은 R, D, L 또는 W이며; X29는 A 또는 T이고; X30은 L, E 또는 T이며; X31은 E 또는 D이고; X32는 K 또는 T이며; X33은 E 또는 Q이고; 그리고 X34는 I 또는 V임.

도면11a



도면11b

X1SHSM**X2**YF**X3**TAVS**X4**PGRGEP**X5**FI**X6**VGYVDDTQFV**X7**FDSDAASPRGEPR**X8**PWVEQEG
PEYWDRETQ**X9**YKRQAQ**X10**DRV**X11**LR**X12**LRGYYNQSE**X13X14**SH**X15X16**Q**X17**M**X18**GC
D**X19**GPDGRLLRG**X20X21**Q**X22**AYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRK**X23**EAAR**X24**A
EQ**X25**RAYLEG**X26**CVEWLRRYL**X27**NGK**X28**TLQRAE**X29**PKTHVTHHP**X30**SDHEATLRCWA
LGFYPAEITLTWQ**X31**DGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAV**X32**VPS**GX33**EQRYTCH**X34**
QHEGL**X35**EPLTL**X36**W**X37**P

X1은 C 또는 G이고; X2는 R 또는 K이며; X3은 F, Y, S 또는 D이고; X4는 R 또는 W이며; X5는 H 또는 R이고; X6은 A 또는 S이며; X7은 Q 또는 R이고; X8은 A 또는 E이며; X9는 N 또는 K이고; X10은 T 또는 A이며; X11은 S 또는 N이고; X12는 N 또는 K이며; X13은 A 또는 D이고; X14는 G 또는 R이며; X15는 T 또는 I이고; X16은 L 또는 I이며; X17은 W 또는 R이고; X18은 C, Y, F 또는 S이며; X19는 L 또는 V이고; X20은 Y 또는 H이며; X21은 D 또는 N이고; X22는 Y, F, S 또는 L이며; X23은 L 또는 W이고; X24는 E, A 또는 T이며; X25는 R, L 또는 W이고; X26은 L 또는 T이며; X27은 E 또는 K이고; X28은 E 또는 K이며; X29는 H 또는 P이고; X30은 R 또는 V이며; X31은 W 또는 R이고; X32는 V 또는 M이며; X33은 E 또는 Q이고; X34는 M 또는 V이며; X35는 P 또는 Q이고; X36은 R 또는 S이며; 그리고 X37은 P 또는 G임.

도면12

HLA-E

GSHSLKYFHT SVSRPGRGEP RFISVGYVDD TQFVRFDNDA ASPRMVPRAP
WMEQEGSEYW DRETRSARDT AQIFRVNLRT LRGYYNQSX1A GSHTLQWMHG
CELGPDX2RFL RGYEQFAYDG KDYLTLNEDL RSWTAVDTAA QISEQKSNDA
SEAEHQX3X4YL EDTCVEWLHK YLEKGKETLL HLEPPKTHVT HHPISDHEAT
LRCWALGFYP AEITLTWQQD GEGHTQDTEL VETRPAGDGT FQKWAAVVVP
SGEEX5RYTCH VQHEGLX6EPV TLRWKPASQP TIPI

X1= K 또는 E; X2= R 또는 G; X3= R 또는 G; X4= A 또는 V; X5= Q 또는 P; 및 X6= P 또는 S

Encompasses: HLA-E*0101 (HLA-E*01:01:01:01); HLA-E*01:03(HLA-E*01:03:01:01); HLA-E*01:04; HLA-E*01:05; HLA-E*01:06; HLA-E*01:07; HLA-E*01:09; HLA-E*01:10

HLA-F

GSHSLRX1FST AVSRPGRGEP RYIAVEYVDD TQFLRFDSDA AIPRMEPREX2
WVEQEGPQYW EWTTGYAKAN AQTDRVALRN LLRRYNQSEA GSHTLQGMNG
CDMGPDGRLL RGYHQHAYDG KDYISLNEDL RSWTAADTVA QITQRFYEAE
EYAEEFRTYL EGECLELLRR YLENGKETLQ RADPPKAHVA HHPISDHEAT
LRCWALGFYP AEITLTWQRD GEEQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWAAVVVP
X3GEEQRYTCH VQHEGLPQPL ILRWEQSX4QP TIPI

X1= Y 또는 F; X2= P 또는 Q; X3= S 또는 P; 및 X4= P 또는 L

포함 : HLA-F*0101 (HLA-F*01:01:01:01); HLA-F*01:02; HLA-F*01:03(HLA-F*01:03:01:01); HLA-F*01:04; HLA-F*01:05; HLA-F*01:06;

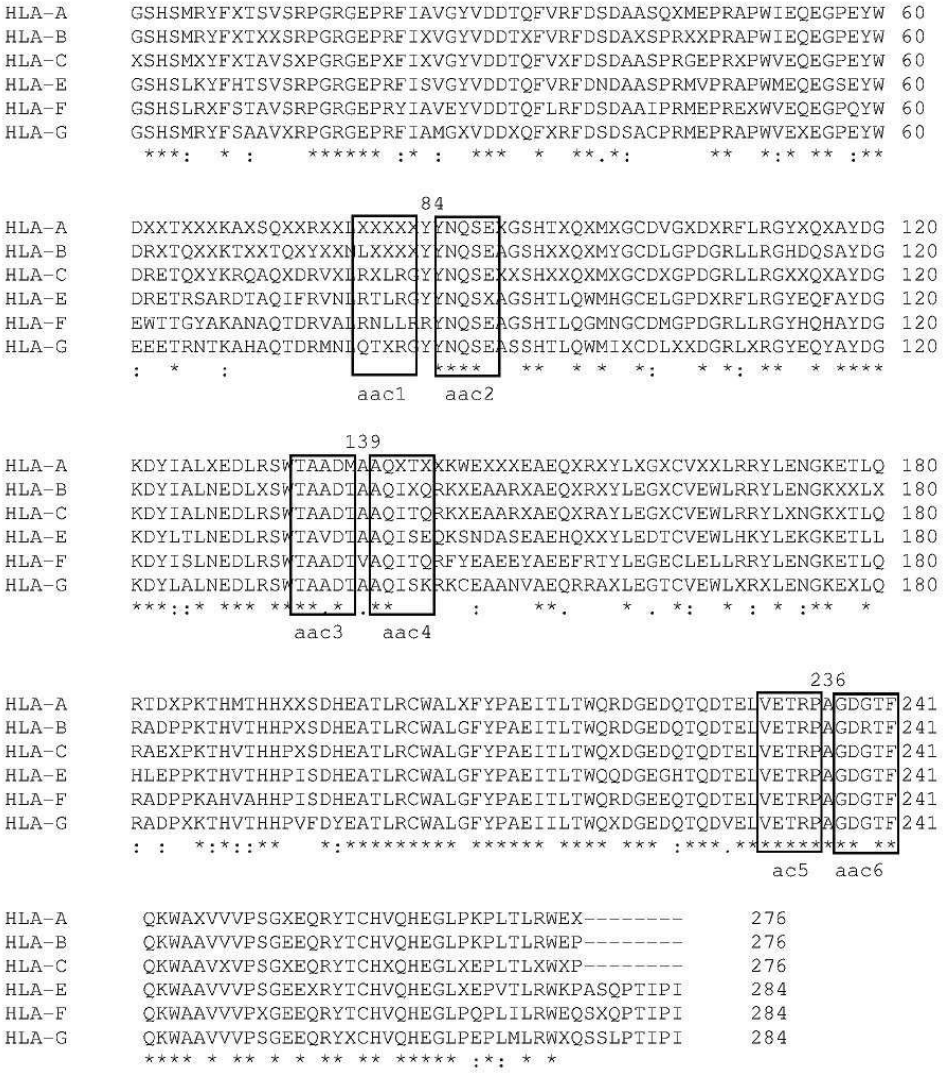
HLA-G

GSHSMRYFSA AVX1RPGRGEP RFIAMGX2VDD X3QFX4RFDSDS ACPRMEPRAP
WVEX5EGPEYW EEETRNTKAH AQTDRMNLQT X6RGYYNQSEA SSHTLQWMIX7
CDLX8X9DGRLX10 RGYEQYAYDG KDYLALNEDL RSWTAADTAA QISKRKCEAA
NVAEQRRAX11L EGTCVEWLX12R X13LENGKEX14LQ RADPX15KTHVT HHPVFDYEAT
LRCWALGFYP AEIILTWQX16D GEDQTQDVEL VETRPAGDGT FQKWAAVVVP
SGEEQRYX17CH VQHEGLPEPL MLRWX18QSSLP TIPI

X1= S 또는 F; X2= Y 또는 H; X3= T, S 또는 M; X4= L 또는 V; X5= Q 또는 R; X6= P 또는 L; X7= G 또는 D; X8= G 또는 V; X9= S 또는 C; X10= L 또는 I; X11= Y 또는 H; X12= H 또는 R; X13= Y 또는 H; X14= M 또는 T; X15= P 또는 A; X16= R, W, 또는 Q; X17= T 또는 M; X18= K 또는 E;

포함 : HLA-G*0101 (HLA-G*01:01:01:01); HLA-G*01:02; HLA-G*01:03(HLA-G*01:03:01:01); HLA-G*01:04 (HLA-G*01:04:01:01); HLA-G*01:06; HLA-G*01:07; HLA-G*01:08; HLA-G*01:09: HLA-G*01:10; HLA-G*01:10; HLA-G*01:11; HLA-G*01:12; HLA-G*01:14; HLA-G*01:15; HLA-G*01:16; HLA-G*01:17; HLA-G*01:18: HLA-G*01:19; HLA-G*01:20; HLA-G*01:22

도면13



도면14a

A

1715

APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIS
TLT**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTA
KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY
ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**GSHSMRYFFTSVSRPGRGE
PRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRG**C**
YNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEA
AHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEIT
LTWQRDGEDQTQDTELVETRP**C**GDGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE**AAAG**
G*DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV*
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

hIL2 (H16A; F42A) -- 밑줄
(G4S)n – 볼드체
HLA A0202 (Y84C; A236C) – 이중 밑줄
AAAGG – 볼드체
IgG1 Fc (LALA) -- 이탤릭체

도면14bc

B

2380

VLDFAPPGA**GCGGSGGGGSGGGGS**IQRTPKIQVYS**C**HPAENGKSNFLNCYVSG
FHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNH
VTLSQPKIVKWDRDM

WT1(37-45)에피토프 : VLDFAPPGA (서열번호//)
G2C 링커-볼드체
β2M (R12C) – 밑줄

C

2381

RMFPNAPYL**GCGGSGGGGSGGGGS**IQRTPKIQVYS**C**HPAENGKSNFLNCYVSG
FHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNH
VTLSQPKIVKWDRDM

WT1(126-134) 에피토프 : RMFPNAPYL (SEQ ID NO://)
G2C 링커-볼드체
β2M (R12C) – 밑줄

도면14d

D

2405

APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIS
TLT**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTA
KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY
ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**GSHSMRYFFTSVSRPGRGE
PRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRG**C**
YNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEA
AHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEIT
LTWQRDGEDQTQDTELVETRP**A**GDGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE**AAAG**
G*DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV*
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

hIL2 (H16A; F42A) -- 밑줄
(G4S)n – 볼드체
HLA A0202 (Y84C) – 이중 밑줄
AAAGG – 볼드체
IgG1 Fc (LALA) -- 이탤릭체

도면14e

E

1380

APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIS
TLT**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTA
KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY
ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**GSHSMRYFFTSVSRPGRGE
PRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGA
YNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEA
AHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEIT
LTWQRDGEDQTQDTELVETRP**C**GDGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE**AAAG**
G*DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV*
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

hIL2 (H16A; F42A) -- 밑줄
(G4S)n – 볼드체
HLA A0202 (A236C) – 이중 밑줄
AAAGG – 볼드체
IgG1 Fc (LALA) -- 이탤릭체

도면14fh

F

2762

VLDFAPPGA**GCGGSGGGGSGGGGS**IQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSG
FHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNH
VTLSQPKIVKWDRDM

WT1(37-45)에피토프: VLDFAPPGA (서열번호//)
G2C 링커-볼드체
β2M – 밑줄

G

2763

RMFPNAPYL**GCGGSGGGGSGGGGS**IQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSG
FHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNH
VTLSQPKIVKWDRDM

WT1 (126-134) 에피토프: RMFPNAPYL (서열번호//)
G2C 링커-볼드체
β2M – 밑줄

H

3625

YMFPNAPYL**GCGGSGGGGSGGGGS**IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSG
FHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNH
VTLSQPKIVKWDRDM

WT1 (126-134; R126Y) 에피토프: YMFPNAPYL (서열번호//)
G2C 링커-볼드체
β2M (R12C) – 밑줄

도면14i

I

3626

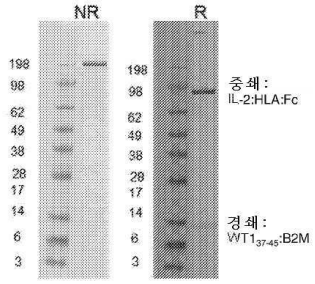
YMFPNAPYL**GCGGSGGGGSGGGGS**IQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSG
FHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNH
VTLSQPKIVKWDRDM

WT1 (126-134; R126Y) 에피토프: YMFPNAPYL (서열번호//)
G2C 링커-볼드체
β2M – 밑줄

도면15

	1715-2380
혈청형	A02:01
펩타이드	WT1 (37-45)
MOD	2 x IL-2 (H16A, F42A)
조작된 이황화물	R12C-A236C; G2C-Y84C
역가 (mg/L)	309
단량체%(ProtA 후)	80
단량체%(SEC 후)	98
안정성 (26d @ 37°C / 42°C)*	51/2
냉동-해동 (3x)	안정, 변화 없음
Tm** (°C)	52 (pHLA)
	67 (IL2)
	82 (Fc)
T_{agg}** (°C)	47
온전한 질량 (LC-MS)	확인

* 각각 37°C 또는 42°C에서 1개월 인큐베이션 후 단량체%
** 완충제=비제형화, PBS + 365 mM NaCl, pH 7.4

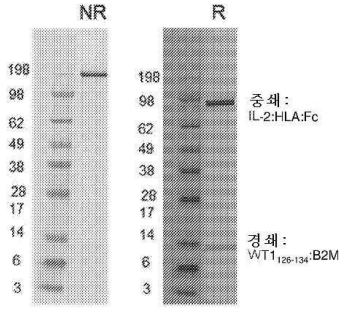


비환원 (NR) 및 환원 (R)
쿠마씨-염색된 SDS-PAGE
2.0 μg/레인

도면16

	1715-2381
혈청형	A02:01
펩타이드	WT1 (126-134)
MOD	2 x IL-2 (H16A, F42A)
조작된 이황화물	R12C-A236C; G2C-Y84C
역가 (mg/L)	680
단량체%(ProtA 후)	79
단량체%(SEC 후)	97
안정성 (26d @ 37°C / 42°C)*	37/3
냉동-해동 (3x)	안정, 변화 없음
Tm (°C)	51 (pHLA)
	68 (IL2)
	82 (Fc)
T_{agg} (°C)	47
온전한 질량 (LC-MS)	확인

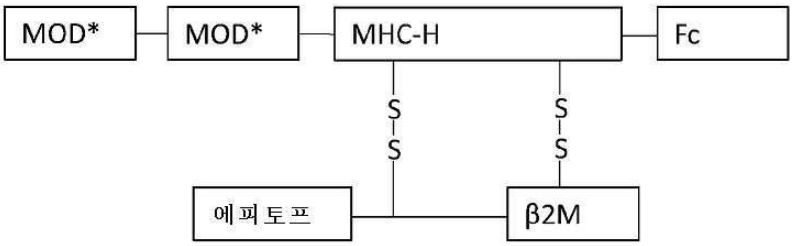
* 각각 37°C 또는 42°C에서 1개월 인큐베이션 후 단량체%
** 완충제=비제형화, PBS + 365 mM NaCl, pH 7.4



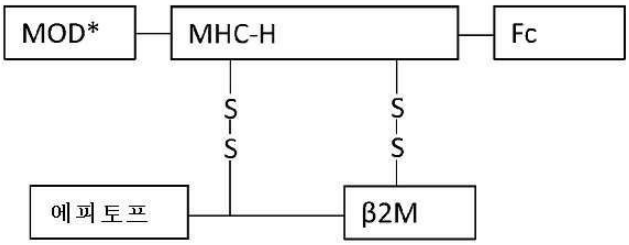
비환원 (NR) 및 환원 (R)
쿠마씨-염색된 SDS-PAGE
2.0 μg/레인

도면17ab

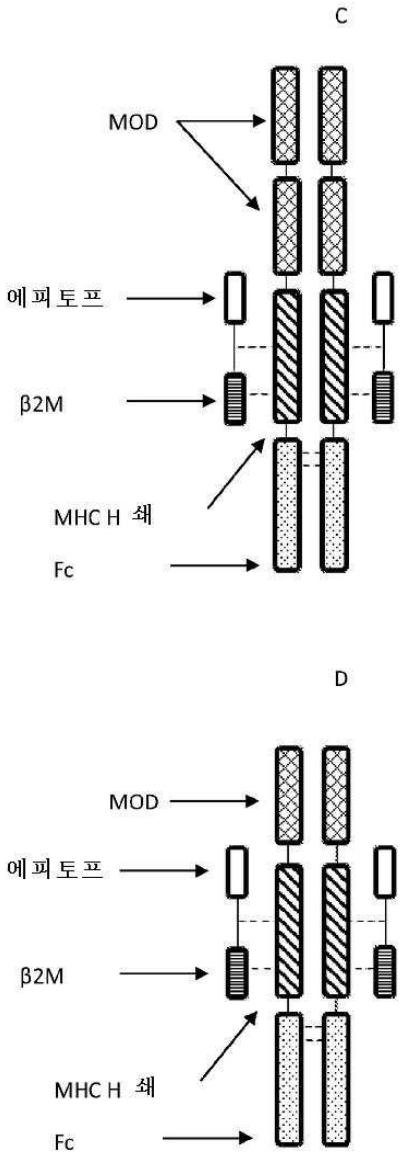
A



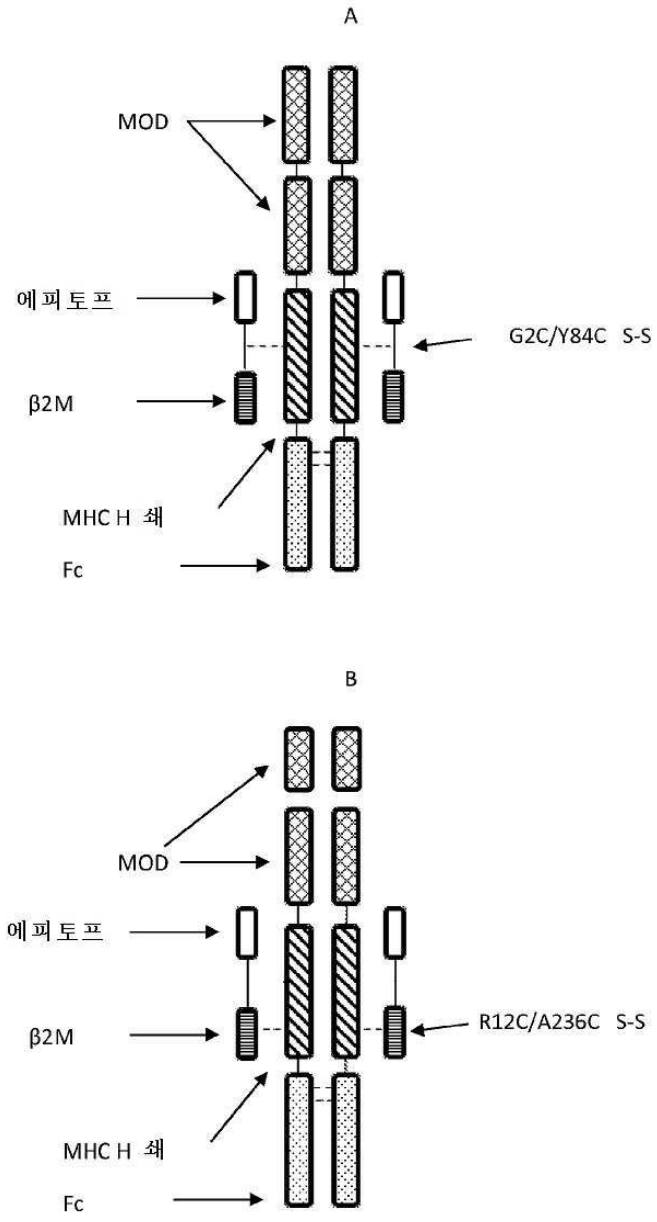
B



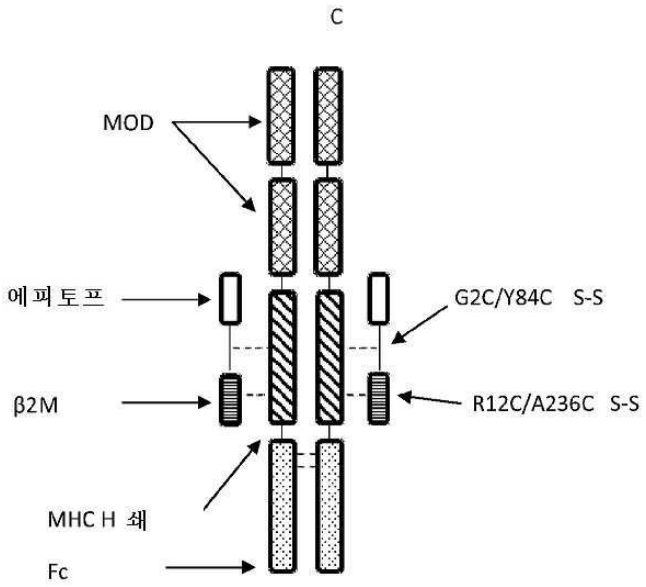
도면17cd



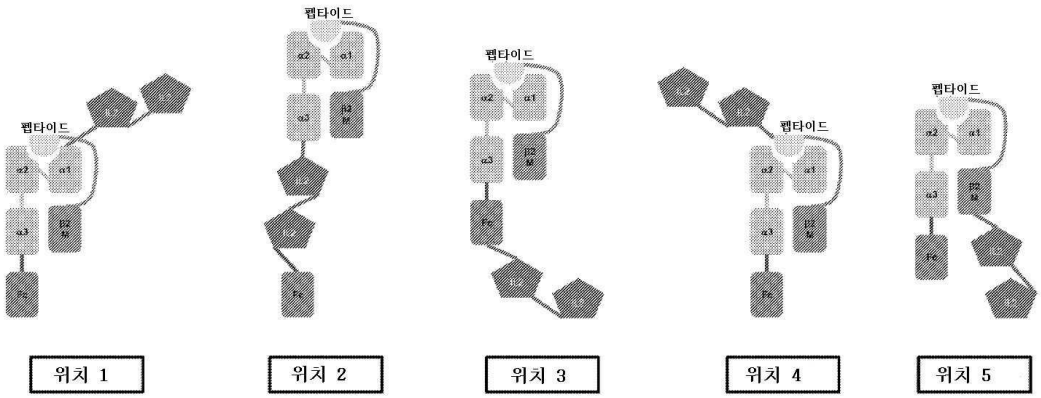
도면18ab


A
MOD
에피토프
G2C/Y84C S-S
β2M
MHC H 쇄
Fc
B
MOD
에피토프
β2M
R12C/A236C S-S
MHC H 쇄
Fc

도면18c


C
MOD
에피토프
G2C/Y84C S-S
β2M
R12C/A236C S-S
MHC H 쇄
Fc

도면19


퀩타이드
위치 1
위치 2
위치 3
위치 4
위치 5

도면20a

3592

APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKAT
ELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM
CEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSS**
STKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKH
LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYA
DETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGSHSMRYFS
TSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEE
TGKVKAHSQTDRENLRIALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQY
AYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVDGL
RRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGE
DQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE
***AAAGG*DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS**
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

IL-2 (H16A; F42A) – 볼드체
$(G4S)_4$ – 밑줄
HLA-A*24:02 (Y84C; A236C) – 이중 밑줄
AAAGG 링커–볼드체 및 이탤릭체
hIgG1 Fc (L234A; L235A) – 볼드체 및 밑줄

도면20b

3425

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQE
GPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGR
FLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLP
KPLTLRWE*AAAGG***DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT**
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGS**APT**
SSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELK
HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY
ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTK**
KTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQC
LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET
ATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

HLA-A*24:02 (Y84C; A236C) – 이중 밑줄
AAAGG 링커-볼드체 및 이탤릭체
hIgG1 Fc (L234A; L235A) – 볼드체 및 밑줄
$(G4S)_3$ 및 $(G4S)_4$ – 밑줄
IL-2 (H16A; F42A) – 볼드체

도면20c

3196

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQE
GPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGR
FLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLP
KPLTLRWE*AAAGG***DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT**
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

HLA-A*24:02 (Y84C; A236C) – 이중 밑줄
AAAGG 링커-볼드체 및 이탤릭체
hIgG1 Fc (L234A; L235A) – 볼드체 및 밑줄

도면20d

2764

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQE
GPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRAYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGR
FLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLP
KPLTLRWE***AAAGG*****DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT**
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HLA-A*24:02 (Y84A; A236C) – 이중 밑줄
AAAGG 링커-볼드체 및 이탤릭체
hIgG1 Fc (L234A; L235A) – 볼드체 및 밑줄

도면20e

3593

APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKAT
ELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM
CEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSS**
STKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKH
LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYA
DETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**GSHSMRYFS**
TSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEE
TGKVKAHSQTDRENLRIALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQY
AYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVDGL
RRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGE
DQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE
AAAGG**DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS**
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

IL-2 (H16A; F42A) – 볼드체
$(G4S)_4$ – 밑줄
HLA-A*24:02 (Y84C; A236) – 이중 밑줄
AAAGG 링커-볼드체 및 이탤릭체
hIgG1 Fc (L234A; L235A) – 볼드체 및 밑줄

도면20f

3426

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQE
GPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGR
FLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLP
KPLTLRWE***AAAGG***DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSAPT
SSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELK
HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY
ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTK
KTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQC
LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET
ATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

HLA-A*24:02 (Y84C; A236) – 이중 밑줄
AAAGG 링커–볼드체 및 이탤릭체
hIgG1 Fc (L234A; L235A) – 볼드체 및 밑줄
$(G4S)_3$ 및 $(G4S)_4$ – 밑줄
IL-2 (H16A; F42A) – 볼드체

도면20g

3197

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQE
GPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGR
FLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLP
KPLTLRWE***AAAGG***DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

HLA-A*24:02 (Y84C; A236) – 이중 밑줄
AAAGG 링커–볼드체 및 이탤릭체
hIgG1 Fc (L234A; L235A) – 볼드체 및 밑줄

도면20h

3188

CYTWNQMNLGCGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFH*
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
KIVKWDRDM

에피토프 : CYTWNQMNL – WT1 (235-243; M236Y)
$(GCGGS)(G4S)_2$ – 밑줄
β2M (R12C) – 이탤릭체

도면20i

3604

CYTWNQMNLGCGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFH*
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
*KIVKWDRDM*GGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGIN**
NYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH
LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTG
GGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKN**
PKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR
DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

에피토프: CYTWNQMNL – WT1 (235-243; M236Y)
$(GCGGS)(G4S)_2$, $(G4S)_3$ 및 $(G4S)_4$ – 밑줄
β2M (R12C) – 이탤릭체
IL-2 (H16A; F42A) – 볼드체

도면20j

3603

CYTWNQMNLGGGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFH*
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
*KIVKWDRDM*GGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGIN**
NYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH
LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTG
GGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKN**
PKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR
DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

에피토프 : CYTWNQMNL – WT1 (235-243; M236Y)
$(G4S)_3$ 및 $(G4S)_4$ – 밑줄
β2M (R12C) – 이탤릭체
IL-2 (H16A; F42A) – 볼드체

도면20k

3192

CYTWNQMNLGCGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFH*
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
KIVKWDRDM

에피토프 : CYTWNQMNL – WT1 (235-243; M236Y)
$(GCGGS)(G4S)_2$ – 밑줄
β2M (R12) – 이탤릭체

도면201

3605

CYTWNQMNLGCGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFH*
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
*KIVKWDRDM*GGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGIN**
NYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH
LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
GGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYK**
NPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRP
RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

에피토프 : CYTWNQMNL – WT1 (235-243; M236Y)
$(GCGGS)(G4S)_2$, $(G4S)_3$, 및 $(G4S)_4$ – 밑줄
β2M (R12) – 이탤릭체
IL-2 (H16A; F42A) – 볼드체

도면20m

3529

NYMNLGATLGCGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFH*
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
KIVKWDRDM

에피토프 : NYMNLGATL – WT1 (239-247; Q240Y)
$(GCGGS)(G4S)_2$ – 밑줄
β2M (R12C) – 이탤릭체

도면20n

3709

NYMNLGATLGCGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFH
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
KIVKWDRDMGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGIN**
NYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH
LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTG
GGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKN**
PKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR
DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

에피토프 : NYMNLGATL – WT1 (239-247; Q240Y)
$(GCGGS)(G4S)_2$, $(G4S)_3$ 및 $(G4S)_4$ – 밑줄
β2M (R12C) – 이탤릭체
IL-2 (H16A; F42A) – 볼드체

도면20o

3528

NYMNLGATLGGGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFH
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
KIVKWDRDM

에피토프 : NYMNLGATL – WT1 (239-247; Q240Y)
$(G4S)_3$ – 밑줄
β2M (R12C) – 이탤릭체

도면20p

3708

NYMNLGATLGGGGSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFH
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
KIVKWDRDMGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGIN**
NYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH
LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTG
GGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPK
LTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN
VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

에피토프 : NYMNLGATL (서열번호 //) – WT1 (239-247; Q240Y)
$(G4S)_3$ 및 $(G4S)_4$ – 밑줄
β2M (R12C) – 이탤릭체
IL-2 (H16A; F42A) – 볼드체

도면20q

3530

NYMNLGATLGCGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFH*
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
KIVKWDRDM

에피토프 : NYMNLGATL – WT1 (239-247; Q240Y)
$(GCGGS)(G4S)_2$ – 밑줄
β2M (R12) – 이탤릭체

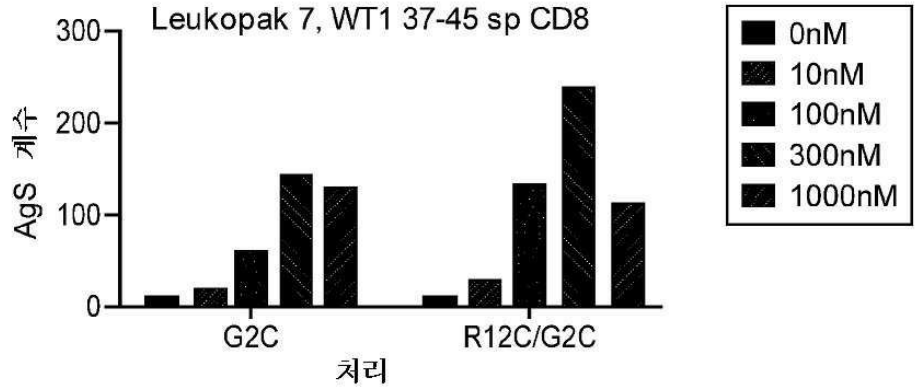
도면20r

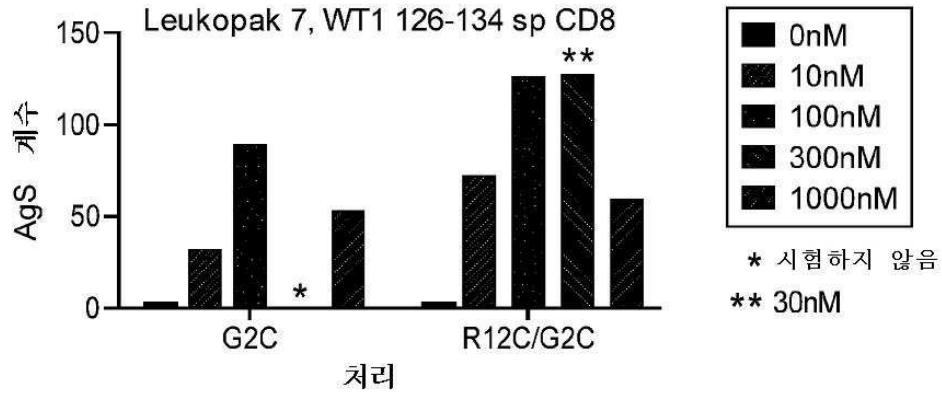
3710

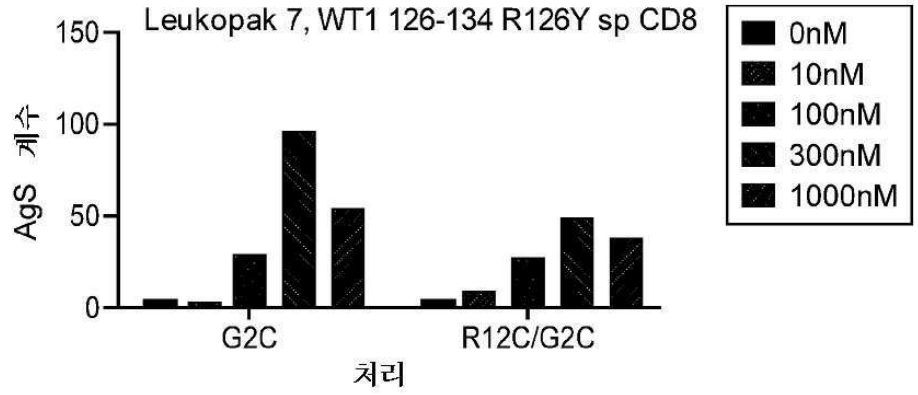
NYMNLGATLGCGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFH*
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
*KIVKWDRDM*GGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGIN**
NYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH
LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTG
GGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKN**
PKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR
DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

에피토프 : NYMNLGATL – WT1 (239-247; Q240Y)
$(GCGGS)(G4S)_2$, $(G4S)_3$ 및 $(G4S)_4$ – 밑줄
β2M (R12) –이탤릭체
IL-2 (H16A; F42A) – 볼드체

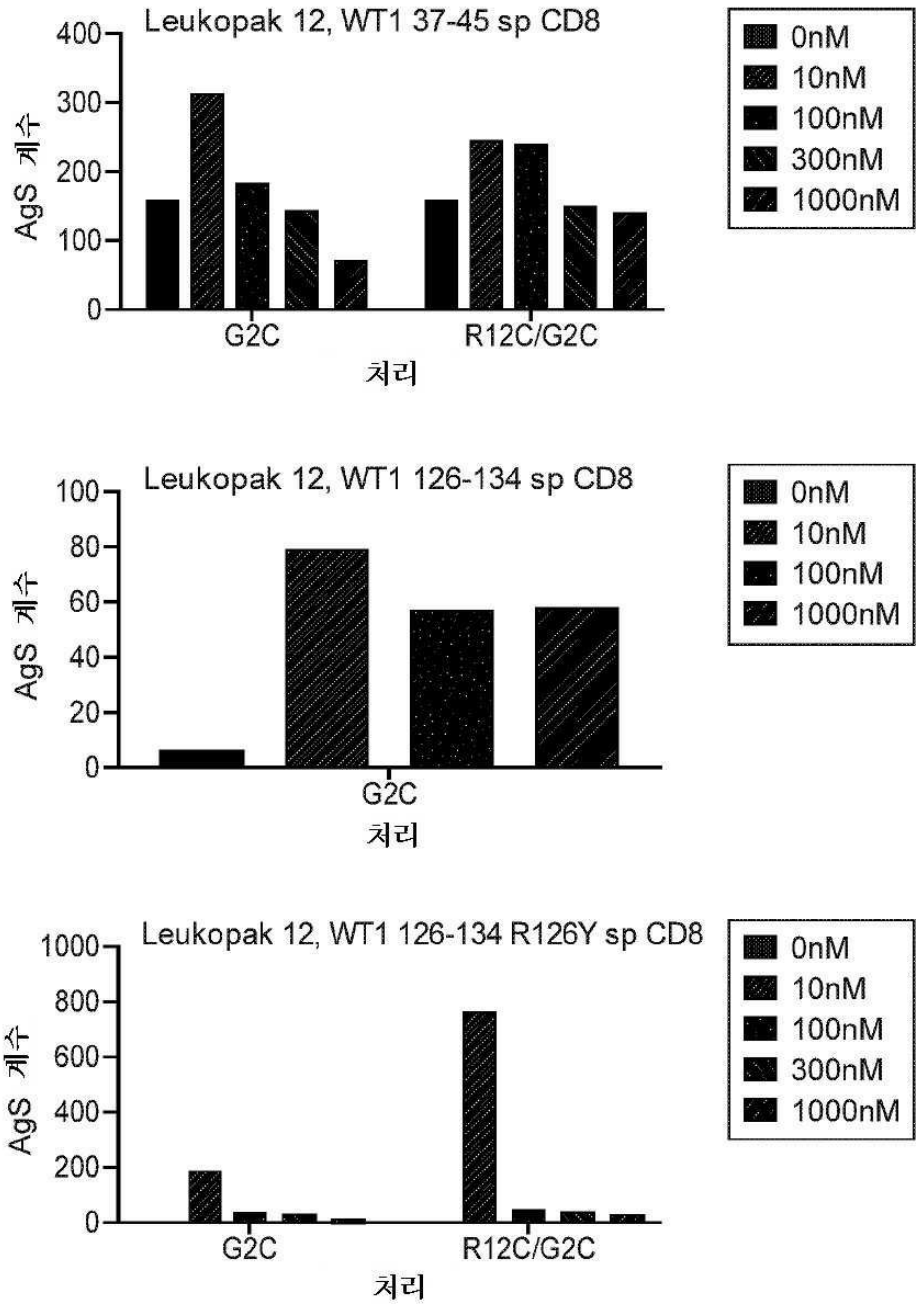
도면21a


Leukopak 7, WT1 37-45 sp CD8
AgS 계수
300
200
100
0
G2C
R12C/G2C
처리
0nM
10nM
100nM
300nM
1000nM

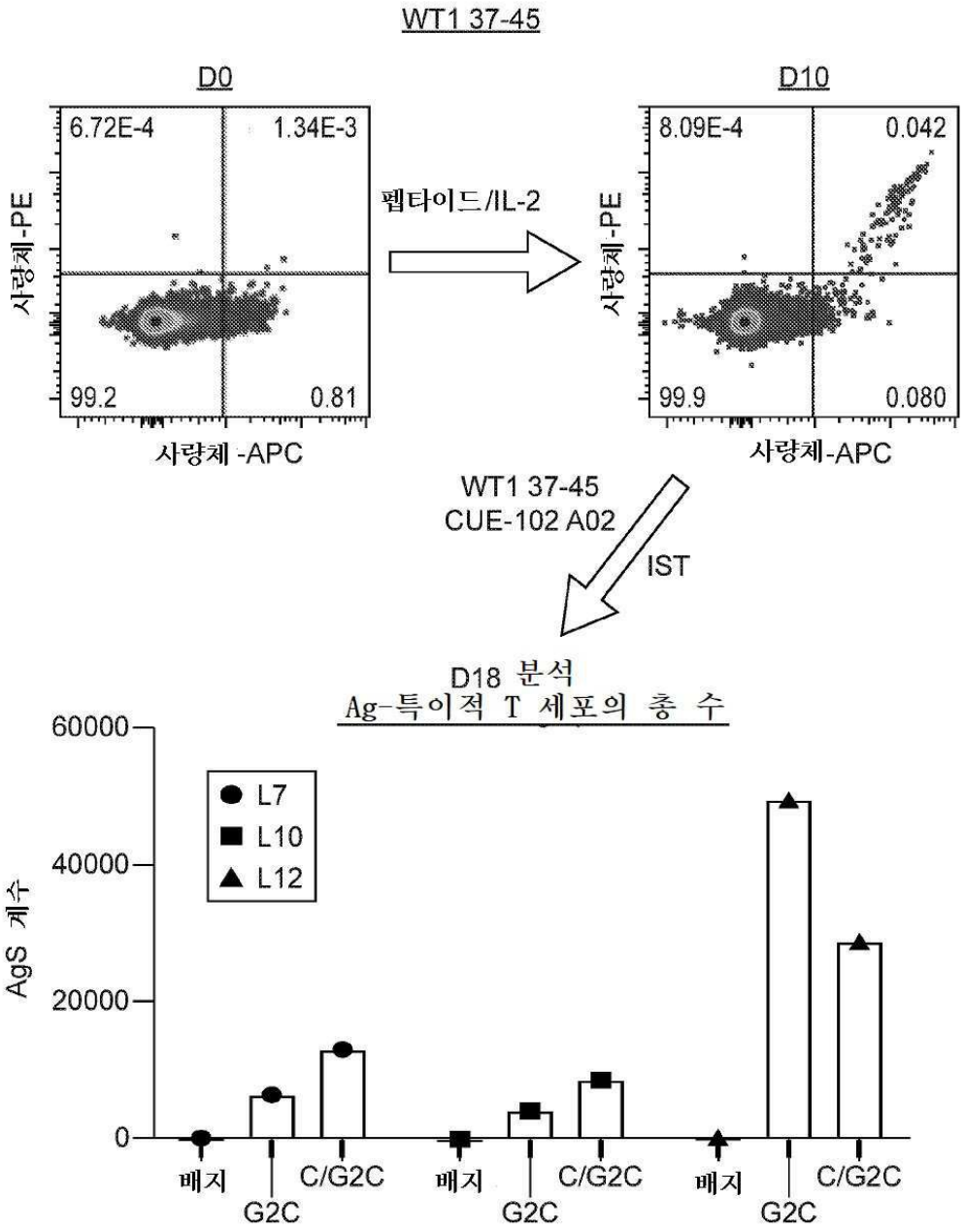

Leukopak 7, WT1 126-134 sp CD8
AgS 계수
150
100
50
0
*
**
G2C
R12C/G2C
처리
0nM
10nM
100nM
300nM
1000nM
* 시험하지 않음
** 30nM


Leukopak 7, WT1 126-134 R126Y sp CD8
AgS 계수
150
100
50
0
G2C
R12C/G2C
처리
0nM
10nM
100nM
300nM
1000nM

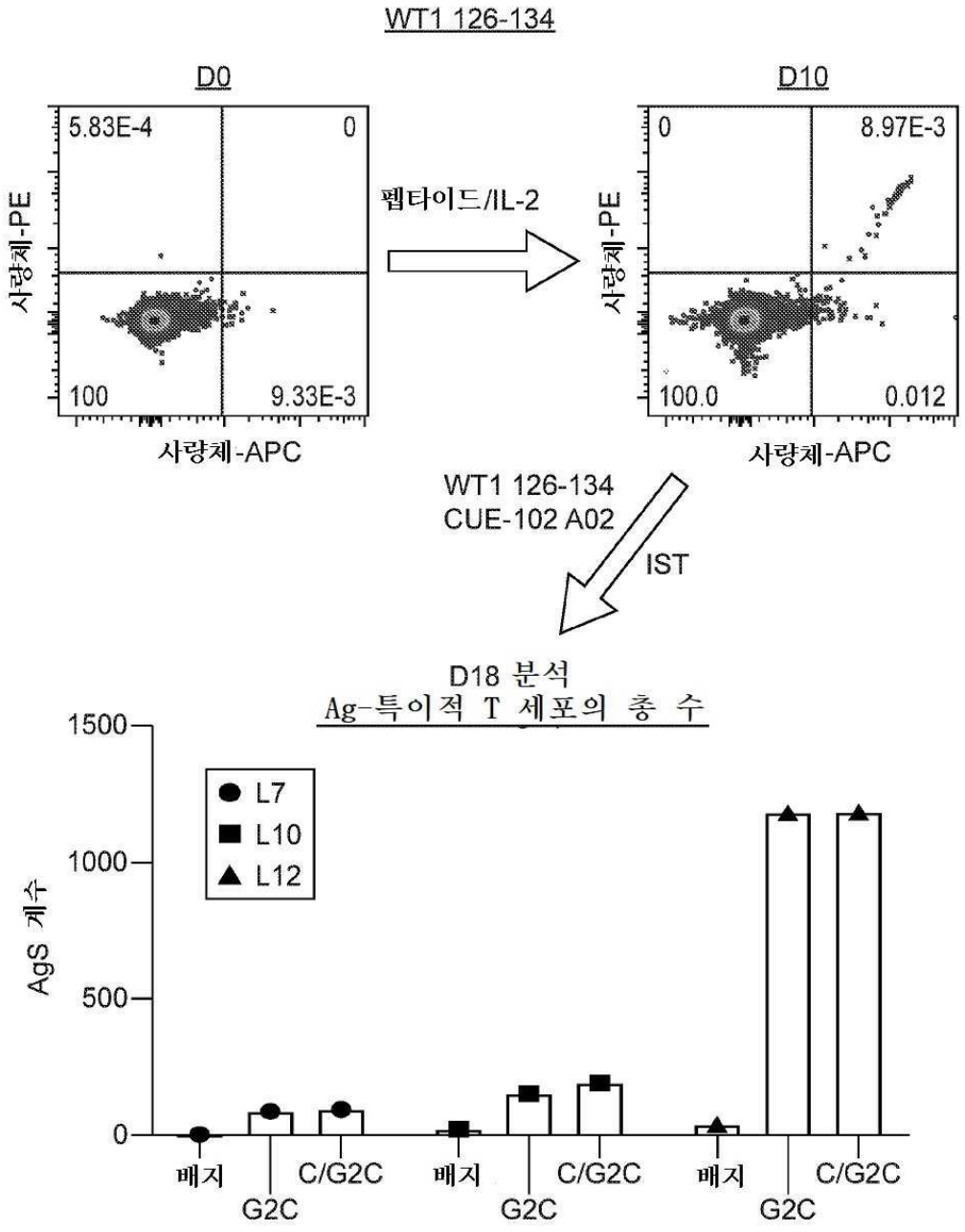
도면21b


Leukopak 12, WT1 37-45 sp CD8
AgS 계수
400
300
200
100
0
G2C
R12C/G2C
처리
0nM
10nM
100nM
300nM
1000nM
Leukopak 12, WT1 126-134 sp CD8
AgS 계수
100
80
60
40
20
0
G2C
처리
0nM
10nM
100nM
1000nM
Leukopak 12, WT1 126-134 R126Y sp CD8
AgS 계수
1000
800
600
400
200
0
G2C
R12C/G2C
처리
0nM
10nM
100nM
300nM
1000nM

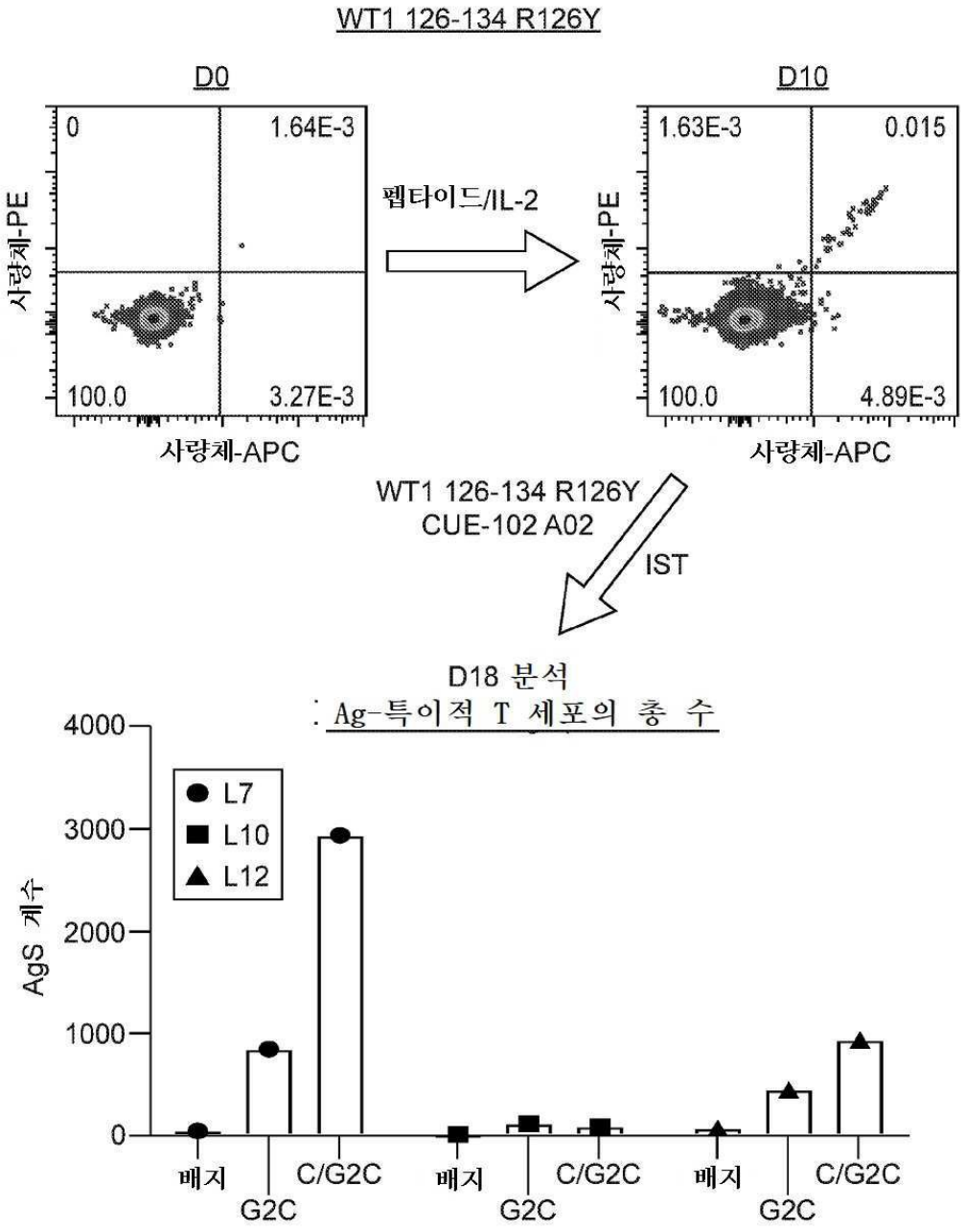
도면22a


WT1 37-45
D0
D10
6.72E-4
1.34E-3
99.2
0.81
8.09E-4
0.042
99.9
0.080
사량체-PE
사량체 -APC
펩타이드/IL-2
WT1 37-45
CUE-102 A02
IST
D18 분석
Ag-특이적 T 세포의 총 수
60000
40000
20000
0
AgS 계수
L7
L10
L12
배지
G2C
C/G2C

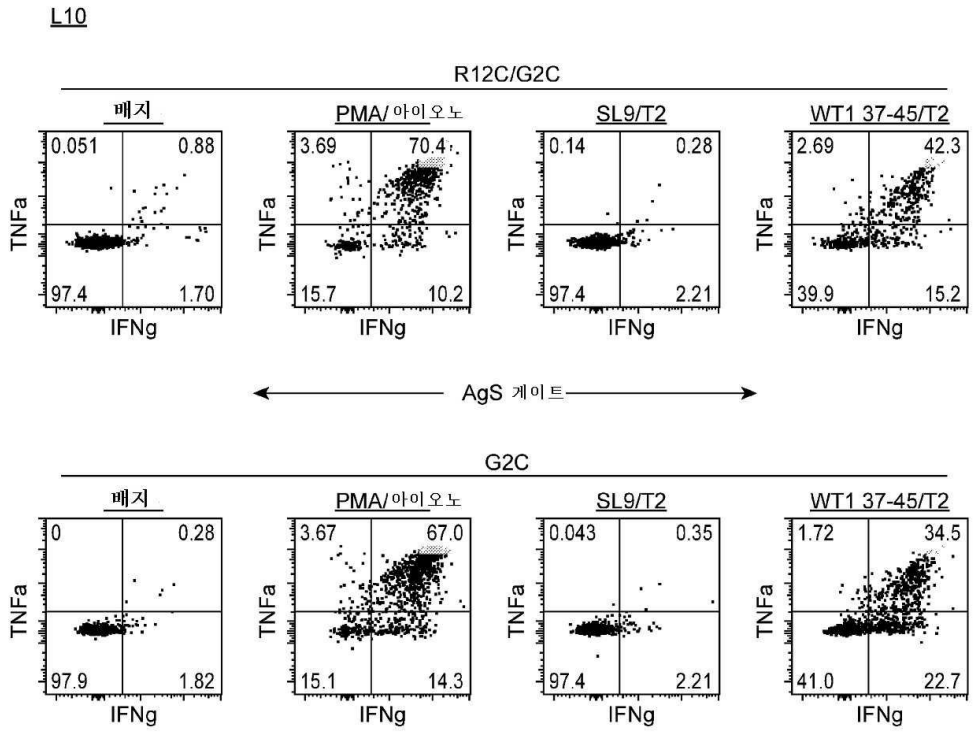
도면22b


WT1 126-134
D0
D10
5.83E-4
0
100
9.33E-3
0
8.97E-3
100.0
0.012
사량체-PE
사량체-APC
펩타이드/IL-2
WT1 126-134
CUE-102 A02
IST
D18 분석
Ag-특이적 T 세포의 총 수
L7
L10
L12
AgS 계수
1500
1000
500
0
배지
G2C
C/G2C

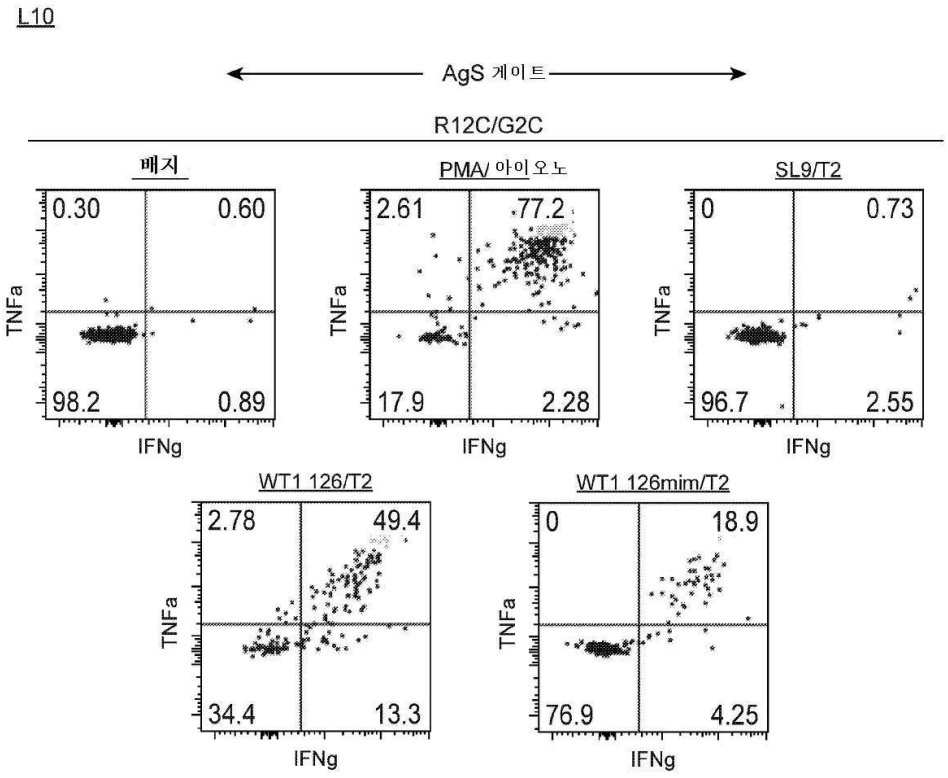
도면22c


WT1 126-134 R126Y
D0
D10
0
1.64E-3
100.0
3.27E-3
1.63E-3
0.015
100.0
4.89E-3
사량체-PE
사량체-APC
펩타이드/IL-2
WT1 126-134 R126Y
CUE-102 A02
IST
D18 분석
: Ag-특이적 T 세포의 총 수
L7
L10
L12
AgS 계수
4000
3000
2000
1000
0
배지
G2C
C/G2C

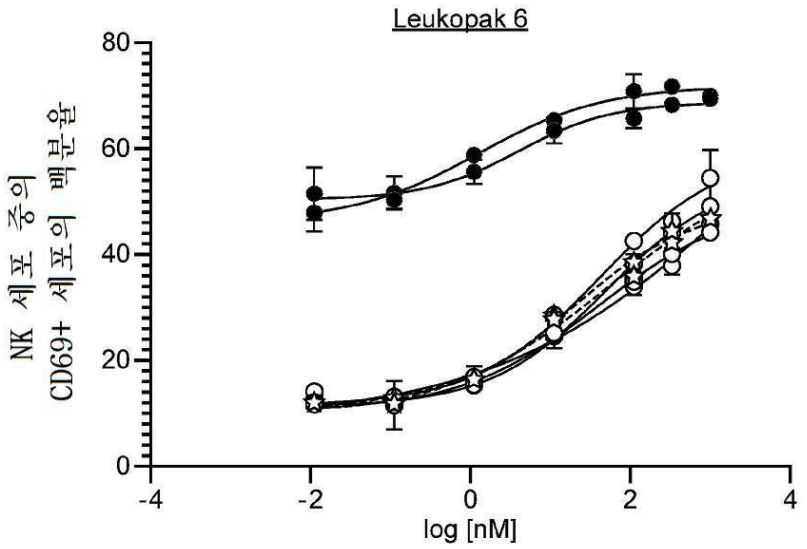
도면23


L10
R12C/G2C
배지
PMA/아이오노
SL9/T2
WT1 37-45/T2
0.051
0.88
97.4
1.70
3.69
70.4
15.7
10.2
0.14
0.28
97.4
2.21
2.69
42.3
39.9
15.2
TNFa
IFNg
AgS 게이트
G2C
배지
PMA/아이오노
SL9/T2
WT1 37-45/T2
0
0.28
97.9
1.82
3.67
67.0
15.1
14.3
0.043
0.35
97.4
2.21
1.72
34.5
41.0
22.7

도면24

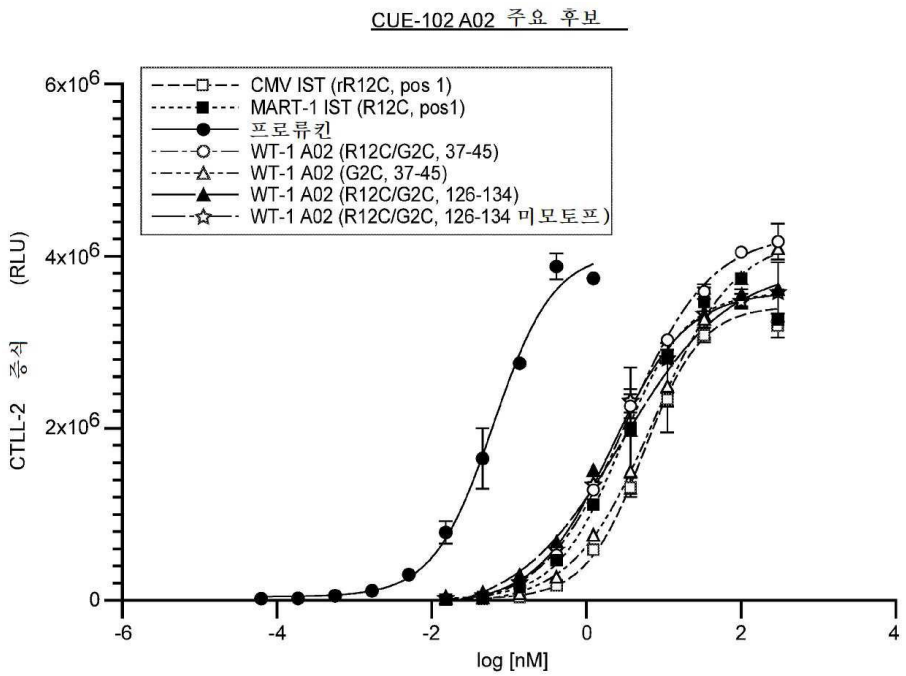

L10
AgS 게이트
R12C/G2C
배지
PMA/아이오노
SL9/T2
0.30
0.60
98.2
0.89
2.61
77.2
17.9
2.28
0
0.73
96.7
2.55
WT1 126/T2
WT1 126mim/T2
2.78
49.4
34.4
13.3
0
18.9
76.9
4.25
TNFa
IFNg

도면25



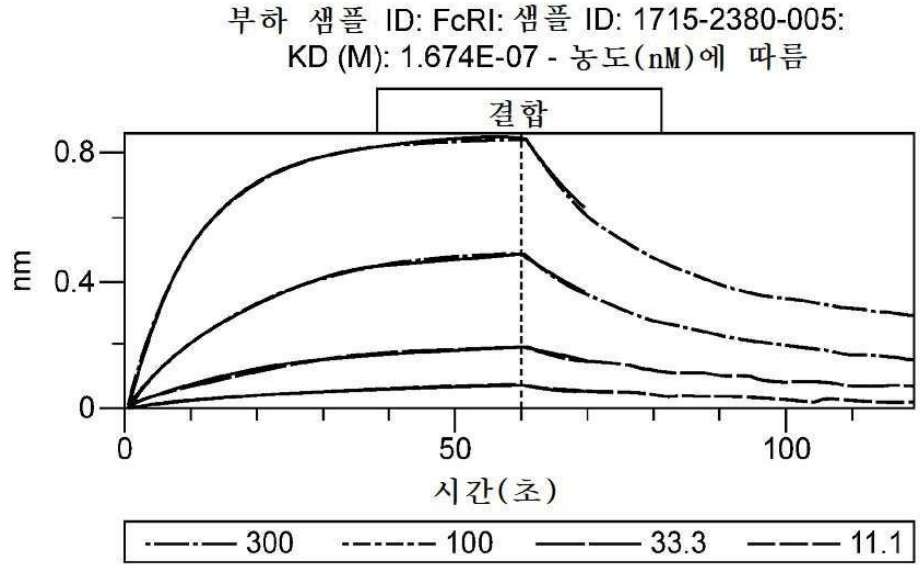
특이성	IST #	변형 위치	프레임워크	프리즘 색 설명
CMV	IST-1380-839-016	1	R12C	☆
MART-1	IST-1380-1571-011	1	R12C	☆
WT-1 A02 작제물	IST-1715-2380-005	37-45	R12C/G2C	○
	IST-2045-2762-004	37-45	G2C	○
	IST-1715-2381-003	126-134	R12C/G2C	○
	IST-1715-3625-004	126-134 R126Y	R12C/G2C	○
프로류킨				●
rhIL-2				●

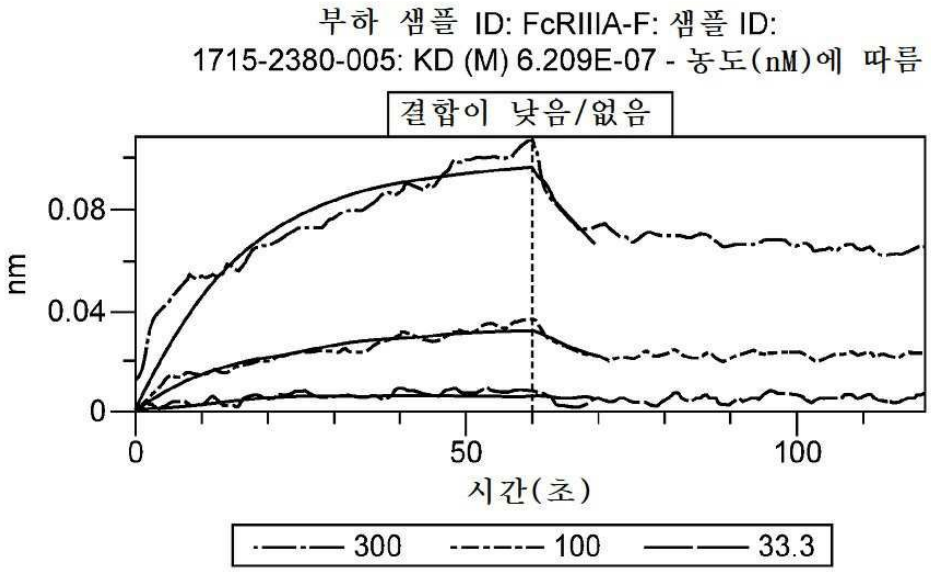
도면26


CUE-102 A02 주요 후보
CMV IST (rR12C, pos 1)
MART-1 IST (R12C, pos1)
프로류킨
WT-1 A02 (R12C/G2C, 37-45)
WT-1 A02 (G2C, 37-45)
WT-1 A02 (R12C/G2C, 126-134)
WT-1 A02 (R12C/G2C, 126-134 미모토프)
CTLL-2 증식 (RLU)
6x10^6
4x10^6
2x10^6
0
-6
-4
-2
0
2
4
log [nM]

도면27a

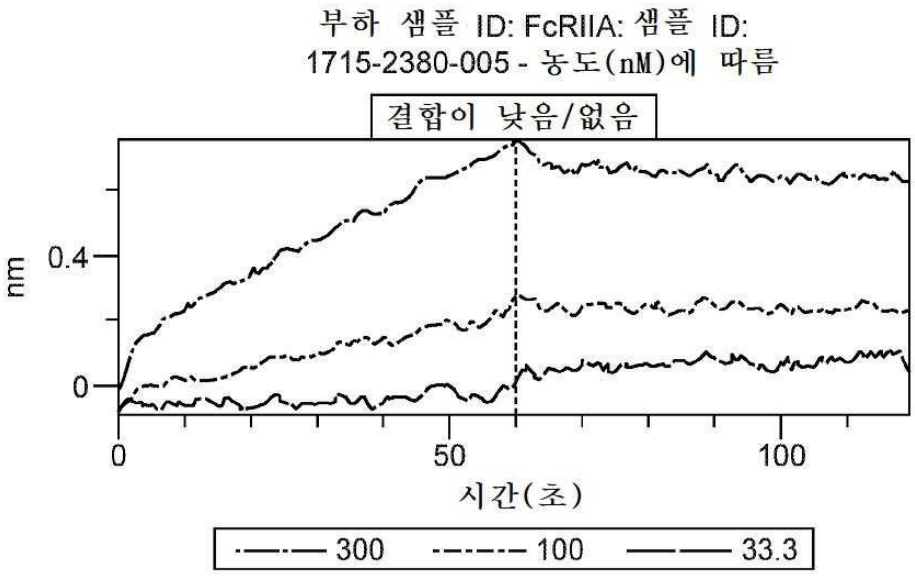
37-45 이중 이황화물

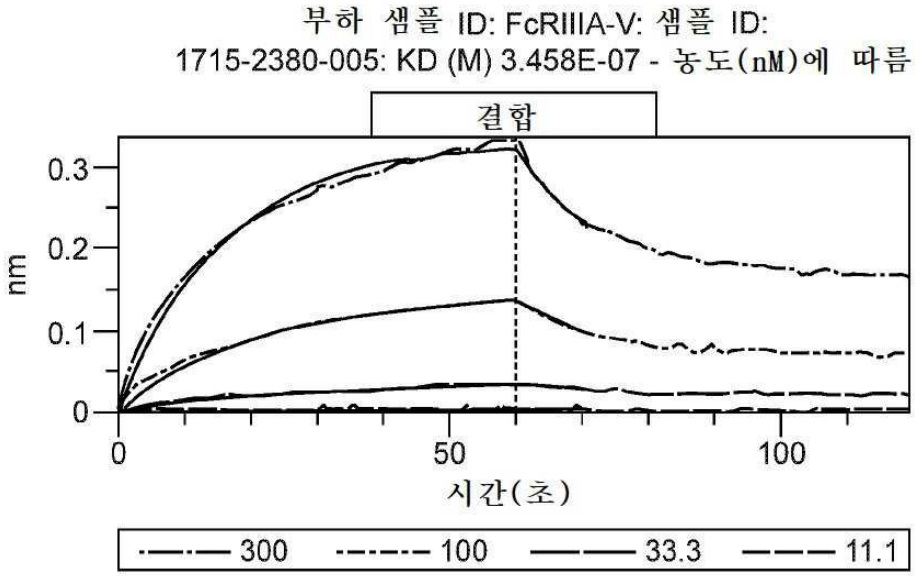




도면27b

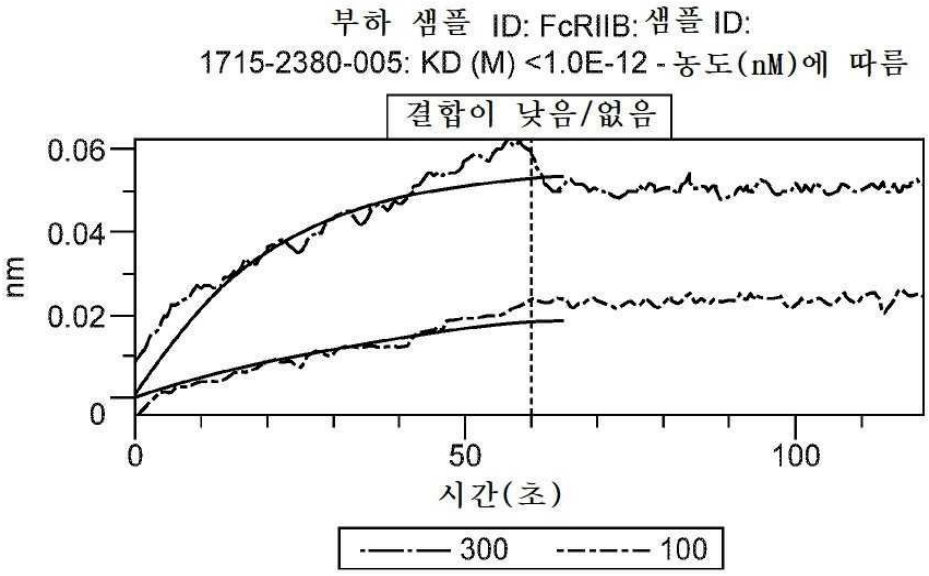
37-45 이중 이황화물

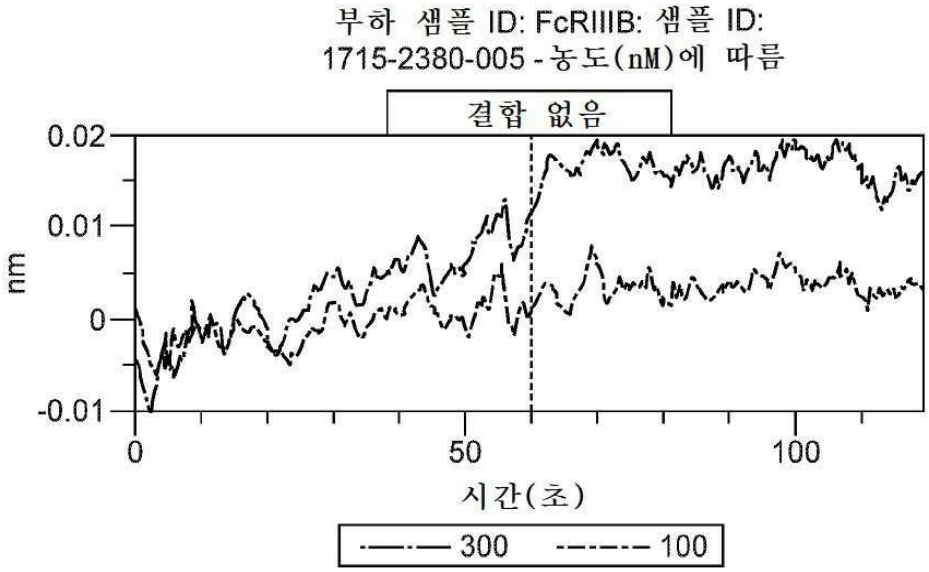




도면27c

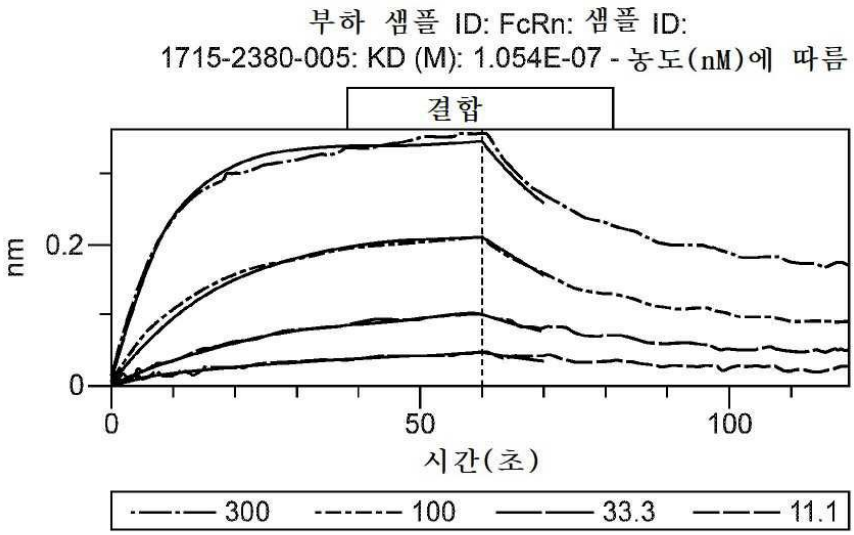
37-45 이중 이황화물





도면27d

37-45 이중 이황화물



부하 샘플 ID	샘플 ID	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)	Full X^2	Full R^2
FcRI	1715-2380-005	1.67E-07	1.92E+05	0.03209	0.0063	0.9997
FcRIIA	1715-2380-005	결합 없음	--	--	--	--
FcRIIB	1715-2380-005	<1.0E-12*	1.61E+05	<1.0E+05	0.0018	0.9608
FcRIIIA-F	1715-2380-005	6.21E-07	6.61E+04	4.11E-02	0.0046	0.9793
FcRIIIA-V	1715-2380-005	3.46E-07	9.83E+04	3.40E-02	0.0089	0.9973
FcRIIIB	1715-2380-005	결합 없음	--	--	--	--
FcRn (pH 6.0)	1715-2380-005	1.05E-07	2.83E+05	2.98E-02	0.0139	0.9963

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Cue Biopharma, Inc.

<120> Multimeric T-Cell Modulatory Polypeptides and Methods of Use Thereof

<130> WO/2020/132297

<140> PCT/US2019/067575

<141> 2019-12-19

<150> US 62/782,167

<151> 2018-12-19

<150> US 62/814,684

<151> 2019-03-06

<160> 450

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 245

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn

180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr

195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu

210 215 220

Val Ile Pro Gly Asn Ile Leu Asn Val Ser Ile Lys Ile Cys Leu Thr

225 230 235 240

Leu Ser Pro Ser Thr

245

<210> 2

<211> 219

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

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

1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu

20 25 30

Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln

35 40 45

Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg

50 55 60

Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala

65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr

165 170 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr

180 185 190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile

195 200 205

Pro Gly Asn Ile Leu Asn Val Ser Ile Lys Ile

210 215

<210> 3

<211> 268

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr

1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe

20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr

35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn

85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala

100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg

115 120 125

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

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

245 250 255
Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260 265

<210> 4
<211> 208
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 4
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45
Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60
Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110

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

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 5

<211> 220

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser

35 40 45

Arg Glu Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Thr Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr
85 90 95
Phe Tyr Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys
100 105 110
Lys Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser
115 120 125
Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
130 135 140

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

Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
210 215 220

<210> 6
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 6

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

Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn

85 90 95

Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr

100 105 110

Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

115 120

<210> 7

<211> 101

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val

1 5 10 15

Thr Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys

20 25 30

Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser

35 40 45

Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg

50 55 60

Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Tyr Arg Ser

100

<210> 8

<211> 224

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

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

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

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 9

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 10

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro
1 5 10 15

Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val
20 25 30

Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe
35 40 45

Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser
50 55 60

Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp
65 70 75 80

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
85 90 95

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

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

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
225 230 235 240
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
245 250

<210> 11
<211> 174
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 11
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60
Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 12
<211> 175
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 12
Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
1 5 10 15
Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
20 25 30

Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
35 40 45
Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val
50 55 60
Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu

100 105 110

Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser

115 120 125

Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg

130 135 140

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg

145 150 155 160

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

165 170 175

<210> 13

<211> 167

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu

1 5 10 15

Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu

100 105 110

Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser

115 120 125

Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg

130 135 140

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg

145 150 155 160

Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala

165

<210> 14

<211> 255

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Met Gly Asn Ser Cys Tyr Asn Ile Val Ala Thr Leu Leu Leu Val Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys

35 40 45

Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile

50 55 60

Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser

65 70 75 80

Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly

85 90 95

Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu

100 105 110

Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln

115 120 125

Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys

130 135 140

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

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

245 250 255
<210> 15
<211> 133
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 15
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> 16

<211> 251

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys
1 5 10 15

Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg
20 25 30

Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly
35 40 45

Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser
50 55 60

Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln
65 70 75 80

Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp
85 90 95

Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn
100 105 110

Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr
115 120 125

Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu
130 135 140

Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln
145 150 155 160

Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu

165 170 175

Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys

180 185 190

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

195 200 205

Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln Val Ala Val Ala Gly

210 215 220

Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu Ser Gly Leu Thr Trp

225 230 235 240

Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile

245 250

<210> 17

<211> 524

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Val Asn Gly Thr Ser Gln Phe Thr Cys Phe Tyr Asn Ser Arg Ala Asn

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Val His Ala Trp Pro Asp Arg Arg Arg Trp Asn Gln Thr Cys Glu

35 40 45

Leu Leu Pro Val Ser Gln Ala Ser Trp Ala Cys Asn Leu Ile Leu Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Leu Cys Arg Glu Gly Val Arg Trp Arg Val Met Ala Ile Gln Asp

85 90 95

Phe Lys Pro Phe Glu Asn Leu Arg Leu Met Ala Pro Ile Ser Leu Gln

100 105 110

Val Val His Val Glu Thr His Arg Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile Ser

115 120 125

Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg Thr
130 135 140
Leu Ser Pro Gly His Thr Trp Glu Glu Ala Pro Leu Leu Thr Leu Lys
145 150 155 160

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

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

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

Val Tyr Phe Thr Tyr Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu Gly
355 360 365
Val Ala Gly Ala Pro Thr Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu Gln Pro Leu

370 375 380

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

385 390 395 400

Leu Leu Phe Ser Pro Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro Pro Ser Thr

405 410 415

Ala Pro Gly Gly Ser Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser Leu

420 425 430

Gln Glu Arg Val Pro Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro Pro

435 440 445

Thr Pro Gly Val Pro Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu Leu

450 455 460

Val Leu Arg Glu Ala Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg Glu

465 470 475 480

Gly Val Ser Phe Pro Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe Arg

485 490 495

Ala Leu Asn Ala Arg Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser Leu

500 505 510

Gln Glu Leu Gln Gly Gln Asp Pro Thr His Leu Val

515 520

<210> 18

<211> 347

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly Asn Glu Asp Thr Thr Ala

1 5 10 15

Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp Ser Leu Ser Val Ser Thr

20 25 30

Leu Pro Leu Pro Glu Val Gln Cys Phe Val Phe Asn Val Glu Tyr Met

35 40 45

Asn Cys Thr Trp Asn Ser Ser Ser Glu Pro Gln Pro Thr Asn Leu Thr

50 55 60

Leu His Tyr Trp Tyr Lys Asn Ser Asp Asn Asp Lys Val Gln Lys Cys
65 70 75 80

Ser His Tyr Leu Phe Ser Glu Glu Ile Thr Ser Gly Cys Gln Leu Gln
85 90 95
Lys Lys Glu Ile His Leu Tyr Gln Thr Phe Val Val Gln Leu Gln Asp
100 105 110
Pro Arg Glu Pro Arg Arg Gln Ala Thr Gln Met Leu Lys Leu Gln Asn
115 120 125
Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu Thr Leu His Lys Leu Ser
130 135 140

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

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

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

305 310 315 320

Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His Ser Pro Tyr Trp

325 330 335

Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr

340 345

<210> 19

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser

35 40 45

Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu

50 55 60

Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp

65 70 75 80

Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp

85 90 95

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

100 105 110

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115

<210> 20

<211> 119

<212> PRT

<213> Macaca mulatta

<400> 20

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

His Pro Pro Glu Asn Gly Lys Pro Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser

35 40 45

Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu

50 55 60

Lys Met Gly Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp

65 70 75 80

Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Asn Glu Lys Asp

85 90 95

Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gly Pro Arg Thr

100 105 110

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115

<210> 21

<211> 118

<212> PRT

<213> Bos Taurus

<400> 21

Met Ala Arg Phe Val Ala Leu Val Leu Leu Gly Leu Leu Ser Leu Ser

1 5 10 15

Gly Leu Asp Ala Ile Gln Arg Pro Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg

20 25 30

His Pro Pro Glu Asp Gly Lys Pro Asn Tyr Leu Asn Cys Tyr Val Tyr

35 40 45

Gly Phe His Pro Pro Gln Ile Glu Ile Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu

50 55 60

Lys Ile Lys Ser Glu Gln Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser

65 70 75 80

Phe Tyr Leu Leu Ser His Ala Glu Phe Thr Pro Asn Ser Lys Asp Gln

85 90 95

Tyr Ser Cys Arg Val Lys His Val Thr Leu Glu Gln Pro Arg Ile Val
100 105 110

Lys Trp Asp Arg Asp Leu
115

<210> 22
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 22

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

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

Val Tyr Trp Asp Arg Asp Met
115

<210> 23
<211> 365
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 23

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

Leu Ala Leu Thr Gln Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe
20 25 30
Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala
35 40 45

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

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

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

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu
245 250 255
Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val

260 265 270

Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu

275 280 285

Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Leu Ser Ser Gln Pro

290 295 300

Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ala

305 310 315 320

Val Ile Thr Gly Ala Val Val Ala Ala Val Met Trp Arg Arg Lys Ser

325 330 335

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

340 345 350

Ala Gln Gly Ser Asp Val Ser Leu Thr Ala Cys Lys Val

355 360 365

<210> 24

<211> 365

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

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

1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Gln Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly

65 70 75 80

Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr Arg Asn Val Lys Ala Gln Ser Gln

85 90 95

Thr Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser

100 105 110

Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly

115 120 125

Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly

130 135 140

Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala

145 150 155 160

Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Ala

165 170 175

Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Arg Cys Val Glu Trp Leu

180 185 190

Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro

195 200 205

Pro Lys Thr His Met Thr His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr

210 215 220

Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr

225 230 235 240

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu

245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val

260 265 270

Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu

275 280 285

Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Leu Ser Ser Gln Pro

290 295 300

Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ala

305 310 315 320

Val Ile Thr Gly Ala Val Val Ala Ala Val Met Trp Arg Arg Lys Ser

325 330 335

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

340 345 350

Ala Gln Gly Ser Asp Val Ser Leu Thr Ala Cys Lys Val

355 360 365

<210> 25

<211> 365

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

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

1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Gln Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly

65 70 75 80

Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln

85 90 95

Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser

100 105 110

Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly

115 120 125

Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly

130 135 140

Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala

145 150 155 160

Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val

165 170 175

Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu

180 185 190

Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro

195 200 205

Pro Lys Thr His Met Thr His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr

210 215 220

Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr

225 230 235 240

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu

245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val

260 265 270

Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu

275 280 285

Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Pro Ser Ser Gln Pro

290 295 300

Thr Val Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ala

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Ala Gln Gly Ser Asp Val Ser Leu Thr Ala Cys Lys Val

355 360 365

<210> 26

<211> 365

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Met Ala Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Gln Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr Arg Asn Val Lys Ala His Ser Gln
85 90 95
Ile Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser
100 105 110
Glu Ala Gly Ser His Thr Ile Gln Met Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly
115 120 125
Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly Tyr Gln Gln Asp Ala Tyr Asp Gly
130 135 140

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

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

Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu
275 280 285
Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Pro Ser Ser Gln Pro

290 295 300

Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Phe Gly Ala

305 310 315 320

Val Phe Ala Gly Ala Val Val Ala Ala Val Arg Trp Arg Arg Lys Ser

325 330 335

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

340 345 350

Ala Gln Gly Ser Asp Met Ser Leu Thr Ala Cys Lys Val

355 360 365

<210> 27

<211> 362

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Met Leu Val Met Ala Pro Arg Thr Val Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala

1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Glu Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe

20 25 30

Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser

35 40 45

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

50 55 60

Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly

65 70 75 80

Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr Gln Ile Tyr Lys Ala Gln Ala Gln

85 90 95

Thr Asp Arg Glu Ser Leu Arg Asn Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser

100 105 110

Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln Ser Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly

115 120 125

Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly His Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly

130 135 140

Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala
145 150 155 160

Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu
165 170 175

Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu
180 185 190

Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Asp Lys Leu Glu Arg Ala Asp Pro
195 200 205

Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr
210 215 220

Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr
225 230 235 240

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu
245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val
260 265 270

Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu
275 280 285

Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Pro Ser Ser Gln Ser
290 295 300

Thr Val Pro Ile Val Gly Ile Val Ala Gly Leu Ala Val Leu Ala Val
305 310 315 320

Val Val Ile Gly Ala Val Val Ala Ala Val Met Cys Arg Arg Lys Ser
325 330 335

Ser Gly Gly Lys Gly Gly Ser Tyr Ser Gln Ala Ala Cys Ser Asp Ser
340 345 350

Ala Gln Gly Ser Asp Val Ser Leu Thr Ala
355 360

<210> 28

<211> 366

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Met Arg Val Met Ala Pro Arg Ala Leu Leu Leu Leu Leu Ser Gly Gly
1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Glu Thr Trp Ala Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe
20 25 30

Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser
35 40 45

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

Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly
65 70 75 80

Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr Gln Asn Tyr Lys Arg Gln Ala Gln
85 90 95

Ala Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser
100 105 110

Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly
115 120 125

Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly
130 135 140

Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala
145 150 155 160

Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Ala
165 170 175

Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu
180 185 190

Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu Pro
195 200 205

Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Leu Ser Asp His Glu Ala Thr
210 215 220

Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr

225 230 235 240

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu
245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val
260 265 270

Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Met Gln His Glu
275 280 285

Gly Leu Gln Glu Pro Leu Thr Leu Ser Trp Glu Pro Ser Ser Gln Pro
290 295 300

Thr Ile Pro Ile Met Gly Ile Val Ala Gly Leu Ala Val Leu Val Val
305 310 315 320

Leu Ala Val Leu Gly Ala Val Val Thr Ala Met Met Cys Arg Arg Lys
325 330 335

Ser Ser Gly Gly Lys Gly Gly Ser Cys Ser Gln Ala Ala Cys Ser Asn
340 345 350

Ser Ala Gln Gly Ser Asp Glu Ser Leu Ile Thr Cys Lys Ala
355 360 365

<210> 29

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> Misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> X is phenylalanine, tyrosine, serine, or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (44)..(44)

<223> X is lysine or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (62)..(62)

<223> X is glutamine, glycine, glutamic acid, or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (63)..(63)

<223> X is asparagine or glutamic acid

<220><221> Misc_feature

<222

> (65)..(65)

<223> X is arginine or glycine

<220><221> Misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> X is asparagine or lysine

<220><221> Misc_feature

<222> (67)..(67)

<223> X is methionine or valine

<220><221> Misc_feature

<222> (70)..(70)

<223> X is histidine or glutamine

<220><221> Misc_feature

<222> (73)..(73)

<223> X is threonine or isoleucine

<220><221> Misc_feature

<222> (74)..(74)

<223> X is aspartic acid or histidine

<220><221> Misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> X is alanine, valine, or glutamic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> X is asparagine or aspartic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> X is glycine or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (80)..(80)

<223> X is threonine or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> X is leucine or alanine

<220><221> Misc_feature

<222> (82)..(82)

<223> X is arginine or leucine

<220><221> Misc_feature

<222> (83)..(83)

<223

> X is glycine ir arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (90)..(90)

<223> X is alanine or aspartic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (95)..(95)

<223> X is isoleucine, leucine, or valine

<220><221> Misc_feature

<222> (97)..(97)

<223> X is isoleucine, arginine, or methionine

<220><221> Misc_feature

<222> (99)..(99)

<223> X is phenylalanine or tyrosine

<220><221> Misc_feature

<222> (105)..(105)

<223> X is serine or proline

<220><221> Misc_feature

<222> (107)..(107)

<223> X is tryptophan or glycine

<220><221> Misc_feature

<222> (114)..(114)

<223> X is arginine, histidine, or glutamine

<220><221> Misc_feature

<222> (116)..(116)

<223> X is aspartic acid or tyrosine

<220><221> Misc_feature

<222> (127)..(127)

<223> X is asparagine or lysine

<220><221> Misc_feature

<222> (142)..(142)

<223> X is threonine or isoleucine

<220><221> Misc_feature

<222> (144)..(144)

<223> X is lysine or glutamine

<220><221> Misc_feature

<222> (145)..(145)

<223> X is arginine or histidine

<220><221> Misc_feature

<222> (149)..(149)

<223> X is alanine or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (150)..(150)

<223> X is alanine or valine

<220><221> Misc_feature

<222> (151)..(151)

<223> X is histidine or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (156)..(156)

<223> X is arginine, leucine, glutamine, or tryptophan

<220><221> Misc_feature

<222> (158)..(158)

<223> X is valine or alanine

<220><221> Misc_feature

<222> (161)..(161)

<223> X is aspartic acid or glutamic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (163)..(163)

<223> X is arginine or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (166)..(166)

<223> X is aspartic acid or glutamic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (167)..(167)

<223> X is tryptophan or glycine

<220><221> Misc_feature

<222> (184)..(184)

<223> X is proline or alanine

<220><221> Misc_feature

<222> (193)..(193)

<223> X is proline or alanine

<220><221> Misc_feature

<222> (194)..(194)

<223> X is valine or isoleucine

<220><221> Misc_feature

<222> (207)..(207)

<223> X is serine or glycine

<220><221> Misc_feature

<222> (246)..(246)

<223> X is alanine or serine

<220><221> Misc_feature

<222> (253)..(253)

<223> X is glutamine or glutamic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (276)..(276)

<223> X is proline or leucine

<400> 29

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Xaa Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Xaa Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Xaa Xaa Thr
50 55 60

Xaa Xaa Xaa Lys Ala Xaa Ser Gln Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Leu Xaa Xaa
65 70 75 80

Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Xaa Gly Ser His Thr Xaa Gln
85 90 95

Xaa Met Xaa Gly Cys Asp Val Gly Xaa Asp Xaa Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Xaa Gln Xaa Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Xaa Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Xaa Thr Xaa
130 135 140

Xaa Lys Trp Glu Xaa Xaa Xaa Glu Ala Glu Gln Xaa Arg Xaa Tyr Leu
145 150 155 160

Xaa Gly Xaa Cys Val Xaa Xaa Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Xaa Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Xaa Xaa Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Xaa Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Xaa Val Val Val Pro Ser Gly Xaa Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Xaa
275

<210> 30

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> Misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> X is histidinem tyrosine, or aspartic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> X is alanien or serine

<220><221> Misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> X is methionine or valine

<220><221> Misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> X is alanine, serine, or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> X is glutamie or leucine

<220><221> Misc_feature

<222> (41)..(41)

<223> X is alanine or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (45)..(45)

<223> X is glutamic acid, methionine, lysine, or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (46)..(46)

<223> X is alanine or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (63)..(63)

<223> X is glutamic acid or asparagine

<220><221> Misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> X is isoleucine or lysine

<220><221> Misc_feature

<222> (67)..(67)

<223> X is tyrosine, phenylalanie, serine, or cystine

<220><221> Misc_feature

<222> (70)..(70)

<223> X is asparagine or glutamine

<220><221> Misc_feature

<222> (71)..(71)

<223> X is alanine or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (74)..(74)

<223> X is aspartic acid or tyrosine

<220><221> Misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> X is glutamic acid or valine

<220><221> Misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> X is serine or asparagine

<220><221> Misc_feature

<222> (80)..(80)

<223> X is threonine, asparagine, or isoleucine

<220><221> Misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> X is alanine or leucine

<220><221> Misc_feature

<222> (82)..(82)

<223> X is leucine or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (83)..(83)

<223> X is arginine or glycine

<220><221> Misc_feature

<222> (94)..(94)

<223> X is threonine or isoleucine

<220><221> Misc_feature

<222> (95)..(95)

<223> X is leucine or isoleucine

<220><221> Misc_feature

<222>

(97)..(97)

<223> X is arginine or serine

<220><221> Misc_feature

<222> (131)..(131)

<223> X is arginine or serine

<220><221> Misc_feature

<222> (143)..(143)

<223> X is S or T

<220><221> Misc_feature

<222> (147)..(147)

<223> X is L or W

<220><221> misc_feature

<222> (152)..(152)

<223> Xaa is E OR V

<220><221> misc_feature

<222> (156)..(156)

<223> Xaa is R, D, L

<220><221> misc_feature

<222> (158)..(158)

<223> Xaa A or T

<220><221> Misc_feature

<222

> (163)..(163)

<223> X is leucine, glutamic acid, or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (177)..(177)

<223> X is glutamic acid or aspartic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (178)..(178)

<223> X is lysine or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (180)..(180)

<223> X is glutamic acid or glutamine

<220><221> Misc_feature

<222> (194)..(194)

<223> X is isoleucine or valine

<400> 30

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Xaa Thr Xaa Xaa Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Xaa Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Xaa
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Xaa Ser Pro Arg Xaa Xaa Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Xaa Thr
50 55 60

Gln Xaa Xaa Lys Thr Xaa Xaa Thr Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Asn Leu Xaa
65 70 75 80

Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Xaa Xaa Gln
85 90 95

Xaa Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Xaa Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Xaa Gln
130 135 140

Arg Lys Xaa Glu Ala Ala Arg Xaa Ala Glu Gln Xaa Arg Xaa Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Xaa Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Xaa Xaa Leu Xaa Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Xaa Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

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

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 31
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> Misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> X is cysteine or glycine
<220><221> Misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> X is arginine or lysine
<220><221> Misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> X is phenylalanine, tyrosine, serine, or aspartic acid
<220><221> Misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> X is arginine or tryptophan
<220><221> Misc_feature

<222> (21)..(21)
<223> X is histidine or arginine
<220><221> Misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> X is alanine or serine

<220><221> Misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> X is glutamine or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (49)..(49)

<223> X is alanine or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> X is asparagine, or lysine

<220><221> Misc_feature

<222> (73)..(73)

<223> X is threonine or alanine

<220><221> Misc_feature

<222> (77)..(77)

<223

> X is serine or asparagine

<220><221> Misc_feature

<222> (80)..(80)

<223> X is asparagine or lysine

<220><221> Misc_feature

<222> (90)..(90)

<223> X is alanine or aspartic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (91)..(91)

<223> X is glycine or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (94)..(94)

<223> X is threonine or isoleucine

<220><221> Misc_feature

<222> (95)..(95)

<223> X is leucine or isoleucine

<220><221> Misc_feature

<222> (97)..(97)

<223> X is tryptophan or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (99)..(99)

<223> X is cysteine, tyrosine, phenylalanine, or serine

<220><221> Misc_feature

<222> (103)..(103)

<223> X is leucine or valine

<220><221> Misc_feature

<222> (113)..(113)

<223> X is tyrosine or histidine

<220><221> Misc_feature

<222> (114)..(114)

<223> X is aspartic acid or asparagine

<220><221> Misc_feature

<222> (116)..(116)

<223> X is tyrosine, phenylalanine, serine, or leucine

<220><221> Misc_feature

<222> (147)..(147)

<223> X is leucine or tryptophan

<220><221> Misc_feature

<222> (152)..(152)

<223> X is glutamic acid, alanine, or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (156)..(156)

<223> X is arginine, leucine, or tryptophan

<220><221> Misc_feature

<222> (163)..(163)

<223> X is leucine or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (173)..(173)

<223> X is glutamic acid or lysine

<220><221> Misc_feature

<222> (177)..(177)

<223> X is glutamic acid or lysine

<220><221> Misc_feature

<222> (184)..(184)

<223> X is histidine or proline

<220><221> Misc_feature

<222> (194)..(194)

<223> X is arginine or valine

<220><221> Misc_feature

<222> (219)..(219)

<223> X is tryptophan or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (248)..(248)

<223> X is valine or methionine

<220><221> Misc_feature

<222> (253)..(253)

<223> X is glutamic acid or lysine

<220><221> Misc_feature

<222> (261)..(261)

<223> X is methionine or valine

<220><221> Misc_feature

<222> (267)..(267)

<223> X is proline or glutamine

<220><221> Misc_feature

<222> (273)..(273)

<223> X is arginine or serine

<220><221> Misc_feature

<222> (275)..(275)

<223> X is proline or glycine

<400> 31

Xaa Ser His Ser Met Xaa Tyr Phe Xaa Thr Ala Val Ser Xaa Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Xaa Phe Ile Xaa Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Xaa Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg

35 40 45

Xaa Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr

50 55 60

Gln Xaa Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Xaa Asp Arg Val Xaa Leu Arg Xaa

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Xaa Xaa Ser His Xaa Xaa Gln

85 90 95

Xaa Met Xaa Gly Cys Asp Xaa Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

Xaa Xaa Gln Xaa Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

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

130 135 140

Arg Lys Xaa Glu Ala Ala Arg Xaa Ala Glu Gln Xaa Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Xaa Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Xaa Asn Gly Lys

165 170 175

Xaa Thr Leu Gln Arg Ala Glu Xaa Pro Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Xaa Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Xaa Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Xaa Val Pro Ser Gly Xaa Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Xaa Gln His Glu Gly Leu Xaa Glu Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Xaa Trp Xaa Pro

275

<210> 32

<211> 284

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (89)..(89)

<223> Xaa is K or E

<220><221> misc_feature

<222> (107)..(107)

<223> Xaa is R or G

<220><221> misc_feature

<222> (157)..(157)

<223> Xaa is R or G

<220><221> misc_feature

<222> (158)..(158)

<223> Xaa is A or V

<220><221> misc_feature

<222> (255)..(255)

<223> Xaa is Q or P

<220><221> misc_feature

<222> (267)..(267)

<223> Xaa is P or S

<400> 32

Gly Ser His Ser Leu Lys Tyr Phe His Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Asn Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met Val Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Met Glu Gln Glu Gly Ser Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

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

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Xaa Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Trp Met His Gly Cys Glu Leu Gly Pro Asp Xaa Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Glu Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Leu Thr Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Val Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Glu
130 135 140

Gln Lys Ser Asn Asp Ala Ser Glu Ala Glu His Gln Xaa Xaa Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Asp Thr Cys Val Glu Trp Leu His Lys Tyr Leu Glu Lys Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Leu His Leu Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Gln Asp Gly Glu Gly His
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Xaa Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Xaa Glu Pro Val Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Lys Pro Ala Ser Gln Pro Thr Ile Pro Ile
275 280

<210> 33

<211> 284

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Y or F

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(50)

<223> Xaa is P or Q

<220><221> misc_feature

<222> (251)..(251)

<223> Xaa is S or P

<220><221> misc_feature

<222> (278)..(278)

<223> Xaa is P or L

<400> 33

Gly Ser His Ser Leu Arg Xaa Phe Ser Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Tyr Ile Ala Val Glu Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Leu Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ile Pro Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Glu Xaa Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Gln Tyr Trp Glu Trp Thr Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Leu Arg Arg Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Gly Met Asn Gly Cys Asp Met Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr His Gln His Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ser Leu Asn Glu

115 120 125

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

130 135 140

Arg Phe Tyr Glu Ala Glu Glu Tyr Ala Glu Glu Phe Arg Thr Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Leu Glu Leu Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Asp Pro Pro Lys Ala His Val Ala His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Glu Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Xaa Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Gln Pro Leu Ile Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Gln Ser Xaa Gln Pro Thr Ile Pro Ile

275 280

<210> 34

<211> 284

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is S or F

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Y or H

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> Xaa is T, S, or M

<220><221> misc_feature

<222

> (34)..(34)

<223> Xaa is L or V

<220><221> misc_feature

<222> (54)..(54)

<223> Xaa is Q or R

<220><221> misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> Xaa is P or L

<220><221> misc_feature

<222> (100)..(100)

<223> Xaa is G or D

<220><221> misc_feature

<222> (104)..(104)

<223> Xaa is G or V

<220><221> misc_feature

<222> (105)..(105)

<223> Xaa is S or C

<220><221> misc_feature

<222> (110)..(110)

<223> Xaa is L or I

<220><221> misc_feature

<222> (159)..(159)

<223> Xaa is Y or H

<220><221> misc_feature

<222> (169)..(169)

<223> Xaa is H or R

<220><221> misc_feature

<222> (171)..(171)

<223> Xaa is Y or H

<220><221> misc_feature

<222> (178)..(178)

<223> Xaa is M or T

<220><221> misc_feature

<222> (185)..(185)

<223> Xaa is P or A

<220><221> misc_feature

<222> (219)..(219)

<223> Xaa is R, W, or Q

<220><221> misc_feature

<222> (258)..(258)

<223> Xaa is T or M

<220><221> misc_feature

<222> (275)..(275)

<223>

Xaa is K or E

<400> 34

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Ala Ala Val Xaa Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Met Gly Xaa Val Asp Asp Xaa Gln
20 25 30

Phe Xaa Arg Phe Asp Ser Asp Ser Ala Cys Pro Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Xaa Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Glu Glu Glu Thr
50 55 60

Arg Asn Thr Lys Ala His Ala Gln Thr Asp Arg Met Asn Leu Gln Thr
65 70 75 80

Xaa Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Ser Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Trp Met Ile Xaa Cys Asp Leu Xaa Xaa Asp Gly Arg Leu Xaa Arg Gly
100 105 110

Tyr Glu Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Leu Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Lys
130 135 140

Arg Lys Cys Glu Ala Ala Asn Val Ala Glu Gln Arg Arg Ala Xaa Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Xaa Arg Xaa Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Xaa Leu Gln Arg Ala Asp Pro Xaa Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Val Phe Asp Tyr Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Ile Leu Thr Trp Gln Xaa Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Val Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Xaa Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Met Leu

260 265 270

Arg Trp Xaa Gln Ser Ser Leu Pro Thr Ile Pro Ile

275 280

<210> 35

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> Misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> X is phenylalanine, tyrosine, serine, or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (44)..(44)

<223> X is lysine or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (62)..(62)

<223> X is glutamine, glycine, glutamic acid, or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (63)..(63)

<223> X is asparagine or glutamic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (65)..(65)

<223> X is arginine or glycine

<220><221> Misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> X is asparagine or lysine

<220><221> Misc_feature

<222> (67)..(67)

<223> X is methionine or valine

<220><221> Misc_feature

<222> (70)..(70)

<223> X is histidine or glutamine

<220><221> Misc_feature

<222> (73)..(73)

<223> X is threonine or isoleucine

<220><221> Misc_feature

<222> (74)..(74)

<223> X is aspartic acid or histidine

<220><221> Misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> X is alanine, valine, or glutamic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> X is asparagine or aspartic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (79)..(79)

<223> X is glycine or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (80)..(80)

<223> X is threonine or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> X is leucine or alanine

<220><221> Misc_feature

<222> (82)..(82)

<223> X is arginine or leucine

<220><221> Misc_feature

<222> (83)..(83)

<223> X is glycine ir arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (90)..(90)

<223> X is alanine or aspartic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (95)..(95)

<223> X is isoleucine, leucine, or valine

<220><221> Misc_feature

<222> (97)..(97)

<223> X is isoleucine, arginine, or methionine

<220><221> Misc_feature

<222> (99)..(99)

<223> X is phenylalanine or tyrosine

<220><221> Misc_feature

<222> (105)..(105)

<223> X is serine or proline

<220><221> Misc_feature

<222> (107)..(107)

<223> X is tryptophan or glycine

<220><221> Misc_feature

<222> (114)..(114)

<223> X is arginine, histidine, or glutamine

<220><221> Misc_feature

<222> (116)..(116)

<223> X is aspartic acid or tyrosine

<220><221> Misc_feature

<222> (127)..(127)

<223> X is asparagine or lysine

<220><221> Misc_feature

<222> (142)..(142)

<223> X is threonine or isoleucine

<220><221> Misc_feature

<222> (144)..(144)

<223> X is lysine or glutamine

<220><221> Misc_feature

<222> (145)..(145)

<223> X is arginine or histidine

<220><221> Misc_feature

<222> (149)..(149)

<223> X is alanine or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (150)..(150)

<223> X is alanine or valine

<220><221> Misc_feature

<222> (151)..(151)

<223> X is histidine or arginine

<220><221

> Misc_feature

<222> (156)..(156)

<223> X is arginine, leucine, glutamine, or tryptophan

<220><221> Misc_feature

<222> (158)..(158)

<223> X is valine or alanine

<220><221> Misc_feature

<222> (161)..(161)

<223> X is aspartic acid or glutamic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (163)..(163)

<223> X is arginine or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (166)..(166)

<223> X is aspartic acid or glutamic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (167)..(167)

<223> X is tryptophan or glycine

<220><221> Misc_feature

<222> (184)..(184)

<223> X is proline or alanine

<220><221> Misc_feature

<222> (193)..(193)

<223> X is proline or alanine

<220><221> Misc_feature

<222> (194)..(194)

<223> X is valine or isoleucine

<220><221> Misc_feature

<222> (207)..(207)

<223> X is serine or glycine

<220><221> Misc_feature

<222> (246)..(246)

<223> X is alanine or serine

<220><221> Misc_feature

<222> (253)..(253)

<223> X is glutamine or glutamic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (276)..(276)

<223> X is proline or leucine

<400> 35

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Xaa Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Xaa Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Xaa Xaa Thr

50 55 60

Xaa Xaa Xaa Lys Ala Xaa Ser Gln Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Leu Xaa Xaa
65 70 75 80

Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Xaa Gly Ser His Thr Xaa Gln
85 90 95

Xaa Met Xaa Gly Cys Asp Val Gly Xaa Asp Xaa Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Xaa Gln Xaa Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Xaa Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Xaa Thr Xaa
130 135 140

Xaa Lys Trp Glu Xaa Xaa Xaa Glu Ala Glu Gln Xaa Arg Xaa Tyr Leu
145 150 155 160

Xaa Gly Xaa Cys Val Xaa Xaa Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Xaa Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Xaa Xaa Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Xaa Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Xaa Val Val Val Pro Ser Gly Xaa Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Xaa
275

<210> 36

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> Misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> X is histidinem tyrosine, or aspartic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> X is alanine or serine

<220><221> Misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> X is methionine or valine

<220><221> Misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> X is alanine, serine, or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (32)..(32)

<223> X is glutamie or leucine

<220><221> Misc_feature

<222> (41)..(41)

<223> X is alanine or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (45)..(45)

<223> X is glutamic acid, methionine, lysine, or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (46)..(46)

<223> X is alanine or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (63)..(63)

<223> X is glutamic acid or asparagine

<220><221> Misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> X is isoleucine or lysine

<220><221> Misc_feature

<222> (67)..(67)

<223> X is tyrosine, phenylalanie, serine, or cystine

<220><221> Misc_feature

<222> (70)..(70)

<223> X is asparagine or glutamine

<220><221> Misc_feature

<222> (71)..(71)

<223> X is alanine or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (74)..(74)

<223> X is aspartic acid or tyrosine

<220><221> Misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> X is glutamic acid or valine

<220><221> Misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> X is serine or asparagine

<220><221> Misc_feature

<222> (80)..(80)

<223> X is threonine, asparagine, or isoleucine

<220><221> Misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> X is alanine or leucine

<220><221> Misc_feature

<222> (82)..(82)

<223> X is leucine or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (83)..(83)

<223> X is arginine or glycine

<220><

221> Misc_feature

<222> (94)..(94)

<223> X is threonine or isoleucine

<220><221> Misc_feature

<222> (95)..(95)

<223> X is leucine or isoleucine

<220><221> Misc_feature

<222> (97)..(97)

<223> X is arginine or serine

<220><221> Misc_feature

<222> (131)..(131)

<223> X is arginine or serine

<220><221> Misc_feature

<222> (143)..(143)

<223> X is S or T

<220><221> Misc_feature

<222> (147)..(147)

<223> X is L or W

<220><221> misc_feature

<222> (152)..(152)

<223> Xaa is E OR V

<220><221> misc_feature

<222> (156)..(156)

<223> Xaa is R, D, L

<220><221> misc_feature

<222> (158)..(158)

<223> Xaa A or T

<220><221> Misc_feature

<222> (163)..(163)

<223> X is leucine, glutamic acid, or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (177)..(177)

<223> X is glutamic acid or aspartic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (178)..(178)

<223> X is lysine or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (180)..(180)

<223> X is glutamic acid or glutamine

<220><221> Misc_feature

<222> (194)..(194)

<223> X is isoleucine or valine

<400> 36

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Xaa Thr Xaa Xaa Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Xaa Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Xaa
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Xaa Ser Pro Arg Xaa Xaa Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Xaa Thr
50 55 60

Gln Xaa Xaa Lys Thr Xaa Xaa Thr Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Asn Leu Xaa
65 70 75 80

Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Xaa Xaa Gln
85 90 95

Xaa Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Xaa Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Xaa Gln
130 135 140

Arg Lys Xaa Glu Ala Ala Arg Xaa Ala Glu Gln Xaa Arg Xaa Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Xaa Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Xaa Xaa Leu Xaa Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Xaa Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 37

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> Misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> X is cysteine or glycine

<220><221> Misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> X is arginine or lysine

<220><221> Misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> X is phenylalanine, tyrosine, serine, or aspartic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> X is arginine or tryptophan

<220><221> Misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> X is histidine or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> X is alanine or serine

<220><221> Misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> X is glutamine or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (49)..(49)

<223> X is alanine or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> X is asparagine, or lysine

<220><221> Misc_feature

<222> (73)..(73)

<223> X is threonine or alanine

<220><221> Misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> X is serine or asparagine

<220><221> Misc_feature

<222> (80)..(80)

<223> X is asparagine or lysine

<220><221> Misc_feature

<222> (90)..(90)

<223> X is alanine or aspartic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (91)..(91)

<223> X is glycine or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (94)..(94)

<223> X is threonine or isoleucine

<220><221> Misc_feature

<222> (95)..(95)

<223> X is leucine or isoleucine

<220><221> Misc_feature

<222> (97)..(97)

<223> X is tryptophan or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (99)..(99)

<223> X is cysteine, tyrosine, phenylalanine, or serine

<220><221> Misc_feature

<222> (103)..(103)

<223> X is leucine or valine

<220><221> Misc_feature

<222> (113)..(113)

<223> X is tyrosine or histidine

<220><221> Misc_feature

<222> (114)..(114)

<223> X is aspartic acid or asparagine

<220><221> Misc_feature

<222> (116)..(116)

<223> X is tyrosine, phenylalanine, serine, or leucine

<220><221> Misc_feature

<222> (147)..(147)

<223> X is leucine or tryptophan

<220><221> Misc_feature

<222> (152)..(152)

<223> X is glutamic acid, alanine, or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (156)..(156)

<223> X is arginine, leucine, or tryptophan

<220><221> Misc_feature

<222> (163)..(163)

<223> X is leucine or threonine

<220><221> Misc_feature

<222> (173)..(173)

<223> X is glutamic acid or lysine

<220><221> Misc_feature

<222> (177)..(177)

<223> X is glutamic acid or lysine

<220><221> Misc_feature

<222> (184)..(184)

<223> X is histidine or proline

<220><221> Misc_feature

<222> (194)..(194)

<223> X is arginine or valine

<220><221> Misc_feature

<222> (219)..(219)

<223> X is tryptophan or arginine

<220><221> Misc_feature

<222> (248)..(248)

<223> X is valine or methionine

<220

><221> Misc_feature

<222> (253)..(253)

<223> X is glutamic acid or lysine

<220><221> Misc_feature

<222> (261)..(261)

<223> X is methionine or valine

<220><221> Misc_feature

<222> (267)..(267)

<223> X is proline or glutamine

<220><221> Misc_feature

<222> (273)..(273)

<223> X is arginine or serine

<220><221> Misc_feature

<222> (275)..(275)

<223> X is proline or glycine

<400> 37

Xaa Ser His Ser Met Xaa Tyr Phe Xaa Thr Ala Val Ser Xaa Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Xaa Phe Ile Xaa Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Xaa Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg

35 40 45

Xaa Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr

50 55 60

Gln Xaa Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Xaa Asp Arg Val Xaa Leu Arg Xaa

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Xaa Xaa Ser His Xaa Xaa Gln

85 90 95

Xaa Met Xaa Gly Cys Asp Xaa Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

Xaa Xaa Gln Xaa Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

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

130 135 140

Arg Lys Xaa Glu Ala Ala Arg Xaa Ala Glu Gln Xaa Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Xaa Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Xaa Asn Gly Lys

165 170 175

Xaa Thr Leu Gln Arg Ala Glu Xaa Pro Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Xaa Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Xaa Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Xaa Val Pro Ser Gly Xaa Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Xaa Gln His Glu Gly Leu Xaa Glu Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Xaa Trp Xaa Pro

275

<210> 38

<211> 284

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (89)..(89)

<223> Xaa is K or E

<220><221> misc_feature

<222> (107)..(107)

<223> Xaa is R or G

<220><221> misc_feature

<222> (157)..(157)

<223> Xaa is R or G

<220><221> misc_feature

<222> (158)..(158)

<223> Xaa is A or V

<220><221> misc_feature

<222> (255)..(255)

<223> Xaa is Q or P

<220><221> misc_feature

<222> (267)..(267)

<223> Xaa is P or S

<400> 38

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

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Asn Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met Val Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Met Glu Gln Glu Gly Ser Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr

50 55 60

Arg Ser Ala Arg Asp Thr Ala Gln Ile Phe Arg Val Asn Leu Arg Thr

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Xaa Ala Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Trp Met His Gly Cys Glu Leu Gly Pro Asp Xaa Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Glu Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Leu Thr Leu Asn Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Val Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Glu

130 135 140

Gln Lys Ser Asn Asp Ala Ser Glu Ala Glu His Gln Xaa Xaa Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Asp Thr Cys Val Glu Trp Leu His Lys Tyr Leu Glu Lys Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Leu His Leu Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Gln Asp Gly Glu Gly His

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Xaa Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Xaa Glu Pro Val Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Lys Pro Ala Ser Gln Pro Thr Ile Pro Ile

275 280

<210> 39

<211> 284

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Y or F

<220><221> misc_feature

<222> (50)..(50)

<223> Xaa is P or Q

<220><221> misc_feature

<222> (251)..(251)

<223> Xaa is S or P

<220><221> misc_feature

<222> (278)..(278)

<223> Xaa is P or L

<400> 39

Gly Ser His Ser Leu Arg Xaa Phe Ser Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Tyr Ile Ala Val Glu Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Leu Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ile Pro Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Glu Xaa Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Gln Tyr Trp Glu Trp Thr Thr
50 55 60

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

Leu Leu Arg Arg Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Gly Met Asn Gly Cys Asp Met Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln His Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ser Leu Asn Glu
115 120 125

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

130 135 140

Arg Phe Tyr Glu Ala Glu Glu Tyr Ala Glu Glu Phe Arg Thr Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Leu Glu Leu Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Asp Pro Pro Lys Ala His Val Ala His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Glu Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Xaa Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Gln Pro Leu Ile Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Gln Ser Xaa Gln Pro Thr Ile Pro Ile
275 280

<210> 40

<211> 284

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is S or F

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Y or H

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> Xaa is T, S, or M

<220><221> misc_feature

<222> (34)..(34)

<223> Xaa is L or V

<220><221> misc_feature

<222> (54)..(54)

<223> Xaa is Q or R

<220><221> misc_feature

<222> (81)..(81)

<223> Xaa is P or L

<220><221> misc_feature

<222> (100)..(100)

<223> Xaa is G or D

<220><221> misc_feature

<222> (104)..(104)

<223> Xaa is G or V

<220><221> misc_feature

<222> (105)..(105)

<223> Xaa is S or C

<220><221> misc_feature

<222> (110)..(110)

<223> Xaa is L or I

<220><221> misc_feature

<222> (159)..(159)

<223> Xaa is Y or H

<220><221> misc_feature

<222> (169)..(169)

<223> Xaa is H or R

<220><221> misc_feature

<222> (171)..(171)

<223> Xaa is Y or H

<220><221> misc_feature

<222> (178)..(178)

<223> Xaa is M or T

<220><221> misc_feature

<222> (185)..(185)

<223> Xaa is P or A

<220><221

> misc_feature

<222> (219)..(219)

<223> Xaa is R, W, or Q

<220><221> misc_feature

<222> (258)..(258)

<223> Xaa is T or M

<220><221> misc_feature

<222> (275)..(275)

<223> Xaa is K or E

<400> 40

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Ala Ala Val Xaa Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Met Gly Xaa Val Asp Asp Xaa Gln
20 25 30

Phe Xaa Arg Phe Asp Ser Asp Ser Ala Cys Pro Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Xaa Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Glu Glu Glu Thr
50 55 60

Arg Asn Thr Lys Ala His Ala Gln Thr Asp Arg Met Asn Leu Gln Thr
65 70 75 80

Xaa Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Ser Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Trp Met Ile Xaa Cys Asp Leu Xaa Xaa Asp Gly Arg Leu Xaa Arg Gly
100 105 110

Tyr Glu Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Leu Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Lys
130 135 140

Arg Lys Cys Glu Ala Ala Asn Val Ala Glu Gln Arg Arg Ala Xaa Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Xaa Arg Xaa Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Xaa Leu Gln Arg Ala Asp Pro Xaa Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Val Phe Asp Tyr Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Ile Leu Thr Trp Gln Xaa Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Val Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Xaa Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Met Leu

260 265 270

Arg Trp Xaa Gln Ser Ser Leu Pro Thr Ile Pro Ile

275 280

<210> 41

<211> 275

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

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

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Lys Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr

50 55 60

Arg Asn Met Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Ala Asn Leu Gly Thr

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln

85 90 95

Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Val His Ala Ala Glu Gln Arg Arg Val Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Arg Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu

275

<210> 42

<211> 275

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg
35 40 45

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

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

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

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu

275

<210> 43

<211> 275

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

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

130 135 140

Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Ala Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190
Pro Leu Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205
Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220
Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240
Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255
Tyr Thr Cys His Met Gln His Glu Gly Leu Gln Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Ser Trp Glu
275

<210> 44
<211> 276

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 44
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45
Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

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

100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys

130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Pro

275

<210> 45

<211> 274

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Asp Asn Pro Arg Phe Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Met Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Glu Glu Gln Thr

50 55 60

Gln Arg Ala Lys Ser Asp Glu Gln Trp Phe Arg Val Ser Leu Arg Thr

65 70 75 80

Ala Gln Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Lys Gly Gly Ser His Thr Phe Gln

85 90 95

Arg Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Gln Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Arg Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

Asp Leu Lys Thr Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Leu Ile Thr Arg

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Gln Ala Gly Asp Ala Glu Tyr Tyr Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Leu Gly Asn

165 170 175

Glu Thr Leu Leu Arg Thr Asp Ser Pro Lys Ala His Val Thr Tyr His

180 185 190

Pro Arg Ser Gln Val Asp Val Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Asp Ile Thr Leu Thr Trp Gln Leu Asn Gly Glu Asp Leu

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Leu Gly Lys Glu Gln Asn

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val His His Lys Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp

<210> 46

<211> 275

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 46

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

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys

130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu

275

<210> 47

<211> 275

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 47

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

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Cys Ala Gln Thr Thr Lys

130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu

275

<210> 48

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 48

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

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys

130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 49

<211> 276

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr
50 55 60

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

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Ala Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Arg Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Leu

275

<210> 50

<211> 276

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

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

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140
Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu

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

210 215 220
Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240
Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Arg Trp Glu Pro
275
<210> 51

<211> 276
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 51
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Thr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr

50 55 60

Arg Asn Val Lys Ala His Ser Gln Ile Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Met Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Gln Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ser Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 52

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> any amino acid other than aspartic acid

<400> 52

Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Xaa Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
20 25 30

Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
35 40 45

Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
50 55 60

Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
85 90 95

Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
100 105 110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
115 120 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145 150 155 160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165 170 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195 200 205

Pro Gly Asn Ile Leu Asn Val Ser Ile Lys Ile
210 215

<210> 53

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (36)..(36)

<223> any amino acid other than isoleucine

<400> 53

Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
20 25 30

Ala Ala Leu Xaa Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
35 40 45

Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
50 55 60

Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
85 90 95

Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
100 105 110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
115 120 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140

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

145 150 155 160

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

<210> 54
<211> 219

<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (54)..(54)
<223> any amino acid other than glutamine
<400> 54
Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15
Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
20 25 30
Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
35 40 45

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

100 105 110

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

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190
Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195 200 205
Pro Gly Asn Ile Leu Asn Val Ser Ile Lys Ile
210 215

<210> 55
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> any amino acid other than asparagine

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

50 55 60

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

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

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 56
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (63)..(63)
<223> any amino acid other than asparagine
<400> 56
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Xaa Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110

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

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 57

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (67)..(67)

<223> any amino acid other than isoleucine

<400> 57

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

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

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

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 58
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature

<222> (86)..(86)

<223> any amino acid other than lysine

<400> 58

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Xaa Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110

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

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 59

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> any amino acid other than proline

<400> 59

Val Pro Gly Xaa Gly

1 5

<210> 60

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (157)..(157)

<223> any amino acid other than glutamine

<400> 60

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

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

115 120 125

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

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 61
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (158)..(158)
<223> any amino acid other than aspartic acid
<400> 61
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

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

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110

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

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Xaa Pro Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 62

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> any amino acid other than leucine

<400> 62

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Xaa Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

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

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

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
<210> 63
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> any amino acid other than tyrosine
<400> 63
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Xaa Trp
20 25 30
Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110

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

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 64

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> any amino acid other than glutamine

<400> 64

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

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

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

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190
Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205
<210> 65
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> any amino acid other than methionine

<400> 65

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Xaa Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

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

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

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

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 66

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (39)..(39)

<223> any amino acid other than valine

<400> 66

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Xaa Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

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

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 67

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (49)..(49)

<223> any amino acid other than isoleucine

<400> 67

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Xaa Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

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

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 68

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (53)..(53)

<223> any amino acid other than tyrosine

<400> 68

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Xaa Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110

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

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 69
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (60)..(60)
<223> any amino acid other than aspartic acid
<400> 69
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15
Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

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

85 90 95
Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110
Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125
Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 70

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (108)..(108)

<223> any amino acid other than phenylalanine

<400> 70

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Xaa Pro Thr Pro Ser

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

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

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 71

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (156)..(156)

<223> any amino acid other than serine

<400> 71

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His

85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110

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

115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn

130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Xaa Gln Asp Pro Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn

180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn

195 200 205

<210> 72

<211> 208

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (111)..(111)

<223> any amino acid other than proline

<400> 72

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys

1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp

20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

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

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

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

<210> 73
<211> 224
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature

<222> (61)..(61)
<223> any amino acid other than asparagine

<400> 73
Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15
Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Xaa Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn

100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val

115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys

130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp

145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val

165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr

180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro

210 215 220

<210> 74

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> any amino acid other than aspartic acid

<400> 74

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

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

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

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 75

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (70)..(70)

<223> any amino acid other than tryptophan

<400> 75

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Xaa Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn

100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val

115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys

130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp

145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val

165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr

180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro

210 215 220

<210> 76

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (91)..(91)

<223> any amino acid other than histidine

<400> 76

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn

100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val

115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys

130 135 140

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

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 77
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (61)..(61)
<223> any amino acid other than asparagine
<400> 77

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15
Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

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

85 90 95
Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu

100 105 110

<210> 78

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> any amino acid other than aspartic acid

<400> 78

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Xaa Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 79

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (70)..(70)

<223> any amino acid other than tryptophan

<400> 79

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Xaa Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu

100 105 110

<210> 80

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (91)..(91)

<223> any amino acid other than histidine

<400>

80

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser

50 55 60

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

<210> 81
<211> 224
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222
> (41)..(41)
<223> any amino acid other than valine
<400> 81
Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15
Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30
Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Xaa Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45
Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser

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

115 120 125
Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys

130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160
Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175
Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr

180 185 190
Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 82
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (41)..(41)
<223> any amino acid other than valine

<400> 82
Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15
Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30
Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Xaa Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45
Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80
Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu

100 105 110

<210> 83

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222

> (35)..(35)

<223> any amino acid other than glutamine

<400> 83

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Xaa Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn

100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val

115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys

130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp

145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val

165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr

180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro

210 215 220

<210> 84

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> any amino acid other than glutamine

<400> 84

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Xaa Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu

100 105 110

<210> 85

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222

> (33)..(33)

<223> any amino acid other than phenylalanine

<400> 85

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Xaa Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val

115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr

180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 86

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> any amino acid other than phenylalanine

<400> 86

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Xaa Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 87

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222

> (72)..(72)

<223> any amino acid other than leucine

<400> 87

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Xaa Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val

115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr

180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 88

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (72)..(72)

<223> any amino acid other than leucine

<400> 88

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Xaa Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 89

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222

> (59)..(59)

<223> any amino acid other than tyrosine

<400> 89

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

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

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

180 185 190
Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220
<210> 90
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (59)..(59)

<223> any amino acid other than tyrosine

<400> 90

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Xaa Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 91

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222

> (61)..(61)

<223> any amino acid other than asparagine

<220><221> misc_feature

<222> (91)..(91)

<223> any amino acid other than histidine

<400> 91

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Xaa Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn

100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val

115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys

130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp

145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val

165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr

180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro

210 215 220

<210> 92

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (61)..(61)

<223> any amino acid other than asparagine

<220><221> misc_feature

<222> (91)..(91)

<223> any amino acid other than histidine

<400> 92

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Xaa Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 93

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> any amino acid other than aspartic acid

<220><221> misc_feature

<222> (91)..(91)

<223> any amino acid other than histidine

<400> 93

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Xaa Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 94

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> any amino acid other than asparagine

<220><221> misc_feature

<222> (91)..(91)

<223> Xaa can be any amino acid other than His

<400> 94

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Xaa Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 95

<211> 224

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> Misc_feature

<222> (61)..(61)

<223> any amino acid other than asparagine

<220><221> Misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> any amino acid other than aspartic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (91)..(91)

<223> any amino acid other than histidine

<400> 95

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Xaa Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Xaa Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn

100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val

115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys

130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp

145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val

165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr

180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro

210 215 220

<210> 96

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> Misc_feature

<222> (61)..(61)

<223> any amino acid other than asparagine

<220><221> Misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> any amino acid other than aspartic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (91)..(91)

<223> any amino acid other than histidine

<400> 96

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Xaa Arg Thr Ser

50 55 60

Phe Xaa Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly

85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu

100 105 110

<210> 97

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (47)..(47)

<223> any amino acid other than lysine

<400> 97

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Xaa Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 98

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (147)..(147)

<223> any amino acid other than glutamine

<400> 98

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Xaa Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 99

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> any amino acid other than methionine

<400> 99

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Xaa Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 100

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> any amino acid other than phenylalanine

<400> 100

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Xaa Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 101

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> any amino acid other than glutamine

<400> 101

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Xaa Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 102

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> any amino acid other than leucine

<400> 102

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Xaa Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 103

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> any amino acid other than valine

<400> 103

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

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

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 104

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222

> (18)..(18)

<223> any amino acid other than glutamine

<400> 104

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Xaa Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 105

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> any amino acid other than asparagined

<400> 105

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Xaa Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 106

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> any amino acid other than valine

<400> 106

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Xaa Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 107

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> any amino acid other than leucine

<400> 107

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Xaa Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

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

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

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 108
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> any amino acid other than leucine
<400> 108
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Xaa Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 109

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (23)..(23)

<223> any amino acid other than isoleucine

<400> 109

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

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

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 110
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> any amino acid other than aspartic acid
<400> 110
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Xaa Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 111

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (25)..(25)

<223> any amino acid other than glycine

<400> 111

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

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

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

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 112
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222
> (26)..(26)
<223> any amino acid other than proline
<400> 112
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Xaa Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 113

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> any amino acid other than leucine

<400> 113

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Xaa Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

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

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

<210> 114
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> any amino acid other than serine
<400> 114
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Xaa Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 115

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> any amino acid other than tryptophan

<400> 115

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Xaa Tyr Ser Asp

20 25 30

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

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

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 116
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> any amino acid other than tyrosine
<400> 116
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Xaa Ser Asp
20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 117

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (31)..(31)

<223> any amino acid other than serine

<400> 117

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Xaa Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60
Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 118
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> any amino acid other than aspartic acid
<400> 118
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 119

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (33)..(33)

<223> any amino acid other than proline

<400> 119

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Xaa Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 120
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222
> (34)..(34)
<223> any amino acid other than glycine
<400> 120
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30
Pro Xaa Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 121

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (35)..(35)

<223> any amino acid other than leucine

<400> 121

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Xaa Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

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

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

<210> 122
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> any amino acid other than glycine
<400> 122
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30
Pro Gly Leu Ala Xaa Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 123

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (38)..(38)

<223> any amino acid other than valine

<400> 123

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Xaa Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

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

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 124
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (39)..(39)
<223> any amino acid other than serine
<400> 124
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

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

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 125

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (40)..(40)

<223> any amino acid other than leucine

<400> 125

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Xaa Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 126
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (41)..(41)
<223> any amino acid other than threonine
<400> 126
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

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

65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 127

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> any amino acid other than glycine

<400> 127

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Xaa Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170
<210> 128
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222
> (43)..(43)
<223> any amino acid other than glycine
<400> 128
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Xaa Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60
Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 129

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (44)..(44)

<223> any amino acid other than leucine

<400> 129

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Xaa Ser Tyr Lys Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

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

<210> 130
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (45)..(45)
<223> any amino acid other than serine
<400> 130
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Xaa Tyr Lys Glu

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 131

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (46)..(46)

<223> any amino acid other than tyrosine

<400> 131

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Xaa Lys Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 132
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (48)..(48)
<223> any amino acid other than glutamic acid
<400> 132
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

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

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 133

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (49)..(49)

<223> any amino acid other than aspartic acid

<400> 133

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Xaa Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 134
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (50)..(50)
<223> any amino acid other than threonine
<400> 134
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

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

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

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 135

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (51)..(51)

<223> any amino acid other than lysine

<400> 135

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Xaa Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 136

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222

> (52)..(52)

<223> any amino acid other than glutamic acid

<400> 136

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Xaa Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 137

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (64)..(64)

<223> any amino acid other than phenylalanine

<400> 137

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Xaa
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 138
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (65)..(65)
<223> any amino acid other than phenylalanine
<400> 138
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

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

100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 139

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (66)..(66)

<223> any amino acid other than glutamine

<400> 139

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Xaa Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 140

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (67)..(67)

<223> any amino acid other than leucine

<400> 140

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 141

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (68)..(68)

<223> any amino acid other than glutamic acid

<400> 141

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 142

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (69)..(69)

<223> any amino acid other than leucine

<400> 142

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 143

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (70)..(70)

<223> any amino acid other than arginine

<400>

143

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Xaa Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 144

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222

> (71)..(71)

<223> any amino acid other than arginine

<400> 144

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

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

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Xaa Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 145

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (72)..(72)

<223> any amino acid other than valine

<400> 145

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Xaa Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 146

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (73)..(73)

<223> any amino acid other than valine

<400> 146

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Xaa Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 147

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (75)..(75)

<223> any amino acid other than glycine

<400> 147

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Xaa Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 148

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (76)..(76)

<223> any amino acid other than glutamic acid

<400> 148

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Xaa Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 149

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (77)..(77)

<223> any amino acid other than glycine

<400> 149

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Xaa Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 150

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (78)..(78)

<223> any amino acid other than serine

<400> 150

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 151

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (104)..(104)

<223> any amino acid other than aspartic acid

<400> 151

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Xaa Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 152

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222

> (105)..(105)

<223> any amino acid other than leucine

<400> 152

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Xaa Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 153

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (106)..(106)

<223> any amino acid other than proline

<400> 153

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Xaa Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 154

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (109)..(109)

<223> any amino acid other than serine

<400> 154

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Xaa Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 155

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (110)..(110)

<223> any amino acid other than serine

<400> 155

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

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

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

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 156
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (111)..(111)
<223> any amino acid other than glutamic acid
<400> 156
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Xaa Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 157

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (113)..(113)

<223> any amino acid other than arginine

<400> 157

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

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

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110
Xaa Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 158
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (114)..(114)
<223> any amino acid other than asparagine
<400> 158
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Xaa Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 159

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (115)..(115)

<223> any amino acid other than serine

<400>

159

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

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

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

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 160
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222
> (117)..(117)
<223> any amino acid other than phenylalanine
<400> 160
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Xaa Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 161

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (130)..(130)

<223> any amino acid other than glutamine

<400> 161

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

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

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Xaa Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 162
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (131)..(131)
<223> any amino acid other than arginine
<400> 162
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Xaa Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 163

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (132)..(132)

<223> any amino acid other than leucine

<400> 163

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

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

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 164
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (133)..(133)
<223> any amino acid other than glycine
<400> 164
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Xaa Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 165

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (134)..(134)

<223> any amino acid other than valine

<400> 165

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60
Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Xaa His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 166
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (135)..(135)
<223> any amino acid other than histidine
<400> 166
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val Xaa Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 167

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (136)..(136)

<223> any amino acid other than leucine

<400

> 167

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Xaa His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 168
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222
> (137)..(137)
<223> any amino acid other than histidine
<400> 168
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu Xaa Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 169

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (138)..(138)

<223> any amino acid other than threonine

<400> 169

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

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

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Xaa Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 170
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (139)..(139)
<223> any amino acid other than glutamic acid
<400> 170
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Xaa Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 171

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (141)..(141)

<223> any amino acid other than arginine

<400> 171

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

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

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 172
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (143)..(143)
<223> any amino acid other than arginine
<400> 172
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

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

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Xaa His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 173

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (144)..(144)

<223> any amino acid other than histidine

<400> 173

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg Xaa
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 174
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (146)..(146)
<223> any amino acid other than tryptophan
<400> 174
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

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

65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Xaa Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 175

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (148)..(148)

<223> any amino acid other than leucine

<400>

175

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Xaa Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 176
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222
> (149)..(149)
<223> any amino acid other than threonine
<400> 176
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

50 55 60
Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Xaa Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 177

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (150)..(150)

<223> any amino acid other than glutamine

<400> 177

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Xaa Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 178
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (151)..(151)
<223> any amino acid other than glycine
<400> 178
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

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

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Xaa Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 179

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (153)..(153)

<223> any amino acid other than threonine

<400> 179

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Xaa Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 180
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> misc_feature
<222> (154)..(154)
<223> any amino acid other than valine
<400> 180
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

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

85 90 95
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Xaa Leu Gly Leu Phe Arg Val

145 150 155 160

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

165 170

<210> 181

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> any amino acid other than phenylalanine

<400> 181

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa 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> 182

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<

220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> any amino acid other than aspartic acid

<400> 182

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa 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> 183

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> any amino acid other than glutamic acid

<400> 183

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Xaa 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> 184

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<

220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> any amino acid other than histidine

<400> 184

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa
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> 185

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> any amino acid other than histidine

<400> 185

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa
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> 186

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<

220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(45)

<223> any amino acid other than tyrosine

<400> 186

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Xaa 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> 187

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (126)..(126)

<223> any amino acid other than glutamine

<400> 187

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 Xaa Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 188

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<

220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> any amino acid other than histidine

<220><221> misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> any amino acid other than phenylalanine

<400> 188

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa

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 Xaa 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> 189

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> any amino acid other than aspartic acid

<220><221> misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> any amino acid other than phenylalanine

<400> 189

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa 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> 190

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> Misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> any amino acid other than glutamic aicd

<220><221> Misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> any amino acid other than aspartic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> any amino acid other than phenylalanine

<400> 190

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Xaa His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa 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

> 191

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> Misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> any amino acid other than histidine

<220><221> Misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> any amino acid other than aspartic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> any amino acid other than phenylalanine

<400> 191

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa
1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa 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> 192

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<

220><223> synthetic sequence

<220><221> Misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> any amino acid other than aspartic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> any amino acid other than phenylalanine

<220><221> Misc_feature

<222> (126)..(126)

<223> any amino acid other than glutamine

<400> 192

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa 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 Xaa Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 193

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> Misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> any amino acid other than aspartic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> any amino acid other than phenylalanine

<220><221> Misc_feature

<222> (45)..(45)

<223> any amino acid other than tyrosine

<400> 193

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa 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> 194

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> Misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> any amino acid other than histidine

<220><221

> Misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> any amino acid other than aspartic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> any amino acid other than phenylalanine

<220><221> Misc_feature

<222> (45)..(45)

<223> any amino acid other than tyrosine

<400> 194

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa 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> 195
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> Misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> any amino acid other than aspartic acid
<220>
<221> Misc_feature
<222> (42)..(42)
<223> any amino acid other than phenylalanine
<220><221> Misc_feature
<222> (45)..(45)
<223> any amino acid other than tyrosine
<220><221> Misc_feature
<222> (126)..(126)
<223> any amino acid other than glutamine
<400> 195
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa 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 Xaa Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 196

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> Misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> any amino acid other than histidine

<220><221

> Misc_feature

<222> (20)..(20)

<223> any amino acid other than aspartic acid

<220><221> Misc_feature

<222> (42)..(42)

<223> any amino acid other than phenylalanine

<220><221> Misc_feature

<222> (45)..(45)

<223> any amino acid other than tyrosine

<220><221> Misc_feature

<222> (126)..(126)

<223> any amino acid other than glutamine

<400> 196

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa

1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa 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 Xaa Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 197
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<
220><223> synthetic sequence
<220><221> Misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> any amino acid other than histidine
<220><221> Misc_feature
<222> (42)..(42)
<223> any amino acid other than phenylalanine
<220><221> Misc_feature
<222> (126)..(126)
<223> any amino acid other than glutamine
<400> 197

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa
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 Xaa 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 Xaa Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 198
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 198
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

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

Arg Asn Met Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Ala Asn Leu Gly Thr

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln

85 90 95

Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Val His Ala Ala Glu Gln Arg Arg Val Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Arg Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Leu

275

<210> 199

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 199

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

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

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Pro

275

<210> 200

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 200

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

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Ile Gln

85 90 95

Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Glu Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Asp Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Leu

275

<210> 201

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 201

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

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln

85 90 95

Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Ala Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Arg Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Leu

275

<210> 202

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 202

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

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Gln

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

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

260 265 270
Arg Trp Glu Pro
275

<210> 203
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 203
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

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

100 105 110
Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160
Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

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

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

<210> 204
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 204
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

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

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

65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Pro

275

<210> 205

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 205

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Thr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Arg Asn Val Lys Ala His Ser Gln Ile Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Met Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Gln Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ser Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Pro

275

<210> 206

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 206

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

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Gln Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Gln

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Thr Ala His Glu Ala Glu Gln Trp Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ser Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Pro

275

<210> 207

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 207

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

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr

50 55 60

Gln Ile Tyr Lys Ala Gln Ala Gln Thr Asp Arg Glu Ser Leu Arg Asn

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Ser Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

His Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

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

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Asp Lys Leu Glu Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Pro

275

<210> 208

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 208

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr

50 55 60

Gln Ile Phe Lys Thr Asn Thr Gln Thr Asp Arg Glu Ser Leu Arg Asn

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Ser Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

His Asn Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

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

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Asp Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Asp Thr Leu Glu Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

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

260 265 270
Arg Trp Glu Pro
275

<210> 209
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 209
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met Ala Pro Arg

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

100 105 110
Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125
Asp Leu Ser Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160
Glu Gly Leu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

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

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

<210> 210
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 210
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

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

Gln Ile Cys Lys Thr Asn Thr Gln Thr Tyr Arg Glu Asn Leu Arg Thr

65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

His Asn Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

Asp Leu Ser Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Thr Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Pro

275

<210> 211

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 211

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe His Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Thr Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Leu
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Thr Ser Pro Arg Lys Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

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

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asn Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Gln
130 135 140

Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Asp Lys Leu Glu Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Pro

275

<210> 212

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 212

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met Ala Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

His Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

Asp Leu Ser Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Trp Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Leu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Pro

275

<210> 213

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 213

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

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

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr

50 55 60

Gln Ile Phe Lys Thr Asn Thr Gln Thr Tyr Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Ile Ile Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

His Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Ser Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Leu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 214

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 214

Cys Ser His Ser Met Lys Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Trp Met Cys Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

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

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

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

210 215 220

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

260 265 270
Arg Trp Glu Pro
275
<210> 215
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 215
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro His Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg

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

100 105 110
Tyr Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160
Glu Gly Leu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Asn Gly Lys

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

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

<210> 216
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 216
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly

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

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Ile Ile Gln

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

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

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Leu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

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

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Pro

275

<210> 217

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 217

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Trp Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Glu Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

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

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Arg Met Phe Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asn Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Trp Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Lys Pro

275

<210> 218

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 218

Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Trp Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

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

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Trp Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Pro

275

<210> 219

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 219

Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

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

130 135 140

Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Ala Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Leu Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Met Gln His Glu Gly Leu Gln Glu Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Ser Trp Glu Pro

275

<210> 220

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 220

Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Arg Met Ser Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

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

130 135 140

Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Ala Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Leu Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

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

260 265 270
Ser Trp Glu Pro
275

<210> 221
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 221
Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30
Phe Val Gln Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg

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

100 105 110
Tyr Asn Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Thr Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160
Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

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

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

<210> 222
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 222
Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly

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

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Ile Ile Gln

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

His Asp Gln Leu Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

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

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Pro

275

<210> 223

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 223

Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly

1 5 10 15

<210> 224

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 224

Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val Ala Ala

1 5 10 15

<210> 225

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 225

Cys Met Thr Trp Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly

1 5 10 15

<210> 226

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 226

Trp Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val Ala Ala

1 5 10 15

<210> 227

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 227

Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val

1 5 10 15

<210> 228

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 228

Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val Ala

1 5 10 15

<210> 229

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 229

Cys Met Thr Trp Asn Leu Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly

1 5 10 15

<210> 230

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 230

Met Thr Trp Asn Leu Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val

1 5 10 15

<210> 231

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223

> synthetic sequence

<400> 231

Thr Trp Asn Leu Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val Ala

1 5 10 15

<210> 232

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 232

Trp Asn Leu Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val Ala Ala

1 5 10 15

<210> 233

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 233

Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys

1 5

<210> 234

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 234

Met Thr Trp Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val

1 5 10 15

<210> 235

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 235

Thr Trp Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val Ala

1 5 10 15

<210

> 236

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 236

Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val

1 5 10 15

Ala

<210> 237

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 237

Cys Met Thr Trp Asn Leu Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val

1 5 10 15

Ala

<210> 238

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 238

Cys Met Thr Trp Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val

1 5 10 15

Ala

<210> 239

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 239

Gly Tyr Leu Arg Asn Pro Thr Ala Cys

1 5

<210> 240

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 240

Gly Ala Leu Arg Asn Pro Thr Ala Leu

1 5

<210> 241

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 241

Tyr Ala Leu Arg Asn Pro Thr Ala Cys

1 5

<210> 242

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 242

Gly Leu Leu Arg Asn Pro Thr Ala Cys

1 5

<210> 243

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 243

Arg Tyr Arg Pro His Pro Gly Ala Leu

1 5

<210> 244

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 244

Tyr Gln Arg Pro His Pro Gly Ala Leu

1 5

<210> 245

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 245

Arg Leu Arg Pro His Pro Gly Ala Leu

1 5

<210> 246

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 246

Arg Ile Arg Pro His Pro Gly Ala Leu

1 5

<210> 247

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 247

Gln Phe Pro Asn His Ser Phe Lys His Glu Asp Pro Met Gly Gln

1 5 10 15

<210> 248

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 248

His Ser Phe Lys His Glu Asp Pro Tyr

1 5

<210> 249

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 249

Gln Phe Pro Asn His Ser Phe Lys His Glu Asp Pro Met

1 5 10

<210> 250

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 250

Gln Phe Pro Asn His Ser Phe Lys His Glu Asp Pro Tyr

1 5 10

<210> 251

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 251

Lys Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Asn Lys

1 5 10

<210> 252

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 252

Lys Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Tyr Lys

1 5 10

<210> 253

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220

><223> synthetic sequence

<400> 253

Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Tyr

1 5

<210> 254

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 254

Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Lys

1 5

<210> 255

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 255

Lys Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr

1 5 10 15

<210> 256

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 256

Ser Glu Lys Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Asn Lys

1 5 10 15

<210> 257

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 257

Lys Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Tyr Lys Arg Tyr

1 5 10 15

<210> 258

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 258

Asn Leu Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu

1 5

<210> 259

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 259

Val Leu Asp Phe Ala Pro Pro Gly Ala

1 5

<210> 260

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 260

Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu

1 5

<210> 261

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 261

Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn

1 5

<210> 262

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 262

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu

1 5

<210> 263

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 263

Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu

1 5

<210> 264

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 264

Tyr Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu

1 5

<210> 265

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 265

Ser Leu Gly Glu Gln Gln Tyr Ser Val

1 5

<210> 266

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 266

Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu

1 5

<210> 267

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 267

Asn Gln Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu

1 5

<210> 268

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 268

Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn

1 5

<210> 269

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 269

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu

1 5

<210> 270

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 270

Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu

1 5

<210> 271

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 271

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5

<210> 272

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 272

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 273

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 273

Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu

1 5 10

<210> 274

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 274

His His His His His

1 5

<210> 275

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 275

His His His His His His

1 5

<210> 276

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 276

Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu

1 5 10

<210> 277

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 277

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 278

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 278

Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys

1 5

<210> 279

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 279

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5

<210> 280

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 280

Arg Tyr Ile Arg Ser

1 5

<210> 281

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 281

Phe His His Thr

1

<210> 282

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 282

Trp Glu Ala Ala Ala Arg Glu Ala Cys Cys Arg Glu Cys Cys Ala Arg

1 5 10 15

Ala

<210> 283

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 283

Ala Ala Ala Gly Gly

1 5

<210> 284

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(4)

<223> The residues from positions 1 to 4 may be repeated 1 to 10 times

<400> 284

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 285

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 285

Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn

1 5

<210> 286

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 286

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu

1 5

<210> 287

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 287

Gly Thr Leu Arg Gly

1 5

<210> 288

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 288

Tyr Asn Gln Ser Glu

1 5

<210> 289

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 289

Thr Ala Ala Asp Met

1 5

<210> 290

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 290

Ala Gln Thr Thr Lys

1 5

<210> 291

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 291

Val Glu Thr Arg Pro

1 5

<210> 292

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 292

Gly Asp Gly Thr Phe

1 5

<210> 293

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 293

Arg Asn Leu Arg Gly

1 5

<210> 294

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 294

Thr Ala Ala Asp Thr

1 5

<210> 295

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 295

Ala Gln Ile Thr Gln

1 5

<210> 296

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 296

Gly Asp Arg Thr Phe

1 5

<210> 297

<211> 276

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 297

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

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

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

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

<210> 298
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223>
synthetic sequence
<400> 298
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45
Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

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

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

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

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Arg Trp Glu Pro
275

<210> 299
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 299
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

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

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

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

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240
Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Arg Trp Glu Pro
275
<210> 300
<211> 275

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 300

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

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln

85 90 95

Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Ala Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

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

260 265 270
Arg Trp Glu
275

<210> 301
<211> 275
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 301
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

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

100 105 110
Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Ala Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160
Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

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

225 230 235 240
Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Arg Trp Glu
275
<210> 302
<211> 341
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 302
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

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

65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro Ser Ser Gln Pro Thr Val Pro Ile Val Gly Ile Ile
275 280 285

Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ala Val Ile Thr Gly Ala Val Val Ala
290 295 300

Ala Val Met Trp Arg Arg Asn Ser Ser Asp Arg Lys Gly Gly Ser Tyr
305 310 315 320

Ser Gln Ala Ala Ser Ser Asp Ser Ala Gln Gly Ser Asp Val Ser Leu
325 330 335

Thr Ala Cys Lys Val
340

<210> 303

<211> 341

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 303

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Thr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Arg Asn Val Lys Ala His Ser Gln Ile Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Met Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Gln Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ser Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro Ser Ser Gln Pro Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile
275 280 285

Ala Gly Leu Val Leu Phe Gly Ala Val Phe Ala Gly Ala Val Val Ala
290 295 300

Ala Val Arg Trp Arg Arg Lys Ser Ser Asp Arg Lys Gly Gly Ser Tyr
305 310 315 320

Ser Gln Ala Ala Ser Ser Asp Ser Ala Gln Gly Ser Asp Met Ser Leu
325 330 335

Thr Ala Cys Lys Val
340

<210> 304

<211> 276

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 304

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr

50 55 60

Gln Ile Tyr Lys Ala Gln Ala Gln Thr Asp Arg Glu Ser Leu Arg Asn

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Ser Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

His Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

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

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Asp Lys Leu Glu Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Pro

275

<210> 305

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 305

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Gln Ile Tyr Lys Ala Gln Ala Gln Thr Asp Arg Glu Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Ser Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Asp Lys Leu Glu Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

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

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Arg Trp Glu Pro
275

<210> 306
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 306
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Cys Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

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

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

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 307
<211> 276
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 307
Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

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

130 135 140

Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Ala Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Leu Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Met Gln His Glu Gly Leu Gln Glu Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Ser Trp Glu Pro

275

<210> 308

<211> 276

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 308

Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

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

Leu Arg Gly Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Ala Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Leu Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

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

<210> 309
<211> 246
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223>
synthetic sequence
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (78)..(79)
<223> Amino acid cluster 1 is present between the residues at positions 78 and 79.
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (79)..(79)
<223> The cysteine residue forms a disulfide bond between the alpha1 and alpha2-1 helices.
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (79)..(80)
<223> Amino acid cluster 2 is present between the residues at positions 79 and 80.
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (123)..(124)
<223> Amino acid cluster 3 is present between the residues at positions

123 and 124.
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (124)..(124)

<223> The cysteine residue at position 124 forms a disulfide bond between the alpha1 and alpha2-1 helices

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (124)..(125)

<223> Amino acid cluster 4 is present between the residues at positions 124 and 125.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (210)..(211)

<223> Amino acid cluster 5 is present between the residues at positions 210 and 211.

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

(211)..(211)

<223> The cysteine residue forms a disulfide bond with the beta2M polypeptide cysteine at position 12.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (211)..(212)

<223> Amino acid cluster 6 is present between the residues at positions 211 and 212.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (212)..(213)

<223> Amino acid cluster 6 is present between the residues at positions 211 and 212.

<400> 309

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Cys Ala

65 70 75 80

Gly Ser His Thr Val Gln Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp
85 90 95
Trp Arg Phe Leu Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp
100 105 110
Tyr Ile Ala Leu Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Cys His Lys Trp Glu
115 120 125
Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys
130 135 140

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

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

<210> 310
<211> 99
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 310
Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu
1 5 10 15

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

Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp
85 90 95
Arg Asp Met

<210> 311
<211> 99
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 311
Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu
1 5 10 15
Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro
20 25 30

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

Arg Asp Met

<210> 312

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 312

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

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

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

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

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Arg Trp Glu Pro
275

<210> 313
<211> 275
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 313
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

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

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

Arg Trp Glu
275

<210> 314
<211> 99
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 314
Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu
1 5 10 15
Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro
20 25 30
Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys

35 40 45

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

<210> 315
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(10)
<223> The amino acids from positions 6 to 10 may be repeated 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, or 9 times
<400> 315
Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10
<210> 316
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 316
Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser

20

<210> 317

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 317

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 318

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 318

Gly Cys Gly Gly Ser

1 5

<210> 319

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(10)

<223> The amino acids at positions 6 to 10 may be repeated 1 to 10 times

<400> 319

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 320

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 320

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 321

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 321

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 322

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 322

Gly Cys 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> 323

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 323

Gly Cys 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> 324

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 324

Gly Cys 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> 325

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 325

Gly Cys 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> 326

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 326

Gly Cys 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> 327

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 327

Gly Cys 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> 328

<211> 55

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 328

Gly Cys 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> 329

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 329

Cys Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 330

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(10)

<223> The amino acids at positions 6 to 10 can be repeated 1 to 10 times

<400> 330

Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 331

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 331

Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 332

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 332

Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 333

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 333

Cys 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> 334

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 334

Cys 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> 335

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 335

Cys 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> 336

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><

223> synthetic sequence

<400> 336

Cys 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> 337

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 337

Cys 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> 338

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 338

Cys 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> 339

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 339

Cys 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> 340

<211> 55

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 340

Cys 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> 341

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 341

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

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

85 90 95
Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110
Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140
His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

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

210 215 220
Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Arg Trp Glu Pro
275

<210> 342

<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(10)
<223> The residues from positions 6 to 10 may be repeated 1 to 10 times
<400> 342
Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 343
<211> 275
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 343
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95
Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110
Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

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

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

Arg Trp Glu
275

<210> 344
<211> 275
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 344

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr
50 55 60

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

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Ala Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Arg Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Arg Trp Glu
275

<210> 345
<211> 275
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 345
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

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

Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95
Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110
Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

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

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

Arg Trp Glu
275

<210> 346
<211> 275
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 346
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
50 55 60

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

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

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

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Arg Trp Glu
275

<210> 347
<211> 275
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 347

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
50 55 60

Gly Lys Val Lys Ala Gln Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu

275

<210> 348

<211> 275

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 348

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

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Ile Gln

85 90 95

Met Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Gln Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Gln

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ser Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu

275

<210> 349

<211> 275

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 349

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

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95
Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110
Tyr Gln Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

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

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

Arg Trp Glu
275

<210> 350
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 350

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Gln Ile Tyr Lys Ala Gln Ala Gln Thr Asp Arg Glu Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Ser Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Asp Lys Leu Glu Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Arg Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Arg Trp Glu Pro
275

<210> 351
<211> 275
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 351
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

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

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95
Ser Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110
His Asn Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

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

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

Arg Trp Glu
275

<210> 352
<211> 275
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 352
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met Ala Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

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

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

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

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Arg Trp Glu
275

<210> 353
<211> 275
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 353

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Gln Ile Cys Lys Thr Asn Thr Gln Thr Tyr Arg Glu Asn Leu Arg Thr
65 70 75 80

Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asn Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Ser Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Thr Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Arg Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu

275

<210> 354

<211> 275

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 354

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe His Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Thr Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Leu

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Thr Ser Pro Arg Lys Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr

50 55 60

Gln Ile Ser Lys Thr Asn Thr Gln Thr Tyr Arg Glu Ser Leu Arg Asn

65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

His Asn Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

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

130 135 140

Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Asp Lys Leu Glu Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Arg Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu

275

<210> 355

<211> 275

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 355

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met Ala Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95
Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110
His Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125
Asp Leu Ser Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

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

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

Arg Trp Glu
275

<210> 356
<211> 275
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 356

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Thr Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Gln Ile Phe Lys Thr Asn Thr Gln Thr Tyr Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Ile Ile Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Ser Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Leu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Arg Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Arg Trp Glu
275

<210> 357
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 357
Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

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

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95
Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110
Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

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

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

Ser Trp Glu Pro
275

<210> 358
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 358
Cys Ser His Ser Met Lys Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

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

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

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

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Met Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Arg Trp Glu Pro
275
<210> 359
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 359

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro His Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

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

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Arg Ser His Ile Ile Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Leu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Trp Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Pro

275

<210> 360

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 360

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro His Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Ile Ile Gln

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu

115 120 125

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

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Leu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

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

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Pro

275

<210> 361

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 361

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Trp Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95
Arg Met Phe Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110
Tyr Asn Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

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

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

Arg Trp Lys Pro
275

<210> 362
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 362

Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

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

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Trp Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Trp Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 363

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 363

Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Gln Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

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

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asn Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

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

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

Arg Trp Gly Pro
275

<210> 364
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 364
Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro His Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

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

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

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

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Arg Trp Glu Pro
275

<210> 365
<211> 223
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 365

Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 366

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(2)

<223> The amino acids from positions 1 to 2 may be repeated at least once

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(7)

<223> The amino acids at positions 3 to 7 may be repeated at least once

<400> 366

Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 367

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(4)

<223> The amino acids at positions 1 to 4 may be repeated at least once

<400> 367

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 368

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 368

Gly Gly Ser Gly

1

<210> 369

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 369

Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 370

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 370

Gly Ser Gly Ser Gly

1 5

<210> 371

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 371

Gly Ser Gly Gly Gly

1 5

<210> 372

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 372

Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 373

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 373

Gly Ser Ser Ser Gly

1 5

<210> 374

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 374

Gly Ser Ser Ser Ser

1 5

<210> 375

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 375

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

1 5 10 15

Ser Ser Ser Ser

20

<210> 376

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 376

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

1 5 10 15

Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser

20 25

<210> 377

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 377

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 378

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 378

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 379

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 379

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

1 5 10 15

<210> 380

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 380

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> 381

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 381

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> 382

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 382

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> 383

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 383

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> 384

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 384

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> 385

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 385

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> 386

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 386

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> 387

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 387

Ala Ala Ala Gly Gly

1 5

<210> 388

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 388

Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro

1 5

<210> 389

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 389

Glu Asn Leu Tyr Thr Gln Ser

1 5

<210> 390

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 390

Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 391

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 391

Leu Val Pro Arg

1

<210> 392

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 392

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val

1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 393

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(10)

<223> The amino acids from positions 6 to 10 may be repeated 1, 2, or 3 times.

<400> 393

Gly Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 394

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 394

Cys His Tyr Ser Glu Leu

1 5

<210> 395

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 395

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu

1 5

<210> 396

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 396

His Pro Val Gly Glu Ala Asp Tyr Phe

1 5

<210> 397

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 397

Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

```
            20                  25                  30
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
        35                  40                  45

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

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

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

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
                245                 250                 255
Tyr Thr Cys His Met Gln His Glu Gly Leu Gln Glu Pro Leu Thr Leu
            260                 265                 270
```

Ser Trp Glu Pro

275

<210> 398

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 398

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 399

<211> 502

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 399

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

1 5 10 15

Pro Ala Ser Gln His Thr Leu Arg Ser Gly Pro Gly Cys Leu Gln Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ala Ser Gly Ser Glu Pro Gln Gln Met Gly Ser Asp Val Arg Asp

65 70 75 80

Leu Asn Ala Leu Leu Pro Ala Val Pro Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly

85 90 95

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

100 105 110

Phe Ala Pro Pro Gly Ala Ser Ala Tyr Gly Ser Leu Gly Gly Pro Ala

115 120 125

Pro Pro Pro Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Ser Phe

130 135 140

Ile Lys Gln Glu Pro Ser Trp Gly Gly Ala Glu Pro His Glu Glu Gln

145 150 155 160

Cys Leu Ser Ala Phe Thr Val His Phe Ser Gly Gln Phe Thr Gly Thr

165 170 175

Ala Gly Ala Cys Arg Tyr Gly Pro Phe Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gln

180 185 190

Ala Ser Ser Gly Gln Ala Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro

195 200 205

Ser Cys Leu Glu Ser Gln Pro Ala Ile Arg Asn Gln Gly Tyr Ser Thr

210 215 220

Val Thr Phe Asp Gly Thr Pro Ser Tyr Gly His Thr Pro Ser His His

225 230 235 240

Ala Ala Gln Phe Pro Asn His Ser Phe Lys His Glu Asp Pro Met Gly

245 250 255

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

260 265 270

Tyr Gly Cys His Thr Pro Thr Asp Ser Cys Thr Gly Ser Gln Ala Leu

275 280 285

Leu Leu Arg Thr Pro Tyr Ser Ser Asp Asn Leu Tyr Gln Met Thr Ser

290 295 300

Gln Leu Glu Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu

305 310 315 320

Lys Gly His Ser Thr Gly Tyr Glu Ser Asp Asn His Thr Thr Pro Ile

325 330 335

Leu Cys Gly Ala Gln Tyr Arg Ile His Thr His Gly Val Phe Arg Gly

340 345 350

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

355 360 365

Ser Ala Ser Glu Thr Ser Glu Lys Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro

370 375 380

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

435 440 445
Ser Arg Ser Asp His Leu Lys Thr His Thr Arg Thr His Thr Gly Glu
450 455 460
Lys Pro Phe Ser Cys Arg Trp Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe Ala Arg
465 470 475 480
Ser Asp Glu Leu Val Arg His His Asn Met His Gln Arg Asn Met Thr
485 490 495
Lys Leu Gln Leu Ala Leu
500

<210> 400
<211> 519
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 400
Met Asp Phe Leu Leu Leu Gln Asp Pro Ala Ser Thr Cys Val Pro Glu
1 5 10 15
Pro Ala Ser Gln His Thr Leu Arg Ser Gly Pro Gly Cys Leu Gln Gln
20 25 30
Pro Glu Gln Gln Gly Val Arg Asp Pro Gly Gly Ile Trp Ala Lys Leu
35 40 45
Gly Ala Ala Glu Ala Ser Ala Glu Arg Leu Gln Gly Arg Arg Ser Arg

50 55 60
Gly Ala Ser Gly Ser Glu Pro Gln Gln Met Gly Ser Asp Val Arg Asp
65 70 75 80
Leu Asn Ala Leu Leu Pro Ala Val Pro Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly

85 90 95

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

100 105 110

Phe Ala Pro Pro Gly Ala Ser Ala Tyr Gly Ser Leu Gly Gly Pro Ala

115 120 125

Pro Pro Pro Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Ser Phe

130 135 140

Ile Lys Gln Glu Pro Ser Trp Gly Gly Ala Glu Pro His Glu Glu Gln

145 150 155 160

Cys Leu Ser Ala Phe Thr Val His Phe Ser Gly Gln Phe Thr Gly Thr

165 170 175

Ala Gly Ala Cys Arg Tyr Gly Pro Phe Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gln

180 185 190

Ala Ser Ser Gly Gln Ala Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro

195 200 205

Ser Cys Leu Glu Ser Gln Pro Ala Ile Arg Asn Gln Gly Tyr Ser Thr

210 215 220

Val Thr Phe Asp Gly Thr Pro Ser Tyr Gly His Thr Pro Ser His His

225 230 235 240

Ala Ala Gln Phe Pro Asn His Ser Phe Lys His Glu Asp Pro Met Gly

245 250 255

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

260 265 270

Tyr Gly Cys His Thr Pro Thr Asp Ser Cys Thr Gly Ser Gln Ala Leu

275 280 285

Leu Leu Arg Thr Pro Tyr Ser Ser Asp Asn Leu Tyr Gln Met Thr Ser

290 295 300

Gln Leu Glu Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu

305 310 315 320

Lys Gly Val Ala Ala Gly Ser Ser Ser Ser Val Lys Trp Thr Glu Gly

325 330 335

Gln Ser Asn His Ser Thr Gly Tyr Glu Ser Asp Asn His Thr Thr Pro
340 345 350
Ile Leu Cys Gly Ala Gln Tyr Arg Ile His Thr His Gly Val Phe Arg
355 360 365
Gly Ile Gln Asp Val Arg Arg Val Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu Val

370 375 380
Arg Ser Ala Ser Glu Thr Ser Glu Lys Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr
385 390 395 400
Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys Leu Ser His Leu Gln Met His
405 410 415
Ser Arg Lys His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Gln Cys Asp Phe Lys Asp
420 425 430
Cys Glu Arg Arg Phe Ser Arg Ser Asp Gln Leu Lys Arg His Gln Arg

435 440 445
Arg His Thr Gly Val Lys Pro Phe Gln Cys Lys Thr Cys Gln Arg Lys
450 455 460
Phe Ser Arg Ser Asp His Leu Lys Thr His Thr Arg Thr His Thr Gly
465 470 475 480
Glu Lys Pro Phe Ser Cys Arg Trp Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe Ala
485 490 495
Arg Ser Asp Glu Leu Val Arg His His Asn Met His Gln Arg Asn Met

500 505 510
Thr Lys Leu Gln Leu Ala Leu
515

<210> 401
<211> 522
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 401
Met Asp Phe Leu Leu Leu Gln Asp Pro Ala Ser Thr Cys Val Pro Glu
1 5 10 15
Pro Ala Ser Gln His Thr Leu Arg Ser Gly Pro Gly Cys Leu Gln Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ala Ser Gly Ser Glu Pro Gln Gln Met Gly Ser Asp Val Arg Asp

65 70 75 80

Leu Asn Ala Leu Leu Pro Ala Val Pro Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly

85 90 95

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

100 105 110

Phe Ala Pro Pro Gly Ala Ser Ala Tyr Gly Ser Leu Gly Gly Pro Ala

115 120 125

Pro Pro Pro Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Ser Phe

130 135 140

Ile Lys Gln Glu Pro Ser Trp Gly Gly Ala Glu Pro His Glu Glu Gln

145 150 155 160

Cys Leu Ser Ala Phe Thr Val His Phe Ser Gly Gln Phe Thr Gly Thr

165 170 175

Ala Gly Ala Cys Arg Tyr Gly Pro Phe Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gln

180 185 190

Ala Ser Ser Gly Gln Ala Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro

195 200 205

Ser Cys Leu Glu Ser Gln Pro Ala Ile Arg Asn Gln Gly Tyr Ser Thr

210 215 220

Val Thr Phe Asp Gly Thr Pro Ser Tyr Gly His Thr Pro Ser His His

225 230 235 240

Ala Ala Gln Phe Pro Asn His Ser Phe Lys His Glu Asp Pro Met Gly

245 250 255

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

260 265 270

Tyr Gly Cys His Thr Pro Thr Asp Ser Cys Thr Gly Ser Gln Ala Leu
275 280 285
Leu Leu Arg Thr Pro Tyr Ser Ser Asp Asn Leu Tyr Gln Met Thr Ser

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

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

420 425 430
Cys Glu Arg Arg Phe Ser Arg Ser Asp Gln Leu Lys Arg His Gln Arg
435 440 445
Arg His Thr Gly Val Lys Pro Phe Gln Cys Lys Thr Cys Gln Arg Lys
450 455 460
Phe Ser Arg Ser Asp His Leu Lys Thr His Thr Arg Thr His Thr Gly
465 470 475 480
Lys Thr Ser Glu Lys Pro Phe Ser Cys Arg Trp Pro Ser Cys Gln Lys

485 490 495
Lys Phe Ala Arg Ser Asp Glu Leu Val Arg His His Asn Met His Gln
500 505 510
Arg Asn Met Thr Lys Leu Gln Leu Ala Leu

515 520

<210> 402

<211> 302

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 402

Met Glu Lys Gly Tyr Ser Thr Val Thr Phe Asp Gly Thr Pro Ser Tyr
1 5 10 15

Gly His Thr Pro Ser His His Ala Ala Gln Phe Pro Asn His Ser Phe

20 25 30

Lys His Glu Asp Pro Met Gly Gln Gln Gly Ser Leu Gly Glu Gln Gln
35 40 45

Tyr Ser Val Pro Pro Pro Val Tyr Gly Cys His Thr Pro Thr Asp Ser
50 55 60

Cys Thr Gly Ser Gln Ala Leu Leu Leu Arg Thr Pro Tyr Ser Ser Asp
65 70 75 80

Asn Leu Tyr Gln Met Thr Ser Gln Leu Glu Cys Met Thr Trp Asn Gln

85 90 95

Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val Ala Ala Gly Ser Ser Ser
100 105 110

Ser Val Lys Trp Thr Glu Gly Gln Ser Asn His Ser Thr Gly Tyr Glu
115 120 125

Ser Asp Asn His Thr Thr Pro Ile Leu Cys Gly Ala Gln Tyr Arg Ile
130 135 140

His Thr His Gly Val Phe Arg Gly Ile Gln Asp Val Arg Arg Val Pro

145 150 155 160

Gly Val Ala Pro Thr Leu Val Arg Ser Ala Ser Glu Thr Ser Glu Lys
165 170 175

Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys
180 185 190

Leu Ser His Leu Gln Met His Ser Arg Lys His Thr Gly Glu Lys Pro
195 200 205

Tyr Gln Cys Asp Phe Lys Asp Cys Glu Arg Arg Phe Ser Arg Ser Asp

210 215 220

Gln Leu Lys Arg His Gln Arg Arg His Thr Gly Val Lys Pro Phe Gln
225 230 235 240

Cys Lys Thr Cys Gln Arg Lys Phe Ser Arg Ser Asp His Leu Lys Thr
245 250 255

His Thr Arg Thr His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Ser Cys Arg Trp Pro
260 265 270

Ser Cys Gln Lys Lys Phe Ala Arg Ser Asp Glu Leu Val Arg His His

275 280 285

Asn Met His Gln Arg Asn Met Thr Lys Leu Gln Leu Ala Leu

290 295 300

<210> 403

<211> 288

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 403

Met Glu Lys Gly Tyr Ser Thr Val Thr Phe Asp Gly Thr Pro Ser Tyr
1 5 10 15

Gly His Thr Pro Ser His His Ala Ala Gln Phe Pro Asn His Ser Phe
20 25 30

Lys His Glu Asp Pro Met Gly Gln Gln Gly Ser Leu Gly Glu Gln Gln

35 40 45

Tyr Ser Val Pro Pro Pro Val Tyr Gly Cys His Thr Pro Thr Asp Ser

50 55 60

Cys Thr Gly Ser Gln Ala Leu Leu Leu Arg Thr Pro Tyr Ser Ser Asp
65 70 75 80

Asn Leu Tyr Gln Met Thr Ser Gln Leu Glu Cys Met Thr Trp Asn Gln
85 90 95

Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly His Ser Thr Gly Tyr Glu Ser
100 105 110

Asp Asn His Thr Thr Pro Ile Leu Cys Gly Ala Gln Tyr Arg Ile His
115 120 125

Thr His Gly Val Phe Arg Gly Ile Gln Asp Val Arg Arg Val Pro Gly
130 135 140

Val Ala Pro Thr Leu Val Arg Ser Ala Ser Glu Thr Ser Glu Lys Arg
145 150 155 160

Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys Leu
165 170 175

Ser His Leu Gln Met His Ser Arg Lys His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr
180 185 190

Gln Cys Asp Phe Lys Asp Cys Glu Arg Arg Phe Ser Arg Ser Asp Gln
195 200 205

Leu Lys Arg His Gln Arg Arg His Thr Gly Val Lys Pro Phe Gln Cys
210 215 220

Lys Thr Cys Gln Arg Lys Phe Ser Arg Ser Asp His Leu Lys Thr His
225 230 235 240

Thr Arg Thr His Thr Gly Lys Thr Ser Glu Lys Pro Phe Ser Cys Arg
245 250 255

Trp Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe Ala Arg Ser Asp Glu Leu Val Arg
260 265 270

His His Asn Met His Gln Arg Asn Met Thr Lys Leu Gln Leu Ala Leu
275 280 285

<210> 404
<211> 276
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 404

Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

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

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

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

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255
Tyr Thr Cys His Met Gln His Glu Gly Leu Gln Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Ser Trp Glu Pro

275

<210> 405

<211> 817

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 405

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
50 55 60

Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ala Leu Arg Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

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

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

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

Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln
405 410 415
Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
420 425 430
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser
435 440 445

Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu
450 455 460

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
465 470 475 480
Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
485 490 495
Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
500 505 510
Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
515 520 525

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
530 535 540
Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
545 550 555 560
Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
565 570 575
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
580 585 590

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
595 600 605
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
610 615 620
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
625 630 635 640
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
645 650 655

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
660 665 670
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
675 680 685
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

690 695 700

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
705 710 715 720

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
725 730 735

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
740 745 750

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
755 760 765

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
770 775 780

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
785 790 795 800

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
805 810 815

Gly

<210> 406

<211> 813

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 406

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

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

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

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly
275 280 285
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300
Gly Ser Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg
305 310 315 320

Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp
325 330 335

Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu
340 345 350

Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu
355 360 365

Glu Thr Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu
370 375 380

Arg Ile Ala Leu Arg Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr
385 390 395 400

Leu Gln Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu
405 410 415

Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu
420 425 430

Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile
435 440 445

Thr Lys Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala
450 455 460

Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn
465 470 475 480

Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr
485 490 495

His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu
500 505 510

Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu
515 520 525

Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp
530 535 540

Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu
545 550 555 560

Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu

565 570 575

Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

580 585 590

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

595 600 605

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

610 615 620

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

625 630 635 640

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

645 650 655

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

660 665 670

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

675 680 685

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

690 695 700

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

705 710 715 720

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

725 730 735

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

740 745 750

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

755 760 765

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

770 775 780

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

785 790 795 800

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

805 810

<210> 407

<211> 807

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 407

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

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

85 90 95
Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110
Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140
Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu

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

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

275 280 285

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

290 295 300

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

305 310 315 320

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

325 330 335

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

340 345 350

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

355 360 365

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

370 375 380

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

385 390 395 400

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

405 410 415

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

465 470 475 480

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

485 490 495

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly

500 505 510

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr

515 520 525

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met

530 535 540

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met

545 550 555 560

Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His

565 570 575

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn

580 585 590

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser

595 600 605

Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe

610 615 620

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn

625 630 635 640

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn

690 695 700

Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met
705 710 715 720
Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu

725 730 735
Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe
740 745 750
His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu
755 760 765
Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu
770 775 780
Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln

785 790 795 800
Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
805

<210> 408
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 408
Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30
Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

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

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

100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115 120

<210> 409

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 409

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

85 90 95

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

100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115 120

<210> 410

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 410

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

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

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 411

<211> 325

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 411

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
1 5 10 15

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

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr
65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr
85 90 95

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
100 105 110

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

115 120 125

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
130 135 140

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

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
165 170 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu

180 185 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala
195 200 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
210 215 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

225 230 235 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

245 250 255

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

260 265 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

275 280 285

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

290 295 300

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

305 310 315 320

Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 412

<211> 246

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 412

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

1 5 10 15

Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

20 25 30

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

35 40 45

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

50 55 60

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

65 70 75 80

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

85 90 95

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

100 105 110

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

115 120 125

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

130 135 140

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn

145 150 155 160

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

165 170 175

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

180 185 190

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

195 200 205

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

210 215 220

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

225 230 235 240

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

245

<210> 413

<211> 383

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 413

Pro Thr Lys Ala Pro Asp Val Phe Pro Ile Ile Ser Gly Cys Arg His

1 5 10 15

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

20 25 30

His Pro Thr Ser Val Thr Val Thr Trp Tyr Met Gly Thr Gln Ser Gln

35 40 45

Pro Gln Arg Thr Phe Pro Glu Ile Gln Arg Arg Asp Ser Tyr Tyr Met

50 55 60

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

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

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

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

290 295 300
Leu Met Trp Leu Glu Asp Gln Arg Glu Val Asn Thr Ser Gly Phe Ala

305 310 315 320

Pro Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Arg Ser Thr Thr Phe Trp Ala Trp

325 330 335

Ser Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser Pro Gln Pro Ala Thr Tyr

340 345 350

Thr Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser

355 360 365

Arg Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His Gly Pro Met Lys

370 375 380

<210> 414

<211> 276

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 414

Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glx Ser Asp Trp Leu Gly Glu Ser

1 5 10 15

Met Phe Thr Cys Arg Val Asp His Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln Asn

20 25 30

Ala Ser Ser Met Cys Val Pro Asp Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val Phe

35 40 45

Ala Ile Pro Pro Ser Phe Ala Ser Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr Lys

50 55 60

Leu Thr Cys Leu Val Thr Asp Leu Thr Thr Tyr Asx Ser Val Thr Ile

65 70 75 80

Ser Trp Thr Arg Glu Glu Asn Gly Ala Val Lys Thr His Thr Asn Ile

85 90 95

Ser Glu Ser His Pro Asn Ala Thr Phe Ser Ala Val Gly Glu Ala Ser

100 105 110

Ile Cys Glu Asp Asx Asp Trp Ser Gly Glu Arg Phe Thr Cys Thr Val

115 120 125

Thr His Thr Asp Leu Pro Ser Pro Leu Lys Gln Thr Ile Ser Arg Pro

130 135 140

Lys Gly Val Ala Leu His Arg Pro Asx Val Tyr Leu Leu Pro Pro Ala
145 150 155 160

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

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

<210> 415
<211> 353
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 415
Ala Ser Pro Thr Ser Pro Lys Val Phe Pro Leu Ser Leu Cys Ser Thr

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

Thr Thr Ser Ser Gln Leu Thr Leu Pro Ala Thr Gln Cys Leu Ala Gly

65 70 75 80

Lys Ser Val Thr Cys His Val Lys His Tyr Thr Asn Pro Ser Gln Asp

85 90 95

Val Thr Val Pro Cys Pro Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro

100 105 110

Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Cys Cys His Pro Arg Leu Ser

115 120 125

Leu His Arg Pro Ala Leu Glu Asp Leu Leu Leu Gly Ser Glu Ala Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Trp Thr Pro Ser Ser Gly Lys Ser Ala Val Gln Gly Pro Pro Glu

165 170 175

Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val Ser Ser Val Leu Pro Gly Cys

180 185 190

Ala Glu Pro Trp Asn His Gly Lys Thr Phe Thr Cys Thr Ala Ala Tyr

195 200 205

Pro Glu Ser Lys Thr Pro Leu Thr Ala Thr Leu Ser Lys Ser Gly Asn

210 215 220

Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu Glu Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln Glu Leu Pro

260 265 270

Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser Gln Gly

275 280 285

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

290 295 300

Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu Ala Leu

305 310 315 320

Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly Lys Pro

325 330 335

Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys

340 345 350

Tyr

<210> 416

<211> 222

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 416

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

1 5 10 15

Arg Pro Ser Pro Phe Asp Leu Phe Ile Arg Lys Ser Pro Thr Ile Thr

20 25 30

Cys Leu Val Val Asp Leu Ala Pro Ser Lys Gly Thr Val Asn Leu Thr

35 40 45

Trp Ser Arg Ala Ser Gly Lys Pro Val Asn His Ser Thr Arg Lys Glu

50 55 60

Glu Lys Gln Arg Asn Gly Thr Leu Thr Val Thr Ser Thr Leu Pro Val

65 70 75 80

Gly Thr Arg Asp Trp Ile Glu Gly Glu Thr Tyr Gln Cys Arg Val Thr

85 90 95

His Pro His Leu Pro Arg Ala Leu Met Arg Ser Thr Thr Lys Thr Ser

100 105 110

Gly Pro Arg Ala Ala Pro Glu Val Tyr Ala Phe Ala Thr Pro Glu Trp

115 120 125

Pro Gly Ser Arg Asp Lys Arg Thr Leu Ala Cys Leu Ile Gln Asn Phe

130 135 140

Met Pro Glu Asp Ile Ser Val Gln Trp Leu His Asn Glu Val Gln Leu

145 150 155 160

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

<210> 417
<211> 327
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 417
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

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

115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175

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

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

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

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

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

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

325

<210> 418

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 418

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

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

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

165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225
<210> 419
<211>
227
<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 419

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile
100 105 110

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

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 420

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 420

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

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

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 421

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 421

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

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

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 422

<211> 813

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 422

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr

145 150 155 160

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met

165 170 175

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met

180 185 190

Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His

195 200 205

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn

210 215 220

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser

225 230 235 240

Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe

245 250 255

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn

260 265 270

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly

275 280 285

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

290 295 300

Gly Ser Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg

305 310 315 320

Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp

325 330 335

Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu

340 345 350

Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly

355 360 365

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

420 425 430
Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr
435 440 445
Thr Lys His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala
450 455 460
Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn
465 470 475 480
Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr

485 490 495
His His Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu
500 505 510
Ser Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu
515 520 525
Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp
530 535 540
Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu

545 550 555 560
Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu
565 570 575
Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
580 585 590
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
595 600 605
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

610 615 620

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

625 630 635 640

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

645 650 655

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

660 665 670

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

675 680 685

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

690 695 700

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

705 710 715 720

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

725 730 735

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

740 745 750

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

755 760 765

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

770 775 780

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

785 790 795 800

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

805 810

<210> 423

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 423

Val Leu Asp Phe Ala Pro Pro Gly Ala Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

85 90 95

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

100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115 120

<210> 424

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 424

Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

85 90 95

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

100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115 120

<210> 425

<211> 812

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 425

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr

145 150 155 160

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

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

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

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

405 410 415

Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu
420 425 430

Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr
435 440 445

Thr Lys His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala
450 455 460

Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn
465 470 475 480

Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr
485 490 495

His His Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu
500 505 510

Ser Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu
515 520 525

Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp
530 535 540

Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu
545 550 555 560

Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu
565 570 575

Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
580 585 590

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
595 600 605

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
610 615 620

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
625 630 635 640

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
645 650 655

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
660 665 670

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
675 680 685

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
690 695 700

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
705 710 715 720

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
725 730 735

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
740 745 750

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
755 760 765

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
770 775 780

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
785 790 795 800

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
805 810

<210> 426

<211> 813

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 426

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr

145 150 155 160

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met

165 170 175

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met

180 185 190

Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His

195 200 205

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn

210 215 220

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser

225 230 235 240

Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe

245 250 255

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn

260 265 270

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly

275 280 285

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

290 295 300

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

355 360 365

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

420 425 430

Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr
435 440 445
Thr Lys His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala
450 455 460
Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn
465 470 475 480
Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr

485 490 495

His His Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu
500 505 510
Ser Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu
515 520 525
Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp

530 535 540

Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu

545 550 555 560

Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu

565 570 575

Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

580 585 590

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

595 600 605

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

610 615 620

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

625 630 635 640

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

645 650 655

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

660 665 670

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

675 680 685

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

690 695 700

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

705 710 715 720

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

725 730 735

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

740 745 750

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

755 760 765

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

770 775 780

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
785 790 795 800
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

805 810

<210> 427
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 427
Val Leu Asp Phe Ala Pro Pro Gly Ala Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30
Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

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

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 428
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 428

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

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

100 105 110
Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120
<210> 429
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 429
Tyr Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

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

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110
Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 430
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 430
Tyr Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

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

85 90 95
Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110
Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 431
<211> 812
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 431

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr
145 150 155 160

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met
165 170 175

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met
180 185 190

Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His
195 200 205

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn
210 215 220

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser

225 230 235 240

Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe

245 250 255

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn

260 265 270

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly

275 280 285

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

290 295 300

Gly Ser Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg

305 310 315 320

Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp

325 330 335

Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu

340 345 350

Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu

355 360 365

Glu Thr Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu

370 375 380

Arg Ile Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr

385 390 395 400

Leu Gln Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu

405 410 415

Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu

420 425 430

Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile

435 440 445

Thr Lys Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala

450 455 460

Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn

465 470 475 480

Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr
485 490 495
His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu
500 505 510
Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu
515 520 525

Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp
530 535 540
Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu
545 550 555 560
Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu
565 570 575
Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
580 585 590

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
595 600 605
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
610 615 620
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
625 630 635 640
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
645 650 655

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
660 665 670
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
675 680 685
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
690 695 700
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
705 710 715 720

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

725 730 735

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

740 745 750

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

755 760 765

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

770 775 780

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

785 790 795 800

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

805 810

<210> 432

<211> 807

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 432

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

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

275 280 285

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

290 295 300

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

305 310 315 320

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

325 330 335

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

340 345 350

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

355 360 365

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
370 375 380
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
385 390 395 400
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

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

465 470 475 480
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
485 490 495
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
500 505 510
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr
515 520 525
Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met

530 535 540
Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met
545 550 555 560
Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His
565 570 575
Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn
580 585 590
Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser

595 600 605
Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe

610 615 620

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn

625 630 635 640

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn

690 695 700

Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met

705 710 715 720

Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu

725 730 735

Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe

740 745 750

His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu

755 760 765

Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu

770 775 780

Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln

785 790 795 800

Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

805

<210> 433

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 433

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

1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg

35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys

130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
275 280 285
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

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

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

420 425 430
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
435 440 445
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
450 455 460
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
465 470 475 480
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

485 490 495
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

500 505

<210> 434

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 434

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

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

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

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175
Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190
Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

275 280 285

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

290 295 300

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

305 310 315 320

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

325 330 335

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

340 345 350

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

355 360 365

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

370 375 380

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

385 390 395 400

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

405 410 415

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

420 425 430

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

435 440 445

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
450 455 460
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
465 470 475 480

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
485 490 495
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
500 505

<210> 435
<211> 812
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 435
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

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

85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr

145 150 155 160

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met

165 170 175

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met

180 185 190

Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His

195 200 205

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn

210 215 220

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser

225 230 235 240

Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe

245 250 255

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn

260 265 270

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly

275 280 285

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

290 295 300

Gly Ser Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg

305 310 315 320

Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp

325 330 335

Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu

340 345 350

Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu

355 360 365

Glu Thr Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu

370 375 380

Arg Ile Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr

385 390 395 400

Leu Gln Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu

405 410 415

Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu

420 425 430

Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile

435 440 445

Thr Lys Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala

450 455 460

Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn

465 470 475 480

Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr

485 490 495

His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu

500 505 510

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

515 520 525

Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp

530 535 540

Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu

545 550 555 560

Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu

565 570 575

Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys

580 585 590

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

595 600 605

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

610 615 620

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

625 630 635 640

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
645 650 655
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

660 665 670
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
675 680 685
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
690 695 700
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
705 710 715 720
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

725 730 735
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
740 745 750
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
755 760 765
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
770 775 780
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

785 790 795 800
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
805 810

<210> 436
<211> 807
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 436
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln

20 25 30

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

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

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

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

Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
275 280 285

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

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

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
420 425 430
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
435 440 445
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
450 455 460
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
465 470 475 480

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
485 490 495
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
500 505 510
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr

515 520 525

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met

530 535 540

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met

545 550 555 560

Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His

565 570 575

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn

580 585 590

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser

595 600 605

Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe

610 615 620

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn

625 630 635 640

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn

690 695 700

Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met

705 710 715 720

Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu

725 730 735

Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe

740 745 750

His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu

755 760 765

Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu
770 775 780
Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln
785 790 795 800

Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
805

<210> 437
<211> 506
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 437
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

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

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

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

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

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
275 280 285
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
290 295 300

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

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
370 375 380
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
385 390 395 400
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

405 410 415

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

465 470 475 480

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

485 490 495

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

500 505

<210> 438

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 438

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

85 90 95

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

100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115 120

<210> 439

<211> 424

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 439

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

85 90 95

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

100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

130 135 140

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln

145 150 155 160

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

165 170 175

Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

180 185 190

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu

195 200 205

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

245 250 255

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn

305 310 315 320

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr

325 330 335

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu

340 345 350

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

355 360 365

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val

370 375 380

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp

385 390 395 400

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys

405 410 415

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

420

<210> 440

<211> 424

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 440

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

85 90 95

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

100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

130 135 140

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln

145 150 155 160

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

165 170 175

Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

180 185 190

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
195 200 205
Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
210 215 220
Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr

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

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

355 360 365
Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
370 375 380
Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
385 390 395 400
Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
405 410 415
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
420

<210> 441

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 441

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 442

<211> 424

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 442

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

85 90 95

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

100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

130 135 140

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln

145 150 155 160

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

165 170 175

Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

180 185 190

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu

195 200 205

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

245 250 255

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

355 360 365

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
370 375 380
Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
385 390 395 400
Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
405 410 415
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
420

<210> 443
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 443
Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30
Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu

50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 444

<211> 424

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 444

Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

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

100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

130 135 140

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln

145 150 155 160

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

165 170 175

Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

180 185 190

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu

195 200 205

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

245 250 255

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn

305 310 315 320

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr

325 330 335

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu

340 345 350

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

355 360 365

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val

370 375 380

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
385 390 395 400
Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
405 410 415
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
420

<210> 445
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 445
Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30
Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

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

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 446
<211> 424
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 446

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

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

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

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

225 230 235 240

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

245 250 255

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn

305 310 315 320

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr

325 330 335

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu

340 345 350

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

355 360 365

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val

370 375 380

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp

385 390 395 400

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys

405 410 415

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

420

<210> 447

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 447

Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

20 25 30

Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

85 90 95

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

100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115 120

<210> 448

<211> 424

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic sequence

<400> 448

Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

20 25 30

Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

85 90 95

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

100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser

130 135 140

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln

145 150 155 160

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg

165 170 175

Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

180 185 190

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu

195 200 205

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu

245 250 255

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn

305 310 315 320

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr

325 330 335

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
340 345 350
Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn

355 360 365
Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
370 375 380
Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
385 390 395 400
Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
405 410 415
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
420

<210> 449
<211> 275
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 449
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15
Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30
Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

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

100 105 110

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

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

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255
Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270
Arg Trp Glu
275

<210> 450
<211> 275
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic sequence
<400> 450

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

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

Leu Arg Gly Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95
Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110
Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

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

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

260 265 270

Arg Trp Glu

275