



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0161683
(43) 공개일자 2024년11월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/005 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
C07K 14/195 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/005 (2013.01)
A61P 31/14 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7035024(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년04월03일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2019-7029815
원출원일자(국제) 2018년04월03일
심사청구일자 2021년02월24일
(85) 번역문제출일자 2024년10월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/025880
(87) 국제공개번호 WO 2018/187325
국제공개일자 2018년10월11일
(30) 우선권주장
62/481,331 2017년04월04일 미국(US)

(71) 출원인
유니버시티 오브 워싱턴
미국 워싱턴 98195 시애틀 노쓰이스트 캠퍼스 파
크웨이 1100 스위트 200
인스티튜트 포 리서치 인 바이오메드슨
스위스 6500 벨린조나 비아 프란체스코 치에사 5
(72) 발명자
킹 네일 피.
미국, 워싱턴 98105-4721, 시애틀, 스위트 400,
4545 루스벨트 웨이 노쓰이스트, 유니버시티 오브
워싱턴 내
베이커 데이비드
미국, 워싱턴 98105-4721, 시애틀, 스위트 400,
4545 루스벨트 웨이 노쓰이스트, 유니버시티 오브
워싱턴 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질을 표시하는 자가-조립 단백질 나노구조체 및 이의 용도

(57) 요약

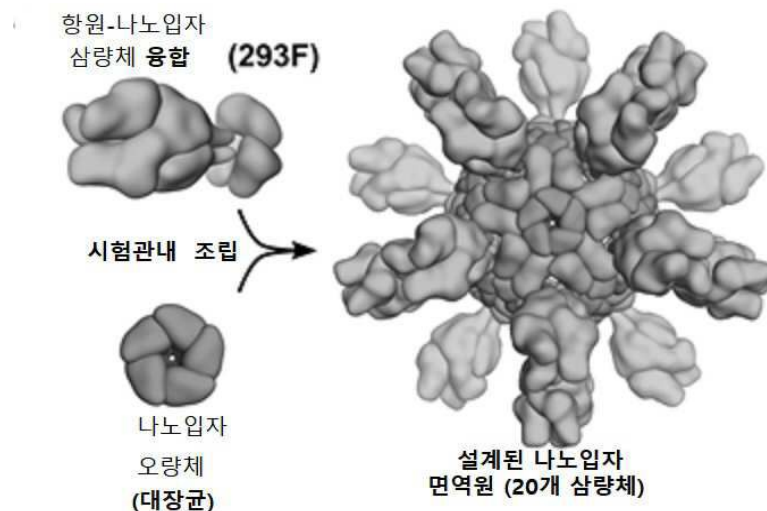
본원에는 나노구조체 및 이의 용도가 개시되며, 여기서 나노구조체는 다음을 포함한다:

- (a) 다수의 제1 조립체로서, 각각의 제1 조립체는 다수의 동일한 제1 폴리펩타이드를 포함하는 제 1 조립체;
- (b) 다수의 제2 조립체로서, 각각의 제2 조립체는 다수의 동일한 제2 폴리펩타이드를 포함하고, 여기서 제2 폴리펩타이드는 제1 폴리펩타이드와는 상이한 제 2 조립체를 포함하고;

여기서 다수의 제1 조립체가 다수의 제2 조립체와 비공유적으로 상호작용하여 나노구조체를 형성하고;

여기서 나노구조체는 나노구조체의 외부에 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편의 다중 카피를 표시한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07K 14/195 (2013.01)

C07K 2319/735 (2013.01)

C12N 2760/18022 (2013.01)

C12N 2760/18034 (2013.01)

C12N 2760/18522 (2013.01)

C12N 2760/18534 (2013.01)

(72) 발명자

니커슨 브룩

미국, 워싱턴 98105-4721, 시애틀, 스위트 400,
4545 루스벨트 웨이 노스이스트, 유니버시티 오브
워싱턴 내

스튜어트 란스 조셉

미국, 워싱턴 98105-4721, 시애틀, 스위트 400,
4545 루스벨트 웨이 노스이스트, 유니버시티 오브
워싱턴 내

페레즈 로랑

스위스, 체하-6500 벨린조나, 비아 빈센조 벨라 6,
인스티튜트 포 리서치 인 바이오메드슨 내

란차베키아 안토니오

스위스, 체하-6500 벨린조나, 비아 빈센조 벨라 6,
인스티튜트 포 리서치 인 바이오메드슨 내

마르칸달리 제시카

스위스, 체하-6500 벨린조나, 비아 빈센조 벨라 6,
인스티튜트 포 리서치 인 바이오메드슨 내

파야스, 조르즈

미국, 워싱턴 98105-4721, 시애틀, 스위트 400,
4545 루스벨트 웨이 노스이스트, 유니버시티 오브
워싱턴 내

샤, 양

미국, 워싱턴 98105-4721, 시애틀, 스위트 400,
4545 루스벨트 웨이 노스이스트, 유니버시티 오브
워싱턴 내

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 다수의 제1 조립체로서, 각각의 제1 조립체는 다수의 동일한 제1 폴리펩타이드를 포함하는 제1 조립체;

(b) 다수의 제2 조립체로서, 각각의 제2 조립체는 다수의 동일한 제2 폴리펩타이드를 포함하고, 여기서 제2 폴리펩타이드는 제1 폴리펩타이드와는 상이한 제2 조립체를 포함하고;

여기서 다수의 제1 조립체가 다수의 제2 조립체와 비공유적으로 상호작용하여 나노구조체(nanostructure)를 형성하고;

여기서 나노구조체가 나노구조체의 외부에 하나 이상의 파라믹소바이러스(paramyxovirus) 및/또는 뉴모바이러스(pneumovirus) F 단백질, 또는 이의 항원성 단편의 다중 카피를 표시하는 나노구조체.

청구항 2

제1항에 있어서,

(a) 제1 폴리펩타이드가 이들의 전장(full length)을 따라 서열 번호 1-51로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리펩타이드의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성(identity)을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고;

(b) 제2 폴리펩타이드가 이의 전장을 따라 서열 번호 1-51로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리펩타이드의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 나노구조체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편이 이의 전장을 따라 서열 번호 53, 61-68, 및 101로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리펩타이드와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 나노구조체.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편이 이의 전장을 따라 서열 번호 53 및 61-64로 이루어진 그룹으로부터 선택된 RSV F 단백질 또는 이의 돌연변이체와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고, 여기서 폴리펩타이드가 다음의 잔기들 중의 하나 이상을 포함하는 나노구조체: 67I, 149C, 458C, 46G, 465Q, 215P, 92D, 및 487Q.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편이 이의 전장을 따라 서열 번호 65-68 및 101로 이루어진 그룹으로부터 선택된 MPV F 단백질 또는 이의 돌연변이체와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고, 여기서 폴리펩타이드가 다음의 잔기들 중의 하나 이상을 포함하는 나노구조체: 113C, 120C, 339C, 160F, 177L, 185P, 및 426C.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드가 이들의 전장을 따라 다음의 쌍으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 나노구조체:

서열 번호 1 및 서열 번호 2 (I53-34A 및 I53-34B);

서열 번호 3 및 서열 번호 4 (I53-40A 및 I53-40B);

서열 번호 3 및 서열 번호 24 (I53-40A 및 I53-40B.1);

서열 번호 23 및 서열 번호 4 (I53-40A.1 및 I53-40B);

서열 번호 35 및 서열 번호 36 (I53-40A 속 및 I53-40B 속);

서열 번호 5 및 서열 번호 6 (I53-47A 및 I53-47B);

서열 번호 5 및 서열 번호 27 (I53-47A 및 I53-47B.1);

서열 번호 5 및 서열 번호 28 (I53-47A 및 I53-47B.1NegT2);

서열 번호 25 및 서열 번호 6 (I53-47A.1 및 I53-47B);

서열 번호 25 및 서열 번호 27 (I53-47A.1 및 I53-47B.1);

서열 번호 25 및 서열 번호 28 (I53-47A.1 및 I53-47B.1NegT2);

서열 번호 26 및 서열 번호 6 (I53-47A.1NegT2 및 I53-47B);

서열 번호 26 및 서열 번호 27 (I53-47A.1NegT2 및 I53-47B.1);

서열 번호 26 및 서열 번호 28 (I53-47A.1NegT2 및 I53-47B.1NegT2);

서열 번호 37 및 서열 번호 38 (I53-47A 속 및 I53-47B 속);

서열 번호 7 및 서열 번호 8 (I53-50A 및 I53-50B);

서열 번호 7 및 서열 번호 32 (I53-50A 및 I53-50B.1);

서열 번호 7 및 서열 번호 33 (I53-50A 및 I53-50B.1NegT2);

서열 번호 7 및 서열 번호 34 (I53-50A 및 I53-50B.4PosT1);

서열 번호 29 및 서열 번호 8 (I53-50A.1 및 I53-50B);

서열 번호 29 및 서열 번호 32 (I53-50A.1 및 I53-50B.1);

서열 번호 29 및 서열 번호 33 (I53-50A.1 및 I53-50B.1NegT2);

서열 번호 29 및 서열 번호 34 (I53-50A.1 및 I53-50B.4PosT1);

서열 번호 30 및 서열 번호 8 (I53-50A.1NegT2 및 I53-50B);

서열 번호 30 및 서열 번호 32 (I53-50A.1NegT2 및 I53-50B.1);

서열 번호 30 및 서열 번호 33 (I53-50A.1NegT2 및 I53-50B.1NegT2);

서열 번호 30 및 서열 번호 34 (I53-50A.1NegT2 및 I53-50B.4PosT1);

서열 번호 31 및 서열 번호 8 (I53-50A.1PosT1 및 I53-50B);

서열 번호 31 및 서열 번호 32 (I53-50A.1PosT1 및 I53-50B.1);

서열 번호 31 및 서열 번호 33 (I53-50A.1PosT1 및 I53-50B.1NegT2);

서열 번호 31 및 서열 번호 34 (I53-50A.1PosT1 및 I53-50B.4PosT1);

서열 번호 39 및 서열 번호 40 (I53-50A 속 및 I53-50B 속);

서열 번호 9 및 서열 번호 10 (I53-51A 및 I53-51B);

서열 번호 11 및 서열 번호 12 (I52-03A 및 I52-03B);

서열 번호 13 및 서열 번호 14 (I52-32A 및 I52-32B);

서열 번호 15 및 서열 번호 16 (I52-33A 및 I52-33B)

서열 번호 17 및 서열 번호 18 (I32-06A 및 I32-06B);
 서열 번호 19 및 서열 번호 20 (I32-19A 및 I32-19B);
 서열 번호 21 및 서열 번호 22 (I32-28A 및 I32-28B);
 서열 번호 23 및 서열 번호 24 (I53-40A.1 및 I53-40B.1);
 서열 번호 41 및 서열 번호 42 (T32-28A 및 T32-28B);
 서열 번호 43 및 서열 번호 44 (T33-09A 및 T33-09B);
 서열 번호 45 및 서열 번호 46 (T33-15A 및 T33-15B);
 서열 번호 47 및 서열 번호 48 (T33-21A 및 T33-21B);
 서열 번호 49 및 서열 번호 50 (T33-28A 및 T32-28B); 및
 서열 번호 51 및 서열 번호 44 (T33-31B 및 T33-09B (T33-31B라고도 함)).

청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 제1 폴리펩타이드가 이들의 전장을 따라 T33-31A (서열 번호 51)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고 제2 폴리펩타이드가 이들의 전장을 따라 T33-09B/T33-31B (서열 번호 44)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 나노구조체.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 제1 폴리펩타이드가 이들의 전장을 따라 T33-15B (서열 번호 46)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고 제2 폴리펩타이드가 이들의 전장을 따라 T33-15A (서열 번호 45)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 나노구조체.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 제1 폴리펩타이드가 이들의 전장을 따라 I53-50A (서열 번호 7), I53-50A.1 (서열 번호 29), I53-50A.1NegT2 (서열 번호 30), 및 I53-50A.1PosT1 (서열 번호 31)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고, 제2 폴리펩타이드가 이들의 전장을 따라 I53-50B (서열 번호 8), I53-50B.1 (서열 번호 32), I53-50B.1NegT2 (서열 번호 33), 및 I53-50B.4PosT1 (서열 번호 34)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 나노구조체.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 제1 폴리펩타이드가 이들의 전장을 따라 I32-28A (서열 번호 21)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고 제2 폴리펩타이드가 이들의 전장을 따라 I32-28B (서열 번호 22)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 나노구조체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편이 제1 폴리펩타이드와의 융합 단백질로서 발현되는 나노구조체.

청구항 12

제11항에 있어서, 다수의 제1 조립체 각각이 동일한 융합 단백질을 포함하는 나노구조체.

청구항 13

제11항에 있어서, 다수의 제1 조립체 전체가 둘 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편을 포함하는 나노구조체.

청구항 14

제11항 또는 제12항에 있어서, 제1 폴리펩타이드의 서브세트(subset)만이 F 단백질 또는 이의 항원성 단편과의 융합 단백질을 포함하는 나노구조체.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 제1 조립체가 제1 폴리펩타이드의 동형삼량체(homotrimer)를 포함하는 나노구조체.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편이 이들의 전장을 따라 DS-Cav1 (서열 번호 53)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 나노구조체.

청구항 17

제11항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 융합 단백질이 제1 폴리펩타이드와 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편 사이에 위치한 아미노산 링커를 포함하는 나노구조체.

청구항 18

제17항에 있어서, 아미노산 링커 서열이 하나 이상의 삼량체화 도메인을 포함하는 나노구조체.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 아미노산 링커 서열이 아미노산 서열 GYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFL (서열 번호 54)를 포함하는 나노구조체.

청구항 20

제17항에 있어서, 아미노산 링커 서열이 Gly-Ser 링커를 포함하는 나노구조체.

청구항 21

제11항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질이 이들의 전장을 따라 서열 번호 69-100으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 나노구조체.

청구항 22

제21항에 있어서,

(a) 각각의 융합 단백질이 DS-Cav1-foldon-T33-31A (서열 번호 69) 또는 DS-Cav1-T33-31A (서열 번호 70)인 경우, 각각의 제2 폴리펩타이드는 T33-31B (서열 번호 44)이거나;

(b) 각각의 융합 단백질이 DS-Cav1-foldon-T33-15B (서열 번호 71) 또는 DS-Cav1-T33-15B (서열 번호 72)인 경우, 각각의 제2 폴리펩타이드는 T33-15A (서열 번호 45)이거나;

(c) 각각의 융합 단백질이 DS-Cav1-foldon-I53-50A (서열 번호 73) 또는 DS-Cav1-I53-50A (서열 번호 74)인 경우, 각각의 제2 폴리펩타이드는 I53-50B (서열 번호 8), I53-50B.1 (서열 번호 32), I53-50B.1NegT2 (서열 번

호 33), 또는 I53-50B.4PosT1 (서열 번호 34)이거나;

(d) 각각의 융합 단백질이 DS-Cav1-I32-28A (서열 번호 75)인 경우, 각각의 제2 폴리펩타이드는 I32-28B (서열 번호 22)인 나노구조체.

청구항 23

제16항에 있어서, 각각의 제1 폴리펩타이드가 아미노산 링커를 통해 서열 번호 7 (I53-50A)에 연결된 DS-Cav1 (서열 번호 53)의 융합 단백질을 포함하는 나노구조체.

청구항 24

제23항에 있어서, 아미노산 링커가 Gly-Ser 링커 및/또는 나선형 연장 도메인을 포함하는 나노구조체.

청구항 25

제11항 내지 제24항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 융합 단백질이 서열 번호 69-77 및 81-90으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 나노구조체.

청구항 26

제23항 또는 제24항에 있어서, 각각의 융합 단백질이 서열 번호 76 (F10)의 아미노산 서열을 포함하는 나노구조체.

청구항 27

제23항 내지 제25항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 제2 폴리펩타이드가 I53-50B (서열 번호 8), I53-50B.1 (서열 번호 32), I53-50B.1NegT2 (서열 번호 33), 또는 I53-50B.4PosT1 (서열 번호 34)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 나노구조체.

청구항 28

제23항 내지 제27항 중의 어느 한 항에 있어서, 각각의 제2 폴리펩타이드가 I53-50B.4PosT1 (서열 번호 34)의 아미노산 서열을 포함하는 나노구조체.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중의 어느 한 항에 있어서,

(a) 단클론 항체 D25를 포함하지만 이에 제한되지 않는 예비융합 F-특이적 항체에 결합하고;

(b) 정20면체 구조를 포함하지만 이에 제한되지 않는 대칭 구조를 형성하고;

(c) 50℃에서 안정하고/하거나;

(d) 2.25M 구아니딘 하이드로클로라이드에서 안정한 나노구조체.

청구항 30

제11항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 언급된 바와 같은 제1 폴리펩타이드 융합 단백질을 암호화하는 재조합 핵산.

청구항 31

프로모터에 작동 가능하게 연결된 제30항의 재조합 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터.

청구항 32

제31항의 재조합 발현 벡터를 포함하는 재조합 숙주 세포.

청구항 33

제1항 내지 제29항 중의 어느 한 항의 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드를 발현할 수 있는 하나 이상의 재

조합 발현 벡터를 포함하는 재조합 숙주 세포.

청구항 34

제1항 내지 제29항 중의 어느 한 항의 나노구조체, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 면역원성 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, 아주반트(adjuvant)를 추가로 포함하는 면역원성 조성물.

청구항 36

유효량의 제1항 내지 제29항 및 제34항 내지 제35항 중의 어느 한 항의 나노구조체 또는 면역원성 조성물을 이 를 필요로 하는 대상체에게 투여하여 면역 반응을 생성함을 포함하여, 대상체에서 파라믹소바이러스 및/또는 뉴 모바이러스 F 단백질에 대한 면역 반응을 생성하는 방법.

청구항 37

유효량의 제1항 내지 제29항 및 제34항 내지 제35항 중의 어느 한 항의 나노구조체 또는 면역원성 조성물을 이 를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 대상체에서 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 감염을 치료 또는 예방함을 포함하여, 대상체에서 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 감염을 치료 또는 제한하는 방법.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 투여 단계가 대상체에서 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 중화 항체의 생 산을 야기하는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 중화 항체가 적어도 1,000의 역가(titer) ($1/ID_{50}$)로 대상체의 혈청에 존재하는 방법.

청구항 40

원하는 나노구조체의 자발적 조립을 구동하기 위해 수정 조건에서 둘 이상의 나노구조체 성분을 혼합함을 포함 하여, 시험관내에서 제1항 내지 제29항 중의 어느 한 항의 나노구조체를 조립하는 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 혼합 단계가 각각 F 단백질 또는 이의 항원성 단편 ("F 단백질")을 포함하는 (삼량체성 제1 폴리펩타이드와 같은) 제1 폴리펩타이드를 포함하는 제1 조립체를, 제1 조립체와 제2 조립체가 상호작용하여 나 노구조체를 형성하도록 하는데 적합한 조건하에서 및 이에 적합한 시간 동안 대략 1:1의 제1 폴리펩타이드: 제2 폴리펩타이드 몰 비로 제2 폴리펩타이드를 포함하는 적합한 제2 조립체와 혼합함을 포함하는 방법.

청구항 42

제40항에 있어서, 혼합 단계가 (삼량체성 제1 폴리펩타이드와 같은) 제1 폴리펩타이드를 포함하는 제1 조립체 (여기서, 전부보다 적은 제1 폴리펩타이드 (예를 들면, 75%, 50%, 25% 등)가 F 단백질을 포함한다)를, 제1 조립 체와 제2 조립체가 상호작용하여 나노구조체를 형성하도록 하는데 적합한 조건하에서 및 이에 적합한 시간 동안 대략 1:1의 제1 폴리펩타이드: 제2 폴리펩타이드 몰 비로 제2 폴리펩타이드를 포함하는 적합한 제2 조립체와 혼 합함을 포함하는 방법.

청구항 43

제40항에 있어서, 혼합 단계가 각각 F 단백질을 포함하는 (삼량체성 제1 폴리펩타이드와 같은) 제1 폴리펩타이 드를 포함한 제1 조립체 (여기서, 전체 제1 폴리펩타이드는 다수의 상이한 F 단백질 (예를 들면, 2, 3, 4개, 또 는 그 이상)을 포함한다)를, 제1 조립체와 제2 조립체가 상호작용하여 다중 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편을 포함하는 나노구조체를 형성하도록 하는데 적합한 조건하에서 및 이에 적합한 시간 동안 대략 1:1의 제1 폴리펩 타이드: 제2 폴리펩타이드 몰 비로 제2 폴리펩타이드를 포함하는 적합한 제2 조립체와 혼합함을 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 4월 4일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/481331호에 대한 우선권을 주장하며, 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] 고도로 정렬된 대칭 초분자 복합체로의 단백질의 분자 자가-조립 및 공동-조립은 물질을 원자 규모로 패턴화하는 우아하고 강력한 수단이다. 최근 몇 년 동안 자가-조립 생체적합물질, 특히 핵산으로 구성된 생체적합물질의 개발에 진전을 보여왔다. DNA는, 예를 들면, 나노스케일 형상 및 패턴, 분자 용기, 및 3차원 거시적 결정을 생성하는데 사용되어 왔다. 자가-조립 단백질을 설계하는 방법은 더 느리게 진행되었지만, 단백질의 기능적 및 물리적 특성이 이들을 고급 기능성 물질의 개발을 위한 구성 블록으로서 매력적이게 한다.

발명의 내용

[0004] 하나의 측면에서, 다음을 포함하는 나노구조체(nanostructure)가 제공된다:

[0005] (a) 다수의 제1 조립체로서, 각각의 제1 조립체는 다수의 동일한 제1 폴리펩타이드를 포함하는 제 1 조립체;

[0006] (b) 다수의 제2 조립체로서, 각각의 제2 조립체는 다수의 동일한 제2 폴리펩타이드를 포함하고, 여기서 제2 폴리펩타이드는 제1 폴리펩타이드와는 상이한 제2조립체를 포함하고;

[0007] 여기서 다수의 제1 조립체가 다수의 제2 조립체와 비공유적으로 상호작용하여 나노구조체를 형성하고;

[0008] 여기서 나노구조체는 나노구조체의 외부에 하나 이상의 파라믹소바이러스(paramyxovirus) 및/또는 뉴모바이러스(pneumovirus) F 단백질, 또는 이의 항원성 단편의 다중 카피를 표시한다.

[0009] 하나의 실시양태에서, (a) 제1 폴리펩타이드는 이의 전장(full length)을 따라 서열 번호 1-51로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리펩타이드의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성(identity)을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고;

[0010] (b) 제2 폴리펩타이드는 이의 전장을 따라 서열 번호 1-51로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리펩타이드의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0011] 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편은 이의 전장을 따라 서열 번호 53, 61-68, 및 101로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리펩타이드의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0012] 다양한 실시양태에서:

[0013] (a) 제1 폴리펩타이드는 이의 전장을 따라 T33-31A (서열 번호 51)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고 제2 폴리펩타이드는 이의 전장을 따라 T33-09B/T33-31B (서열 번호 44)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하거나;

[0014] (b) 제1 폴리펩타이드는 이의 전장을 따라 T33-15B (서열 번호 46)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고 제2 폴리펩타이드는 이의 전장을 따라 T33-15A (서열 번호 45)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하거나;

[0015] (c) 제1 폴리펩타이드는 이의 전장을 따라 I53-50A (서열 번호 7), I53-50A.1 (서열 번호 29), I53-50A.1NegT2 (서열 번호 30), 및 I53-50A.1PosT1 (서열 번호 31)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리펩타이드의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖고, 제2 폴리펩타이드는 이의 전장을 따라 I53-50B (서열 번호 8), I53-50B.1 (서열 번호 32), I53-

50B.1NegT2 (서열 번호 33), 및 I53-50B.4PosT1 (서열 번호 34)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리펩타이드의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖거나;

[0016] (d) 제1 폴리펩타이드는 이의 전장을 따라 I32-28A (서열 번호 21)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고 제2 폴리펩타이드는 이의 전장을 따라 I32-28B (서열 번호 22)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0017] 하나의 실시양태에서, 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편은 제1 폴리펩타이드와의 융합 단백질로서 발현된다. 하나의 이러한 실시양태에서, 다수의 제1 조립체 각각은 동일한 제1 폴리펩타이드를 포함하고; 또 다른 이러한 실시양태에서, 다수의 제1 조립체 전체는 둘 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 제1 폴리펩타이드의 서브세트(subset) 만이 F 단백질 또는 이의 항원성 단편과의 융합 단백질을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 각각의 제1 조립체는 제1 폴리펩타이드의 동형삼량체(homotrimer)를 포함한다.

[0018] 또 다른 실시양태에서, 융합 단백질은 제1 폴리펩타이드와 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편 사이에 위치한 아미노산 링커를 포함한다. 하나의 이러한 실시양태에서, 융합 단백질은 제1 폴리펩타이드와 파라믹소바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편 사이에 위치한 아미노산 링커를 포함한다.

[0019] 하나의 실시양태에서 아미노산 링커 서열은 하나 이상의 삼량체화 도메인을 포함하고; 또 다른 실시양태에서 아미노산 링커 서열은 Gly-Ser 링커를 포함한다.

[0020] 다양한 실시양태에서, 제1 폴리펩타이드는 이들의 전장을 따라 DS-Cav1-foldon-T33-31A (서열 번호 69), DS-Cav1-T33-31A (서열 번호 70), DS-Cav1-foldon-T33-15B (서열 번호 71), DS-Cav1-T33-15B (서열 번호 72), DS-Cav1-foldon-I53-50A (서열 번호 73), DS-Cav1-I53-50A (서열 번호 74), 및 DS-Cav1-I32-28A (서열 번호 75)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리펩타이드의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 제1 폴리펩타이드를 포함하거나 이들로 이루어진다. 또 다른 실시양태에서,

[0021] (a) 각각의 제1 폴리펩타이드가 이의 전장을 따라 DS-Cav1-foldon-T33-31A (서열 번호 69) 또는 DS-Cav1-T33-31A (서열 번호 70)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경우, 각각의 제2 폴리펩타이드는 이의 전장을 따라 T33-31B (서열 번호 44)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖거나;

[0022] (b) 각각의 제1 폴리펩타이드가 이의 전장을 따라 DS-Cav1-foldon-T33-15B (서열 번호 71) 또는 DS-Cav1-T33-15B (서열 번호 72)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경우, 각각의 제2 폴리펩타이드는 이의 전장을 따라 T33-15A (서열 번호 45)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖거나;

[0023] (c) 각각의 제1 폴리펩타이드가 이의 전장을 따라 DS-Cav1-foldon-I53-50A (서열 번호 73) 또는 DS-Cav1-I53-50A (서열 번호 74)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경우, 각각의 제2 폴리펩타이드는 이의 전장을 따라 I53-50B (서열 번호 8), I53-50B.1 (서열 번호 32), I53-50B.1NegT2 (서열 번호 33), 또는 I53-50B.4PosT1 (서열 번호 34)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리펩타이드의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖거나;

[0024] (d) 각각의 제1 폴리펩타이드가 이의 전장을 따라 DS-Cav1-I32-28A (서열 번호 75)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경우, 각각의 제2 폴리펩타이드는 이의 전장을 따라 I32-28B의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다.

[0025] 하나의 실시양태에서, 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편은 이의 전장을 따라 DS-Cav1(서열 번호 53)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 하나의 이러한 실시양태에서, 각각의 제1 폴리펩타이드는 아미노산 링커를 통해 이의 전장을 따라 서열 번호 7 (I53-50A)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드에 결합된 DS-Cav1의 아미노산 서열과 이의 전장을 따라 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드의 융합 폴리펩타이드를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 아미노산 링커는 Gly-Ser 링커를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 각각의 융합 단백질은 이의 전장을 따라 서열 번호 69-100으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 각각의 융합 단백질은 이의 전장을 따라 서열 번호 76 (F10)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 각각의 제2 폴리펩타이드는 이의 전장을 따라 I53-50B (서열 번호 8), I53-50B.1 (서열 번호 32), I53-50B.1NegT2 (서열 번호 33), 또는 I53-50B.4PosT1 (서열 번호 34)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 각각의 제2 폴리펩타이드는 이의 전장을 따라 I53-50B.4PosT1 (서열 번호 34)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0026] 또 다른 측면에서, 제1 폴리펩타이드 융합체를 발현하는 재조합 발현 핵산, 프로모터에 결합된 재조합 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터, 및 재조합 발현 벡터를 포함하는 재조합 숙주 세포가 제공된다.

[0027] 본원에 개시된 임의의 실시양태 또는 실시양태들의 조합의 나노구조체, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 면역원성 조성물이 또한 제공된다. 하나의 실시양태에서, 면역원성 조성물은 아주반트(adjuvant)를 추가로 포함할 수 있다.

[0028] 또 다른 측면에서, 유효량의 본원에 개시된 실시양태 또는 실시양태의 조합의 나노구조체 또는 면역원성 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하여 대상체에서 면역 반응을 생성하거나 RSV 감염을 치료 또는 예방함을 포함하여, 대상체에서 RSV F 단백질에 대한 면역 반응을 생성하거나, 대상체에서 RSV 감염을 치료 또는 제한하는 방법이 제공된다.

[0029] 원하는 나노구조체의 자발적 조립을 구동하기 위해 수성 조건에서 둘 이상의 나노구조체 성분을 혼합함을 포함하여, 본원에 개시된 임의의 실시양태 또는 실시양태들의 조합의 나노구조체를 조립하는 공정이 또한 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0030] 본 발명의 상기 측면들 및 수반되는 다수의 이점은, 첨부된 도면과 함께 취해질 때, 하기 상세한 설명을 참조하여 보다 잘 이해될 수 있는 바와 같이 보다 쉽게 인지될 것이다.

도 1은 시험관내 조립에 의한 항원-항유 나노구조체의 생산의 개략도를 보여준다. 주어진 나노구조체의 두 성분 또는 구성 블록은 개별적으로 발현 및 정제될 수 있고, 이것은 시험관내에서 정제된 성분을 혼합함으로써 나노구조체의 조립이 개시될 수 있게 하며, 이 공정을 시험관내 조립이라고 한다. 몇몇 실시양태에서, 나노구조체의 두 성분은 상이한 발현 숙주 (예를 들어, 인간 HEK293F 세포 또는 박테리아 대장균 세포)에서 발현될 수 있다. 당해 도면은 HEK293F 세포에서 생성된 항원-나노구조체 삼량체 융합 단백질 및 대장균에서 생성된 나노구조체 오량체 단백질의 시험관내 조립을 통한 20개의 삼량체 항원 (60개 항원 서브유닛)을 갖는 120개-서브유닛 나노구조체의 조립을 개략적으로 도시한다.

도 2는 조직 배양 상청액 중의 분비된 DS-Cav1, DS-Cav1-foldon-T33-31A 및 DS-Cav1-T33-31A 융합 단백질의 검출을 예시하는 그래프를 보여준다. ELISA 분석은 DS-Cav1 (상단), DS-Cav-1-foldon-T33-31A/T33-31B (왼쪽 하단) 및 DS-Cav-1-T33-31A/T33-31B (오른쪽 하단)을 발현하는 세포로부터의 조직 배양 상청액에 대해 수행되었다. RSV F에 결합하는 네 개의 상이한 단클론 항체를 사용하여 상청액에서 DS-Cav1 또는 DS-Cav1 융합 단백질의 존재를 평가하였다. 결과는 잘-접힌 RSV F 항원을 포함하는 단백질의 분비를 확인시켜 준다.

도 3은 DS-Cav1-I53-50A의 크기-배제 크로마토그래피를 보여준다. 고정화된 금속 친화성 크로마토그래피에 의해 조직 배양 상청액으로부터 정제된 단백질을 Superose™ 6 10/300 GL 크기 배제 컬럼에 적용하였다. 단백질은 단일의 단분산 화학종으로서 용출되었다.

도 4는 시험관내-조립된 DS-Cav1-I53-50 나노구조체의 크기 배제 크로마토그래피를 보여준다. 정제된 DS-Cav1-

I53-50A 및 I53-50B.4PT1 단백질을 대략 1:1 물 비로 혼합하고, 4℃에서 밤새 배양한 다음 세파크릴 S-500 16/60 HR 크기 배제 컬럼에 적용하였다. 조립된 나노구조체는 대략 65 mL로 단일의 단분산 피크로서 용출된 반면, 과량의 DS-Cav1-I53-50A 삼량체 성분은 대략 90 mL로 용출되었다.

도 5는 시험관내-조립된 DS-Cav1-I53-50 나노구조체의 음성 염색 전자 현미경 사진 및 이차원 등급 평균을 보여준다. 크기 배제 크로마토그래피로 정제된 시험관내-조립된 DS-Cav1-I53-50 나노구조체를 음성 염색 전자 현미경 (상부)에 의해 이미지화하였다. 다수의 나노구조체를 평균화하면 나노구조체의 I53-50 부분이 고도로 정렬되고 일관됨을 나타내는 이차원 등급 평균 (하단)이 산출되는 반면, 표시된 항원의 정확한 삼차원 위치는 DS-Cav1-I53-50A 융합 단백질의 DS-Cav1 및 I53-50A 도메인 사이의 링커의 유연성으로 인해 약간 변한다.

도 6은 DS-Cav1-I53-50 나노구조체의 항원성을 나타내는 일련의 그래프를 보여준다. 예비융합-특이적 항체 MPE8, D25 및 RSD5를 포함하여 네 개의 RSV F-특이적 단클론 항체를 사용한 ELISA (A)에 의한 정제된 DS-Cav1-I53-50 나노구조체의 분석은 DS-Cav1 항원이 올바르게 접혀있고 DS-Cav1-I53-50 나노구조체에 다가 표시될 때 예비융합 상태로 유지됨을 나타내었다. 이러한 발견은 다수의 RSV F-특이적 항체 (B-C)를 사용한 표면 플라즈몬 공명 측정에 의해 확인되었으며, 이것은, 삼량체 DS-Cav1과 비교할 때, DS-Cav1의 다가 표시가 항체의 해리 속도를 감소시키는 결합능 효과를 초래함을 추가로 시사하였다.

도 7은 DS-Cav1-I53-50 나노구조체로 면역화된 마우스로부터의 DS-Cav1-특이적 혈청 항체 역가(titer)를 나타내는 그래프이다. 마우스 그룹을 추가 항원이 결합된 I53-50 나노구조체, 삼량체 DS-Cav1, 또는 33%, 66% 또는 100% 원자가로 DS-Cav1 항원을 갖는 I53-50 나노구조체로 면역화시켰다. DS-Cav1-특이적 혈청 항체 역가는 DS-Cav1로 코팅된 플레이트 상에서 ELISA로 의해 측정하였다. 각 마우스에 대한 혈청 항체 역가는 원으로 표시되고, 각 그룹 내의 기하 평균은 수평선으로 표시된다.

도 8은 DS-Cav1-I53-50 나노구조체로의 면역화에 의해 유발된 혈청 중화 활성을 나타내는 그래프이다. 마우스 그룹을 추가 항원이 결합된 I53-50 나노구조체, 삼량체 DS-Cav1, 또는 33%, 66% 또는 100% 원자가로 DS-Cav1 항원을 갖는 I53-50 나노구조체로 면역화시켰다. 각 마우스에 대한 중화 역가는 원으로 표시되고, 각 그룹 내의 기하 평균은 수평선으로 표시된다.

도 9는 DS-Cav1-foldon I53-50 나노구조체로의 면역화에 의해 유발된 영양류 면역계의 면역원성을 나타내는 그래프이다. 붉은털 원숭이에 유리 DS-Cav1 삼량체 또는 100% 원자가로 DS-Cav1을 표시하는 DS-Cav1-foldon-I53-50 나노구조체를 0주 및 4주에 주사하였다. 두 경우 모두에서, DS-Cav1 항원의 용량은 50 µg이고, 면역원은 MF59-유사, 스쿠알렌계 수중유 에멀전 아주반트 SWE로 제형화되었다. 6주 및 16주에 동물로부터 수득한 혈청을 항-DS-Cav1 항체 역가 (A) 및 RSV-중화 항체 역가 (B)에 대해 평가하였다.

도 10은 I53-50A에 융합될 때 및/또는 정20면체 나노구조체로 더욱 조립될 때 DS-Cav1의 물리적 안정성을 나타내는 그래프이다. 삼량체 DS-Cav1, 삼량체 DS-Cav1-foldon-I53-50A, 및 등가 농도의 DS-Cav1을 함유하는 DS-Cav1-foldon-I53-50 나노구조체의 샘플을 4개의 분취량으로 나누어 20, 50, 70 또는 80℃에서 1시간 동안 배양하였다. 실온으로 냉각한 후, 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 D25 결합을 분석하였다.

도 11은 나노구조체의 물리적 안정성을 나타내는 그래프이다. 고유 트립토판 형광에 의해 모니터링되는 구아니딘 하이드로클로라이드 (GdnHCl)의 화학적 변성을 삼량체 DS-Cav1 (A-B), DS-Cav1-foldon-I53-50A (C-D), DS-Cav1-foldon-I53-50 (E-F), I53-50 (G-H), 및 I53-50A (I-J)의 물리적 안정성을 평가하기 위한 제2 항체-비의존적 기술로서 사용하였다. 데이터는 I53-50A 나노구조체 성분에 유전적으로 융합될 때의 DS-Cav1 항원의 우수한 물리적 안정성을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031]

인용된 모든 참고문헌은 전문이 본원에 참고로 포함된다. 본 출원 내에서, 달리 언급되지 않는 한, 이용된 기술은 다음과 같은 몇몇 잘 알려진 참고문헌에서 찾아볼 수 있다: *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Sambrook, et al., 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press), *Gene Expression Technology* (Methods in Enzymology, Vol. 185, edited by D. Goeddel, 1991. Academic Press, San Diego, CA), "Guide to Protein Purification" in *Methods in Enzymology* (M.P. Deutscher, ed., (1990) Academic Press, Inc.); *PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications* (Innis, et al. 1990. Academic Press, San Diego, CA), *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique*, 2nd Ed. (R.I. Freshney, 1987. Liss, Inc. New York, NY), *Gene Transfer and Expression Protocols*, pp. 109-128, ed. E.J. Murray, The Humana Press

Inc., Clifton, N.J.), and the Ambion 1998 Catalog (Ambion, Austin, TX).

- [0032] 본원에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 달리 문맥이 명확하게 지시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 본원에서 사용되는 "및"은 달리 명시적으로 언급되지 않는 한 "또는"과 상호교환적으로 사용된다.
- [0033] 본원에서 사용되는 바와 같이, 아미노산 잔기는 다음과 같이 약칭된다: 알라닌 (Ala; A), 아스파라긴 (Asn; N), 아스파르트산 (Asp; D), 아르기닌 (Arg; R), 시스테인 (Cys; C), 글루탐산 (Glu; E), 글루타민 (Gln; Q), 글리신 (Gly; G), 히스티딘 (His; H), 이소류신 (Ile; I), 류신 (Leu; L), 리신 (Lys; K), 메티오닌 (Met; M), 페닐알라닌 (Phe; F), 프롤린 (Pro; P), 세린 (Ser; S), 트레오닌 (Thr; T), 트립토판 (Trp; W), 티로신 (Tyr; Y), 및 발린 (Val; V).
- [0034] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약"은 언급된 파라미터의 $\pm 5\%$ 를 의미한다.
- [0035] 본 발명의 임의의 측면의 모든 실시양태는, 달리 문맥이 명확하게 지시하지 않는 한, 조합하여 사용될 수 있다.
- [0036] 달리 문맥이 명확하게 요구하지 않는 한, 상세한 설명 및 청구 범위 전체에서, '포함하다(comprise)', '포함하는(comprising)' 등의 단어는 배타적이거나 완전한 의미가 아닌 포괄적 의미로; 즉, "포함하지만, 이에 제한되지 않는"의 의미로 해석되어야 한다. 단수 또는 복수를 사용하는 단어는 각각 복수 및 단수를 또한 포함한다. 또한, "본원", "상기" 및 "하기" 및 유사한 의미의 단어들은, 본원에서 사용되는 경우, 본 출원의 특정 부분이 아니라 본 출원을 전체로서 지칭해야 한다.
- [0037] 본 개시의 실시양태들의 설명은 모든 것을 망라하거나 본 개시를 개시된 정확한 형태로 제한하려는 것은 아니다. 본 개시의 특정 실시양태들, 및 이에 대한 실시예들이 예시적인 목적으로 본원에 기술되어 있지만, 관련 기술 분야의 숙련가들이 인식할 수 있는 바와 같이, 다양한 등가의 수정들이 본 개시의 범위 내에서 가능하다.
- [0038] 제1 측면에서, 본 개시는 다음을 포함하는 나노구조체를 제공한다:
- [0039] (a) 다수의 제1 조립체로서, 각각의 제1 조립체는 다수의 동일한 제1 폴리펩타이드를 포함하는 제1 조립체;
- [0040] (b) 다수의 제2 조립체로서, 각각의 제2 조립체는 다수의 동일한 제2 폴리펩타이드를 포함하고, 여기서 제2 폴리펩타이드는 제1 폴리펩타이드와는 상이한 제2 조립체를 포함하고;
- [0041] 여기서 다수의 제1 조립체가 다수의 제2 조립체와 비공유적으로 상호작용하여 나노구조체를 형성하고;
- [0042] 여기서 나노구조체는 나노구조체의 외부에 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편의 다중 카피를 표시한다.
- [0043] 나노구조체 외부에 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질을 다중 표시하는 자가-조립 폴리펩타이드 나노구조체가 본원에 개시되어 있다. 제1 및 제2 폴리펩타이드 쌍의 다중 카피는 자가-조립하여 정20면체 나노구조체와 같은 나노구조체를 형성할 수 있다. 나노구조체는 제1 조립체와 제2 조립체를 정20면체 대칭을 갖는 것과 같은 나노구조체로 배향시키는 대칭적으로 반복된, 비-자연적, 비-공유적 폴리펩타이드-폴리펩타이드 계면을 포함한다.
- [0044] 본 발명의 나노구조체는 이들이 자연적으로 발생하지 않는다는 점에서 합성이다. 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 재조합 생산 또는 화학적 합성을 포함한 임의의 적합한 수단에 의해 생성될 수 있는 비-자연 발생적 단백질이다. 다수의 제1 폴리펩타이드의 각 구성원은 서로 동일하며 (제1 폴리펩타이드가 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편과 융합 폴리펩타이드로서 존재하는 경우라도, F 단백질 또는 이의 항원성 단편은 제1 폴리펩타이드마다 상이할 수 있다), 다수의 제2 폴리펩타이드의 각 구성원은 서로 동일하다. 제1 단백질 및 제2 단백질은 상이하다. 제1 및 제2 폴리펩타이드에 대한 특정 한일차 아미노산 서열 요건은 없다. 미국 공개 특허 출원 제20160122392호 및 공개된 PCT 출원 제W02014/124301호는 합성 나노구조체를 설계하는 방법을 기술하며, 여기서 나노구조체는 제1 및 제2 폴리펩타이드의 특정 일차 아미노산 서열에 의존하지 않는다.
- [0045] 다수의 (2, 3, 4, 5, 6개, 또는 그 이상) 제1 폴리펩타이드는 자가-조립하여 제1 조립체를 형성하고, 다수의 (2, 3, 4, 5, 6개, 또는 그 이상) 제2 폴리펩타이드는 자가-조립하여 제2 조립체를 형성한다. 다수의 이러한 제1 및 제2 조립체를 그후 설계된 계면을 통해 비공유적으로 자가-조립하여 나노구조체를 생성한다.

- [0046] 제1 조립체에서의 제1 폴리펩타이드의 수는 제2 조립체에서의 제2 폴리펩타이드의 수와 동일하거나 상이할 수 있다. 하나의 예시적인 실시양태에서, 제1 조립체는 제1 폴리펩타이드의 삼량체를 포함하고, 제2 조립체는 제2 폴리펩타이드의 이량체를 포함한다. 추가의 예시적인 실시양태에서, 제1 조립체는 제1 폴리펩타이드의 삼량체를 포함하고, 제2 조립체는 제2 폴리펩타이드의 삼량체를 포함한다. 추가의 예시적인 실시양태에서, 제1 조립체는 제1 폴리펩타이드의 삼량체를 포함하고, 제2 조립체는 제2 폴리펩타이드의 오량체를 포함한다.
- [0047] 제1 및 제2 폴리펩타이드는 생성되는 나노구조체의 소정의 목적을 위해 적합한 길이일 수 있다. 하나의 실시양태에서, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 전형적으로 30-250개 아미노산 길이이고; 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드의 길이는 동일하거나 상이할 수 있다. 다양한 추가의 실시양태에서, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 30-225, 30-200, 30-175, 50-250, 50-225, 50-200, 50-175, 75-250, 75-225, 75-200, 75-175, 100-250, 100-225, 100-200, 100-175, 125-250, 125-225, 125-200, 125-175, 150-250, 150-225, 150-200, 및 150-175개 아미노산 길이이다.
- [0048] 서열 번호 1-51의 단리된 폴리펩타이드는 정20면체 나노구조체와 같은 나노구조체를 형성하기 위해 쌍으로 자가-조립하는 능력을 위해 설계되었다. 이 설계는 나노구조체를 형성하기 위해 조립될 수 있는 폴리펩타이드 쌍의 각 구성원에 적합한 계면 잔기의 설계를 포함하였다. 이렇게 형성된 나노구조체는 제1 조립체와 제2 조립체를 정20면체 대칭을 갖는 것과 같은 나노구조체로 배향시키는 대칭적으로 반복된, 비-자연적, 비-공유적 폴리펩타이드-폴리펩타이드 계면을 포함한다. 따라서, 하나의 실시양태에서 제1 및 제2 폴리펩타이드는 그룹 서열 번호 1-51로부터 선택된다. 각 경우에, N-말단 메티오닌 잔기는 선택적(optional)이다.

표 1

명칭	아미노산 서열	확인된 계면 잔기
I53-34A 서열 번호 1	(M)EGMDPLAVLAESRLPLLTVRGGEDLAGLATVLELMGVGALEITLR TEKGLEALKALRKSGLLLGAGTVRSPKEAEAALVSPGLLEEV AALAQARGVPYLPGLVTPTEVERALALGLSALKFFPAEPFQGVRLRAY AEVFPVVRFLPTGGIKKEHLPHYAALPNLLAVGGSWLLQGDAAVMKKV KAAKALLSPQAPG	I53-34A: 28, 32, 36, 37, 186, 188, 191, 192, 195
I53-34B 서열 번호 2	(M)TKKVGIVDTTFARVDMAEAAIRTLKALSPNIKIIRKTVPGIKDLPV ACKKLEEEGCDIVMALGMPGKAEDKVCACHEASLGLMLAQLMTNKHI EVFVHEDEAKDDDELILALVRAIEHAANVYLLFKPEYLTRMAGKGLR QGREDAGPARE	I53-34B: 19, 20, 23, 24, 27, 109, 113, 1 16, 117, 120, 124, 148
I53-40A 서열 번호 3	(M)TKKVGIVDTTFARVDMASAAITLKMESPNIKIIRKTVPGIKDLPV ACKKLEEEGCDIVMALGMPGKAEDKVCACHEASLGLMLAQLMTNKHI EVFVHEDEAKDDAELKILAAARRAIEHALNVYLLFKPEYLTRMAGKGLR QGFEDAGPARE	I53-40A: 20, 23, 24, 27, 28, 109, 112, 1 13, 116, 120, 124
I53-40B 서열 번호 4	(M)STINQLKALKVIPVIAIDNAEDIIPLGKVLAEENGLPAAEITFRSS AAVKAIMLLRSAQPEMLIGAGTILNGVQALAAKEAGATFVVSPGFNPNT VRACQIIIGIDIVPGVNNPSTVEAALEMGLTTLKFFPAEASGGISMKSL VGPGYDIRLMPTGGITPSNIDNYLAIPQVLACGGTWMVDKGLVTNGEWD EIALRTREIVEQVNP	I53-40B: 47, 51, 54, 58, 74, 102
I53-47A 서열 번호 5	(M)PIFTLNTNIKATDVPSDFLSLTSRLVGLILSKPGSYVAHVINTDQQ LSFGGSTNPAAFGLMSIGGIEPSKNRDHSAVLFHDHLNAMLGIPKNRM YIHFVNNGDDVGNWGTTF	I53-47A: 22, 25, 29, 72, 79, 86, 87
I53-47B 서열 번호 6	(M)NQSHSKDYETVRIAVVRARWHADIVDACVEAFEIAMAAGGDRFAV DVFDVPGAYEIPHLARTLAETGRYGAVLGTAFFVNGGIYRHEFVASAVI DGMNVQLSTGVPVLSAVLTPHRYRDSAHHRRFFAAHFAVKGVEAARAC IEILAAREKIAA	I53-47B: 28, 31, 35, 36, 39, 131, 132, 1 35, 139, 146
I53-50A 서열 번호 7	(M)KMEELFKKKHIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPD ADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEFIVSPHLDEE ISQFCCKEKGVFYMPGVMTPTLVKAMKLGHITILKLFPGEVVGPQFVKAMK GFFPNVKFVPTGGVNLNVCEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAK AFVEKIRGCTE	I53-50A: 25, 29, 33, 54, 57
I53-50B 서열 번호 8	(M)NQSHSKDYETVRIAVVRARWHAEIVDACVSAFEAAMADIGGDRFAV DVFDVPGAYEIPHLARTLAETGRYGAVLGTAFFVNGGIYRHEFVASAVI DGMNVQLSTGVPVLSAVLTPHRYRSDAHTLLFLALFAVKGMEAAARAC VEILAAREKIAA	I53-50B: 24, 28, 36, 124, 125, 127, 128 , 129, 131, 132, 133, 135, 139
I53-51A 서열 번호 9	(M)FTKSGDDGNTNVINKRVGKDSPLVNFLGDLDELNSFIGFAISKIPW EDMKKDLERVQVELFEIGEDLSTQSSKKKIDESYVLWLLAATAIYRIES GPVKLFVPGGSEASVLHVTRSVARRVERNNAVKYTKELPEINRMIIIVY LNLSSLLFAMALVANKRRNQSEKIYEIGKSW	I53-51A: 80, 83, 86, 87, 88, 90, 91, 94, 166, 172, 176

[0049]

I53-51B 서열 번호 10	(M)NQSHKDYETVRIAVVRARWHADIVDQCVRAFEEMADAGGDRFAV DVFDVPGAYEIPLHARTLAETGRYGAVLGTAFVVGGIYRHEFVASAVI DGMNVQLSTGVPVLSAVLTPHRYRSSREHHEFFREHFVMVGVEAAAAC ITILAAREKIAA	I53-51B: 31, 35, 36, 40, 122, 124, 128, 131, 135, 139, 143, 146, 147
I52-03A 서열 번호 11	(M)GHTKGPTPQQHDGSLRIGIVHARWNKTIIMPLLIGTIAKLECGV KASNIIVQSVPGSWELPIAVQRLYSASQLQTPSSGPSLSAGDLLGSSTT DLTALPTTASSTGPFDAI I AIGVLIKGETMHFEYIADSVSHGLMRVQL DTGVPVIFGVLTVLTDQAKARAGVIEGSHNHGEDWGLAAVEMGVRRRD WAAGKTE	I52-03A: 28, 32, 36, 39, 44, 49
I52-03B 서열 번호 12	(M)YEVHDADVDFYLGKDYAAEASDIADLVRSRTPEASSLLDVAC GTGTHLEHFTKEFGDTAGLELSEDMLTHARKRLPDATLHQGDMRDFQLG RKFSAVVSMFSSVGYLKTVAELGAAVASFAEHLEPGGVVVEPWFPET FADGWVSADVRRDGRTVARVSHSVREGNATRMEVHFTVADPGKGVRRHF SDVHLITLHFHQREYEAFAAGLRVEYLEGGP'SGRGLFVGVA	I52-03B: 94, 115, 116, 206, 213
I52-32A 서열 번호 13	(M)GMKEKFLVLIITHGDFGKGLLSGAEVIIKGQENVHTVGLNLGDNIEK VAKEVMRIIIAKLAEDKEIIIVVDLFGGSPFNIALEMMKTFDVKVITGI NMPMLVELLTSINVYDTTELLENISKIKDGIKVIKSSSLKM	I52-32A: 47, 49, 53, 54, 57, 58, 61, 83, 87, 88
I52-32B 서열 번호 14	(M)KYDGSKLRIGILHARWNLEIIAALVAGAIKRLQEFVKAENII IET VPGSFELPYGSKLFVEKQKRLGKPLDAIIPIGVLIKGSTMHFEYICDST THQLMKLNFELGIPVIFGVLTCLTDEQAEARAGLIEGKMHNHGEDWGAA AVEMATKFN	I52-32B: 19, 20, 23, 30, 40
I52-33A 서열 번호 15	(M)AVKGLGEVDQKYDGSKLRIGILHARWNKIIILALVAGAVLRLEFG VKAENII IETVPGSFELPYGSKLFVEKQKRLGKPLDAIIPIGVLIKGST MHFEYICDSTTHQLMKLNFELGIPVIFGVLTCLTDEQAEARAGLIEGKM HNHGEDWGAAAVEMATKFN	I52-33A: 33, 41, 44, 50
I52-33B 서열 번호 16	(M)GANWYLDNESSRLSFTSTKNADIAEVHRFLVLHGKVDPKGLAEVEV ETESISGTGILRDMMLRVLVFQVSKFPVAQINAQLDMRPINNLA PGAQL ELRLPLTVSLRGKSHSYNAELLATRLDERRFQVVTLEPLVIHAQDFDMV RAFNALRLVAGLSAVSLSPVPGAVLIFTAR	I52-33B: 61, 63, 66, 67, 72, 147, 148, 1 54, 155
I32-06A 서열 번호 17	(M)TDYIRDGSAIKALSFII LAEADLRHIPQDLQRLAVRVIHACGMVD VANDLAFSEGAGKAGRNALLAGAPILCDARMVAEGITRSRLPADNRVIY TLDSPSVPELAKKIGNTRSAALDLWLPHIEGSIVAIGNAPTALFRLFE LLDAGAPKPAIIGMPVGFVGAAESKDELAANSRGVPYVIVRGRGGSA MTAAAVNALASERE	I32-06A: 9, 12, 13, 14, 20, 30, 33, 34
I32-06B 서열 번호 18	(M)ITVFGKSKLAPPREKLAEVYSSHLGLDIPKGKHAIRFLCLEKE DFYYPFDRSDDYTVIEINLMAGRSEETKMLLIFLLFIALERKLGIRAH VEITIKEQPAHCWGFRGRTGDSARDLDYDIYV	I32-06B: 24, 71, 73, 76, 77, 80, 81, 84, 85, 88, 114, 118
I32-19A 서열 번호 19	(M)GSDLQKLQRFSTCDISDGLLNVINPTGGYFPNLTAISPPQNSSIV GTAYTVLFAPIDDPRAVNYIDSVPPNSILVLALEPHLQSQFHPFIKIT QAMYGGLMSTRAQYLKSNGTIVVFGRI RDVDEHRTL NHPVFAYGVGSCAP KAVVKA VGTNVQLKILTS DGV TQ TICPGDYIAGDNNGIVRIPVQETDIS KLVTYIEKSI EVDRLVSEAIKNGLPAAQAQTARRMVLKDYI	I32-19A: 208, 213, 218, 222, 225, 226, 229, 233

[0050]

I32-19B 서열 번호 20	(M)SGMRVYLGA DHAGVELKQAI I AFLKMTGHEPIDCGALRYDADDYP AFCIAAATRTVADPGSLGIVLGGSGNGEQIAANKVPGARCALAWSVQTA ALAREHNNAQLIGIGGRMHTLEELRIVKAFVTTTPWSKAQRHQRRIDIL AEYERTHEAPPVPGAPA	I32-19B: 20, 23, 24, 27, 117, 118, 122, 125
I32-28A 서열 번호 21	(M)GDDARIAAIGDDELNSQIGVLLAEPLPDDVRAALSAIQHDLFDLG GELCIPGHAAITEDHLLRLALWLHYNGQLPPLEEFILPGGARGAALAH VCRVCRRARERSIKALGASEPLNIAPAAVYNLLSDLLFVLARVLNRAAG GADVLWDRTRAH	I32-28A: 60, 61, 64, 67, 68, 71, 110, 12 0, 123, 124, 128
I32-28B 서열 번호 22	(M)ILSAEQSFTLRHPHGQAAALAFVREPAAALAGVQRLRGLSDGEQV WGELLVRVPLLGEVDLPFRSEIVRTPQGAELRPLTLTGERAWVAVSGQA TAAEGGEMAFQFQAHLATPEAEGEGGAFAFVVMVQAAAGVTLILLVAMA LPQGLAAGLPPA	I32-28B: 35, 36, 54, 122, 129, 137, 140 , 141, 144, 148
I53-40A.1 서열 번호 23	(M)TKKVGIVDTTFARVDMASAAITLKMESPNIKIIRKTVPGIKDLPV ACKKLEEEGCDIVMALGMPGKKEKDKVCAHEASLGLMLAQLMTNKHII EVFVHEDEAKDDAELKILAARRAIEHALNVYLLFKPEYLTRMAGKGLR QGFEDAGPARE	I53-40A: 20, 23, 24, 27, 28, 109, 112, 1 13, 116, 120, 124
I53-40B.1 서열 번호 24	(M)DDINNQLKRLKVIPIVIAIDNAEDI IPLGKVLAEENGLPAAEITFRSS AAVKAIMLLRSAQPEMLIGAGTILNGVQALAAKEAGADFVVSFGFNPNT VRACQIIGIDIVPGVNNPSTVEQALEMGLTTLKFFPAEASGGISMVKS L VGPGDIIRLMPITGGITPDNIDNYLAIPQVLACGGTWMVDKLVNNGEWD EIALRTREIVEQVNP	I53-40B: 47, 51, 54, 58, 74, 102
I53-47A.1 서열 번호 25	(M)PIFTLNTNIKADDVPSDFLSLTSRLVGLILSKPGSYVAHVINTDQQ LSFGGSTNPAAFGLTMSIGGIEPDKNRHSVAVLFDHLNAMLGIPKNRMY IHFVNLDGDDVGWNGTTF	I53-47A: 22, 25, 29, 72, 79, 86, 87
I53-47A.1NegT 2 서열 번호 26	(M)PIFTLNTNIKADDVPSDFLSLTSRLVGLILSEPGSYVAHVINTDQQ LSFGGSTNPAAFGLTMSIGGIEPDKNEDHSVAVLFDHLNAMLGIPKNRMY IHFVLDGDDVGWNGTTF	I53-47A: 22, 25, 29, 72, 79, 86, 87
I53-47B.1 서열 번호 27	(M)NQSHSHKHETVRIAVVRARWHADIVDACVEAFEIAMAAIGGDRFAV DVFDVPGAYEIPLHARTLAETGRYGAVLGTAFVVDGGIYRHEFVASAVI DGMNVQLDTGVPVLSAVLTPHRYRDSDEHHRFFAAHFAVKGVEAARAC IEILNAREKIAA	I53-47B: 28, 31, 35, 36, 39, 131, 132, 1 35, 139, 146
I53-47B.1NegT 2 서열 번호 28	(M)NQSHSHKHETVRIAVVRARWHADIVDACVEAFEIAMAAIGGDRFAV DVFDVPGAYEIPLHARTLAETGRYGAVLGTAFVVDGGIYDHEFVASAVI DGMNVQLDTGVPVLSAVLTPHEYEDSDEDEHFFAAHFAVKGVEAARAC IEILNAREKIAA	I53-47B: 28, 31, 35, 36, 39, 131, 132, 1 35, 139, 146
I53-50A.1 서열 번호 29	(M)KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPD ADTVIKALSVLKEKGAII GAGTVTSVEQCRKAVESGAEFIVSPHLDEEI SQFCKEKGVFYMPGVMTPTLVKAMKLGHDILKLFPGEVVGPFVKAMK GPFPNVKFVPTGGVNLNDNVCEWFKAGVLAVGVGDALVKGDPDEVREKAK KFVEKIRGCTE	I53-50A: 25, 29, 33, 54, 57

[0051]

I53-50A.1NegT 2 서열 번호 30	(M)KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPD ADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEI SQFCKEKGVFYMPGVMTPTTELVKAMKLGHDILKLPGEVVGPEFVEAMK GPFNVKVFVPTGGVDLDDVCEWFDAGVLAVGVGDALVEGDPDEVREDAK EFVEEIRGCTE	I53-50A: 25, 29, 33, 54, 57
I53-50A.1PosT 1 서열 번호 31	(M)KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPD ADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEI SQFCKEKGVFYMPGVMTPTTELVKAMKLGHDILKLPGEVVGPFVKAMK GPFNVKVFVPTGGVNLNDNVCKWFKAGVLAVGVGKALVKGKPDDEVREKAK KFVKKIRGCTE	I53-50A: 25, 29, 33, 54, 57
I53-50B.1 서열 번호 32	(M)NQHSHKDHETVRIAVVRARWHAIEVDACVSAFEAAMRDIGGDRFAV DVFDVPGAYEIPLHARTLAETGRYGAVLGTAFVVGGIYRHEFVASAVI DGMNVQLDTGVPVLSAVLTPHRYRDSADHTLLFLALFAVKGMEARAC VEILAAREKIAA	I53-50B: 24, 28, 36, 124, 125, 127, 128 , 129, 131, 132, 133, 135, 139
I53-50B.1NegT 2 서열 번호 33	(M)NQHSHKDHETVRIAVVRARWHAIEVDACVSAFEAAMRDIGGDRFAV DVFDVPGAYEIPLHARTLAETGRYGAVLGTAFVVDGGIYDHEFVASAVI DGMNVQLDTGVPVLSAVLTPHEYEDSDADHTLLFLALFAVKGMEARAC VEILAAREKIAA	I53-50B: 24, 28, 36, 124, 125, 127, 128 , 129, 131, 132, 133, 135, 139
I53-50B.4PosT 1 서열 번호 34	(M)NQHSHKDHETVRIAVVRARWHAIEVDACVSAFEAAMRDIGGDRFAV DVFDVPGAYEIPLHARTLAETGRYGAVLGTAFVVGGIYRHEFVASAVI NGMNVQLNTGVPVLSAVLTPHNYDKSKAHTLLFLALFAVKGMEARAC VEILAAREKIAA	I53-50B: 24, 28, 36, 124, 125, 127, 128 , 129, 131, 132, 133, 135, 139

[0052]

[0053] I53-40A 속 (서열 번호 35)

[0054] (M)TKKVGIVDTTFARVDMASAAILTLKMESPNIKIIRKTVPGIKDLPVACKKLEEEGCDIVMALGMPGK(A/K)EKDKVCAHEASLGLMLAQLMTNKHII
EVFVHEDEAKDDAELKILAARRAIEHALNVYLLFKPEYLTRMAGKGLRQGFEDAGPARE

[0055] I53-40B 속 (서열 번호 36)

[0056] (M)

[0057] (S/D)(T/D)INNQLK(A/R)LKVIPVIAIDNAEDIIPLGKVLAEGLPAAEITFRSSAAVKAIMLLRSAQPEMLIGAGTILNGVQALAAKEAGA(T/D)FV
VSPGFNPNTVRACQIIGIDIVPGVNNPSTVE(A/Q)ALEMGLTLKFFPAEASGGISMVKS LVGPYGDIRLMPTGGITP(S/D)NIDNYLAIPQVLACGGTW
MVDKKLV(T/R)NGEWDEIARLTREIVEQVNP

[0058] I53-47A 속 (서열 번호 37)

[0059] (M)PIFTLNTNIKA(T/D)DVPSDFLSLTSRLVGLILS(K/E)PGSYAVHINTDQQLSFGGSTNPAAFGLMSIGGIEP(S/D)KN(R/E)DHSAVLF DHL
NAMLGIPKNRMYIHFV(N/D)L(N/D)GDDVGWNGTTF

[0060] I53-47B 속 (서열 번호 38)

[0061] (M)NQHSHKD(Y/H)ETVRIAVVRARWHADIVDACVEAFEIAMAAIGGDRFAVDVFDVPGAYEIPLHARTLAETGRYGAVLGTAFVV(N/D)GGIY(R/D)H
EFVASAVIDGMNVQL(S/D)TGVPVLSAVLTPH(R/E)Y(R/E)DS(A/D)E(H/D)H(R/E)FFAAHFVAVKGVEAARACIEIL(A/N)AREKIAA

[0062] I53-50A 속 (서열 번호 39)

[0063] (M)KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFC
KEKGVFYMPGVMTPTTELVKAMKLGH(T/D)ILKLPGEVVG(P/Q/E)FV(K/E)AMKGPFNVKVFVPTGGV(N/D)LD(N/D)VC(E/K)WF(K/D)AGVLA
VGVG(S/K/D)ALV(K/E)G(T/D/K)PDEVRE(K/D)AK(A/E/K)FV(E/K)(K/E)IRGCTE

[0064] I53-50B 속 (서열 번호 40)

[0065] (M)NQHSHKD(Y/H)ETVRIAVVRARWHAIEVDACVSAFEAAM(A/R)DIGGDRFAVDVFDVPGAYEIPLHARTLAETGRYGAVLGTAFVV(N/D)GGIY(R
(/D)HEFVASAVI(D/N)GMMNVQL(S/D/N)TGVPVLSAVLTPH(R/E/N)Y(R/D/E)(D/K)S(D/K)A(H/D)TLLFLALFAVKGMEARACVEILAAR
EKIAA

[0066] T32-28A (서열 번호 41)

[0067] (M)GEVPIGDPKELNGMEIAAVYLQPIEMEPRGIDLAASLADIHLEADIHALKNNPNNGFPEGFWMPYLTIAAYALANADTGAIKTGTLMPMVADDGPHYGANI

AMEKDKKGGFGVGTALTLISNPEKQGFGRHVDEETGVGKWFEPFVVITYFFKYTGTPK

- [0068] T32-28B (서열 번호 42)
- [0069] (M)SQAIGILELTSIAKGMELGDAMLKSANVDLLVSKTISPGKFLMLGGDIGAIQQALETGTSQAGEMLVDSLVLANIHPVLPAPISGLNSVDKRQAVGIV
ETWSVAACISAADLAVKGSNVTLVRVHMAFGIGGKCYMVVAGDVLDAAAVATASLAAGAKLLVYASIPRPHEAMWRQMVEG
- [0070] T33-09A (서열 번호 43)
- [0071] (M)EEVVLITVPSALVAVKIAHALVEERLAACVNIVPGLTSIYRWQGSVSDHELLLVKTTTHAFPKLKERVKALHPYTVPEIVALPIAEGNREYLDWLRE
NTG
- [0072] T33-09B (서열 번호 44)
- [0073] (M)VRGIRGAI TVEEDTPAAILAATIELLLKMLEANGIQSYEELA AVIFTVTEDLTSAPFAEAARLIGMHRVP LLSAREVPVPGSLPRVIRVLALWNTDTPQ
DRVRHVYLNEAVRLRPDLESAQ
- [0074] T33-15A (서열 번호 45)
- [0075] (M)SKAKIGIVTVSDRASAGITADISGKAIILALNLYLTSEWEPYQVIPDEQDVIE TTLIKMADEQDCCLIVTTGGTGP AKRDVTPEATEAVCDRMPGFG
ELMRAESLKEVPTAILSRQTAGLRGDSLIVNLPGPASISDCLLAVFPAIPYCIDLMEGPYLECNEAMIKPFRPKAK
- [0076] T33-15B (서열 번호 46)
- [0077] (M)VRGIRGAI TVNSDTPTSII IATIL LLEKMLEANGIQSYEELA AVIFTVTEDLTSAPFAEAARQIGMHRVP LLSAREVPVPGSLPRVIRVLALWNTDTPQ
DRVRHVYLSEAVRLRPDLESAQ
- [0078] T33-21A (서열 번호 47)
- [0079] (M)RITTKVGDKGSTR LFGGEEVWKDSPIIEANGTLDELTSF IG EAKHYVDEEMKGILEEIQNDIYKIMGEIGSKGKIEGISEERIAWLLKLILRYMEMVNL
KSFVLPGGTLES AKLDVCRTIARRALRKVLVTREFGIGAEAAAYLLALSDLLFLLARVIEIEKNKLKEVRS
- [0080] T33-21B (서열 번호 48)
- [0081] (M)PHLVIEATANLRLETSPGELLEQANKALFASGQFGEADIKSRFVTLEAYRQGTAAVERAYLHACLSILDGRDIATRLLGASLCAVLAEAVAGGGEEGV
QVSVEVREMERLSYAKRVVARQR
- [0082] T33-28A (서열 번호 49)
- [0083] (M)ESVNTSFLSPSLVTIRDFDNGQFAVLRIGRTGFPADKGDIDLCLDKMIGVRAAQIFLGDDTEDGFKGPHIRIRCVDIDDKHTYNAMVYVDLIVGTGASE
VERETAEEEAKLALRVALQVDIADEHSCVTQFEMKLREELSSDSFHPDKDEYYKDFL
- [0084] T33-28B (서열 번호 50)
- [0085] (M)PVIQTFVSTPLDHHKRLLLAIYIRIVTRVVLGKPEDLVMMTFHDSTPMHFFGSTDPVACVRVEALGGYGPSEPEKVTSIVTAAITAVCGIVADRIFVLY
FSPLHCGWNGTNF
- [0086] T33-31A (서열 번호 51)
- [0087] (M)EEVVLITVPSALVAVKIAHALVEERLAACVNIVPGLTSIYREEGSVSDHELLLVKTTTDAFPK LKERVKELHPYEVPEIVALPIAEGNREYLDWLRE
NTG
- [0088] 표 1은 제1 및 제2 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제공하며; 표 1의 우측 컬럼은 생성된 조립된 나노구조체의
계면에 존재하는 것으로 확인된 각각의 예시적인 폴리펩타이드의 잔기 수를 확인시켜 준다 (즉, "확인된 계면
잔기"). 알 수 있는 바와 같이, 서열 번호 1-34의 예시적인 폴리펩타이드에 대한 계면 잔기의 수는 4-13개에
이른다. 다양한 실시양태에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드는 이의 길이에 걸쳐 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%,
92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일하고 서열 번호 1-34로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리
펩타이드의 아미노산 서열과 (주어진 폴리펩타이드에 대한 계면 잔기의 수에 따라) 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6,
7, 8, 9, 10, 11, 12, 또는 13개 확인된 계면 위치에서 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에
서, 제1 및 제2 폴리펩타이드는 이의 길이에 걸쳐 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,
97%, 98%, 또는 99% 동일하고, 서열 번호 1-51로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리펩타이드의 아미노산 서열
과 확인된 계면 위치의 적어도 20%, 25%, 33%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 또는 100%에서 동일한 아
미노산 서열을 포함한다.

[0089] 일반적으로 단백질의 경우와 마찬가지로, 폴리펩타이드는 나노구조체로의 후속 조립을 방해하지 않으면서 설계된 서열에서 일부 변형을 견딜 것으로 예상된다: 특히 이러한 변형이 보존적 아미노산 치환을 포함하는 경우. 여기서 사용되는 바와 같이, "보존적 아미노산 치환"은 소수성 아미노산 (Ala, Cys, Gly, Pro, Met, Ser, Thr, Val, Ile, Leu)은 다른 소수성 아미노산으로만 치환될 수 있고; 별키한 측쇄를 갖는 소수성 아미노산 (Phe, Tyr, Trp)은 별키한 측쇄를 갖는 다른 소수성 아미노산으로만 치환될 수 있으며; 양으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산 (Arg, His, Lys)은 양으로 하전된 측쇄를 갖는 다른 아미노산으로만 치환될 수 있고; 음으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산 (Asp, Glu)은 음으로 하전된 측쇄를 갖는 다른 아미노산으로만 치환될 수 있으며; 극성의 비하전된 측쇄를 갖는 아미노산 (Ser, Thr, Asn, Gln)은 극성의 비하전된 측쇄를 갖는 다른 아미노산으로만 치환될 수 있음을 의미한다.

[0090] 표 2는 서열 번호 1-34로 표시되는 본 발명의 각각의 예시적인 폴리펩타이드에 대한 표면 아미노산 잔기 수를 열거한다. 따라서, 다양한 실시양태에서, 1개 또는 그 이상 (적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50개, 또는 그 이상)의 이러한 표면 잔기가 본 발명의 폴리펩타이드에서 변형될 수 있다. 괄호 안의 잔기는 선택적이다.

표 2

명칭	아미노산 서열	계면에 가깝지 않은 표면 잔기
I53-34A 서열 번호1	(M)EGMDPLAVLAESRLLPLLTVRGGEDLAGLATVLELMGVGALEITLRTEKGLEA LKALRKSGLLLGAGTVRSPKEAAEALEAGAAFLVSPGLLEEVAALAQARGVPYLP VLTPTEVERALALGLSALKFFPAEPFQGVRLRAYAEVFPVRFPTGGIKEEHLF HYAALPNLLAVGGSWLLQGDAAVMKKVKAALKSPQAPG	I53-34A: 6,8,9,12,14,22,25, 48,49,50,52,53,56, 73,74,81,94,95,101 ,102,103, 104,119,122,137,14 0,143,147, 150,151,153,161,16 2,163,164, 166,167,170,172,18 4,193,198, 199,200,202
I53-34B 서열 번호2	(M)TKKVGIVDTTFARVDMASAAIRTLKALSPNIKIIRKTVPGIKDLPVACKKLE EEGCDIVMALGMPGKAEDKVCHEASLGLMLAQLMTNKHIIEVFVHEDEAKDDDE LDILALVRAIEHAANVYLLFKPEYLTRMAGKGLRQGREDA GPARE	I53-34B: 3,12,31,33,35,36,5 1,54,55,56,59,69,7 0,71,74,93,103,106 ,107,108,131,132,1 33,134,138,142,153
I53-40A 서열 번호3	(M)TKKVGIVDTTFARVDMASAAIRTLKALSPNIKIIRKTVPGIKDLPVACKKLE EEGCDIVMALGMPGKAEDKVCHEASLGLMLAQLMTNKHIIEVFVHEDEAKDDAE LKILAARRAIEHALNVYLLFKPEYLTRMAGKGLRQGFEDAGPARE	I53-40A: 3,4,31,33,35,36,37 ,51,54,55,56, 57,59,69,70,71,74, 93,103,106, 118,127,128,131,13 2,133,134, 135,138,139,142,15 0,153
I53-40B 서열 번호4	(M)STINNQLKALKVIPVIAIDNAEDIIPLGKVLAEGLPAAEITFRSSAAVKAIM LLRSAQPEMLIGAGTILNGVQALAAKEAGATFVSPGFNPNTVRACQIIGIDIVPG VNNPSTVEAAALEMGLTTLKFFPAEASGGISMVKSLVGPYGDIRLMPTGGITPSNID NYLAIPQVLACGGTWMVDKLVNTGEWDEIARLTREIVEQVNP	I53-40B: 2,3,7,9,10,12,20,2 1,23,26,27,30, 34,38,45,60,62,75, 85,94,95,122, 124,126,134,139,14 3,151,153, 161,163,166,167,17 0,172,180, 184,185,186,189,19 0,192,193, 194,195,198,201,20 2,205,208,209
I53-47A 서열 번호5	(M)PIFTLNTNIKATDVPSDFLSLTSRLVGLILSKPGSYVAVHINTDQQLSFGGST NPAAFGTLSIGGIEPSKNRDHSAVLFDHNLAMLGIPKNRMYIHFVNLNGDDVGWN GTTF	I53-47A: 11,13,14,17,34,36, 37,45,47,54,55,56, 65,69,70,71,74,91, 92,93,101,103,105, 109,110,112,114

[0091]

I53-47B 서열 번호6	(M)NQSHKDYETVRIAVVRARWHADIVDACVEAFEIAMAAIGGDRFAVDVFDVPG AYEIPLHARTLAETGRYGAVLGTAFVVNGGIYRHEFVASAVIDGMMNVQLSTGVPV LSAVLTPHRYRDSAHHRRFFAAHFVAVKGVEAARACIEILAAREKIAA	I53-47B: 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 1 8, 20, 21, 24, 43, 44, 5 1, 63, 67, 70, 85, 87, 1 01, 105, 122, 123, 124 , 125, 126, 147, 152, 1 53, 154
I53-50A 서열 번호7	(M)KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKA LSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEFIVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMFG VMTPTLVKAMKLGHTILKLPGEVVGPFQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDNVCE WFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE	I53-50A: 4, 5, 6, 8, 9, 11, 17, 19 , 23, 37, 46, 47, 59, 74 , 77, 78, 81, 94, 95, 98 , 101, 102, 103, 106, 119, 122, 12 6, 139, 142, 145, 149, 150, 152, 160, 161, 16 2, 163, 166, 169, 179, 183, 185, 188, 191, 19 2, 194, 198, 199
I53-50B 서열 번호8	(M)NQSHKDYETVRIAVVRARWHADIVDACVSAFEAAMDIGGDRFAVDVFDVPG AYEIPLHARTLAETGRYGAVLGTAFVVNGGIYRHEFVASAVIDGMMNVQLSTGVPV LSAVLTPHRYRSDAHTLLFLALFVAVKGMEARACVEILAAREKIAA	I53-50B: 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 1 8, 20, 21, 34, 38, 39, 4 0, 43, 44, 48, 51, 63, 6 7, 70, 87, 101, 105, 11 8, 143, 147, 152, 153, 154
I53-51A 서열 번호9	(M)FTKSGDGNINVKRVGKDSPLVNFLGDLDELNSFIGFAISKIPWEDMKKDL ERVQVELFEIGEDLSTQSSKKKIDESYVLWLLAATAIYRIESGPVKLFVIPGGSEE ASVLHVTRSVARRVERNAVKYTKELPEINRMIIVYLNRLSLLFAMALVANKRRNQ SEKIYEIGKSW	I53-51A: 19, 20, 24, 28, 46, 47, 51, 70, 71, 73, 74, 75, 76, 102, 122, 130, 133 , 134, 135, 136, 137, 1 40, 162, 163, 164, 165 , 169, 175, 177
I53-51B 서열 번호10	(M)NQSHKDYETVRIAVVRARWHADIVDQCVRAFEEMADAGGDRFAVDVFDVPG AYEIPLHARTLAETGRYGAVLGTAFVVNGGIYRHEFVASAVIDGMMNVQLSTGVPV LSAVLTPHRYRSSREHHEFFREHFMVKGVEAAAACITILAAREKIAA	I53-51B: 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 1 8, 21, 27, 34, 38, 43, 48, 63, 67, 70, 85, 87, 101, 118, 125, 126, 129, 152, 15 3, 154
I52-03A 서열 번호11	(M)GHTKGPTPQQHDGSALRIGIVHARWNKTIIMPLLIGTIAKLLECGVKASNIVV QSVPGSWELPIAVQRLYSASQLQTPSSGPSLSAGDLLGSSTTDLTALPTTTASSTG PFDALIAIGVLKGETMHFEYIADSVSHGLMRVQLDTGVPVIFGVLTVLTDQAKA RAGVIEGSHNHGEDWGLAAVEMGVRRRDWAAGKTE	I52-03A: 6, 9, 10, 11, 13, 15, 16 , 26, 48, 69, 75, 76, 78, 79, 111, 125, 1 27, 142, 146, 159, 160, 161, 162, 17 1, 175, 193, 194, 196, 197, 199, 20 0

[0092]

I52-03B 서열 번호12	(M)YEVHADVYDLFYLGKGDYAAEASDIADLVRSRTPEASSLLDVACGTGTHLE HFTKEFGDTAGLELSEDMLTARKRLPDATLHQGDMRDFQLGRKFSADVSMFSSVG YLKTVAEELGAASFAEHLPEGGVVVEPWFPETFADGWVSADVVRDGRTVARV SHSVREGNATRMVHFTVADPGKGVRFHSDVHLITLFHQREYEAFAAGLRVEYL EGGPSGRGLFVGVP	I52-03B: 2,3,5,6,8,15,17,20 ,22,23,26,27, 30,33,34,35,37,38, 40,54,55,57,58,59, 61,62,68,70,71,74, 77,78,79, 81,82,84,86,87,91, 96,97,98,111, 127,130,131,132,14 1,144,145, 148,150,154,157,15 8,159,160, 161,171,172,173,17 4,177,187, 189,192,198,199,22 2,223,224, 236
I52-32A 서열 번호13	(M)GMKEKFVLIITHGDFGKLLSGAEVIGKQENVHTVGLNLDNIEKVAKEVMR IIIAKLAEDKEIIIVVDLFGGSPFNIALEMMKTFDVKITGINMPMLVELLTSINV YDTTELLENISKIGKDGKIVIEKSSLKM	I52-32A: 3,5,15,18,30,32,35 ,40,41,42,44, 45,65,73,79,91,103 ,106,109,110,111,1 12,114,115,118,122 ,123, 125,126,129,131
I52-32B 서열 번호14	(M)KYDGSKLRIIGILHARWNLEIIAALVAGAIKRLQFVGKAEENIIETVPGSFEL PYGSKLFVEKQKRLGKPLDAIPIGVLIKSTMHFEYICDSTTHQLMKLNFELGIP VIFGVLTCLTDEQAEARAGLIEGKMHNHGEDWGAAAVEMATKFN	I52-32B: 4,6,7,9,17,32,35,4 2,59,63,64,66, 67,68,69,70,71,73, 83,85,90,106, 119,120,121,122,12 5,131,133, 134,135,136,154
I52-33A 서열 번호15	(M)AVKGLGEVDQKYDGSKLRIIGILHARWNRKIILALVAGAVRLLEFGVKAENII IETVPGSFELPYGSKLFVEKQKRLGKPLDAIPIGVLIKSTMHFEYICDSTTHQL MKLNFELGIPVIFGVLTCLTDEQAEARAGLIEGKMHNHGEDWGAAAVEMATKFN	I52-33A: 12,14,16,17,19,26, 27,46,69,73,74,76, 77,78,80,81,83,93, 95,100,116,129,130 ,131,132,145,164
I52-33B 서열 번호16	(M)GANWYLDNESSRLSFTSTKNADIAEVHRFLVLHGKVDPKGLAEVEVETESIST GIPLRDMLLRVLVFQVSKFPVAQINAQLMRPINNLAPGAQLELRLPLTVSLRGKS HSYNAELLATRLDERRFQVVTLEPLVIHAQDFDMVRAFNALRLVAGLSAVSLSPV GAVLIFTAR	I52-33B: 4,6,10,20,21,23,24 ,31,32,34,36, 39,40,42,44,46,48, 56,73,77,79, 81,83,85,88,89,91, 92,96,97,99, 101,103,109,110,11 1,112,114, 124,125,138,140,14 3,158,175

[0093]

I32-06A 서열 번호17	(M)TDYIRDGSAIKALSFAIILAEDLRHIPQDLQRLAVRVIHACGMVDVANDLAFS EGAGKAGRNALLAGAPILCDARMVAEGITRSRLPADNRVIYTLSDPSVPELAKKIGN TRSAAALDLWLPHEGSIVAIGNAPTALFRLFELLDAGAPKPALIIGMPVGFVGAAE SKDELAANSRGVPYVIVRGRGGSAMTAAAVNALASERE	I32-06A: 24, 26, 27, 41, 47, 50, 51, 56, 60, 63, 64, 67, 68, 77, 84, 85, 86, 91, 93, 98, 99, 100, 101, 102, 105, 10 8, 109, 114, 123, 124, 125, 127, 13 5, 142, 145, 148, 149, 152, 153, 16 9, 172, 173, 176, 177, 180, 187, 18 9
I32-06B 서열 번호18	(M)ITVFGKSKLAPRREKLAEVIYSSLHLGLDIPKKGKHAIRFLCLEKEDFYYPFDR SDDYTVIEINLMAGRSEETKMLLIFLLFIALERKLGIRAHDEITIKEQPAHCWGFR GRTGDSARDLDYDIYV	I32-06B: 8, 9, 10, 13, 14, 15, 16 , 17, 20, 34, 36, 45, 46, 47, 50, 51, 53, 54, 57, 67, 70, 91, 93, 95, 105, 112
I32-19A 서열 번호19	(M)GSDLQKLQRFSTCDISDGLLVYNIPTGGYFPNLTAISPPQNSSIVGTAYTVLF APIDDPRAVNYIDSVPNSILVLALEPHLQSQFHPFIKITQAMYGGLMSTRAQYLK SNGTVVFGRIIRDVDEHRTL NHPVFAYGVGSCAPKAVVKAVGTNVQLKILTSBGVTQT ICPGDYIAGDNNGIVRIPVQETDISKLVITYIEKSIEVDRLVSEAIKGNLPAKAAQTA RRMVLKDYI	I32-19A: 3, 4, 6, 7, 9, 10, 25, 27 , 36, 40, 42, 43, 44, 49 , 58, 59, 61, 62, 63, 70 , 72, 73, 74, 82, 84, 88, 89, 109, 11 0, 112, 126, 127, 129, 130, 132, 146, 155, 15 6, 157, 159, 166, 169, 172, 18 9, 190, 192, 194, 195, 198, 201, 20 4, 215, 232
I32-19B 서열 번호20	(M)SGMRVYLGADHAGYELKQAI IAFKMTGHEPIDCGALRYDADDYPAFCIAAAT RTVADPGSLGIVLGGSGNGEQIAANKVPGARCALAWSVQTAALAREHNNNAQLIGIGG RMHTLEEALRIVKAFVTPWSKAQRHQRRIDILAAYERTHEAPPVPGAPA	I32-19B: 4, 5, 31, 33, 38, 41, 42 , 43, 55, 56, 59, 61, 62, 83, 93, 94, 101 , 104, 113, 119, 129, 1 31, 134, 136, 137, 139 , 140, 143, 144, 146, 147, 15 0, 152, 153, 156, 158, 159
I32-28A 서열 번호21	(M)GDDARIAAGDVDELNSQIGVLLAEPLPDDVRAALSAIQHDLFDLGELCIPGH AAITEDHLLRLALWL VHYNGQLPPLEEFILPGGARGAALAHVCRTVCRAERSIKAL GASEPLNIAPAAVYNLLSDLLFVLARVLNRAAGGADVLDWRTRAH	I32-28A: 4, 6, 7, 10, 14, 27, 30, 31, 33, 34, 41, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 59, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 90, 103, 111, 1 15, 116, 131, 134, 142 , 145, 147, 150

[0094]

I32-28B 서열 번호22	(M)ILSAEQSFTLRHPHGQAAALAFVREPAAALAGVQRLRGLSDGEQVWGELLVRV PLLGEVDLPFRSEIVRTPQGAELRPLTLTGERAWVAVSGQATAAEGGEMAFQFQA HLATPEAEGEGGAAFEVMVQAAAGVTLLLVAMALPQGLAAGLPPA	I32-28B: 3,4,6,8,12,15,17,1 8,22,26,28,32, 38,39,41,43,45,46, 48,50,60,66,68,71, 73,74,79,81,82,83, 84,86,87, 95,100,103,105,109 ,111,113,151,152,1 55,156,157
I53-40A.1 서열 번호23	(M)TKKVGIVDTTFARVDMASAILTLKMESPNIKIIRKTVPGIKDLPVACKKLEE EGCDIVMALGMPGKKEKDKVCAHEASLGLMLAQLMTNKHIIEV FVHEDEAKDDAELK ILAAARRAIEHALNVYLLFKPEYLTRMAGKGLRQGFEDAGPARE	I53-40A: 3,4,31,33,35,36,37 ,51,54,55,56, 57,59,69,70,71,74, 93,103,106, 118,127,128,131,13 2,133,134, 135,138,139,142,15 0,153
I53-40B.1 서열 번호24	(M)DDINNQLKRLKVIPVIAIDNAEDIIPLGKVLAEGLPAAEITFRSSAAVKAIML LRSAPQEMILIGAGTILNGVQALAAKEAGDFVVSFGFNPNTVRACQIIGIDIVPGVN NPSTVEQALEMGLTTLKFFPAEASGGISMVKS LVGPYGDIRLMP TGGITPDNIDNYL AIPQVLACGGTWMVDKKLVRNGEWDEIARLTREIVEQVNP	I53-40B: 2,3,7,9,10,12,20,2 1,23,26,27,30, 34,38,45,60,62,75, 85,94,95,122, 124,126,134,139,14 3,151,153, 161,163,166,167,17 0,172,180, 184,185,186,189,19 0,192,193, 194,195,198,201,20 2,205,208, 209
I53-47A.1 서열 번호25	(M)PIFTLNTNIKADDVPSDFLSLTSRLVGLILSKPGSYVAVHINTDQQLSFGGSTN PAAFGLMSIGGIEPDKNRDHS AVLFDHLNAMLGIPKNRMYIHFVNLNGDDVGWNGT TF	I53-47A: 11,13,14,17,34,36, 37,45,47,54,55,56, 65,69,70,71,74,91, 92,93,101,103,105, 109,110,112,114
I53-47A.1Ne gT2 서열 번호26	(M)PIFTLNTNIKADDVPSDFLSLTSRLVGLILSEPGSYVAVHINTDQQLSFGGSTN PAAFGLMSIGGIEPDKNEDHS AVLFDHLNAMLGIPKNRMYIHFVDLDGDDVGWNGT TF	I53-47A: 11,13,14,17,34,36, 37,45,47,54,55,56, 65,69,70,71,74,91, 92,93,101,103,105, 109,110,112,114
I53-47B.1 서열 번호27	(M)NQHSHKDHETVRIAVVRARWHADIVDACVEAFEIAMAAGGDRFAVDVFDVPGA YEIPLHARTLAETGRYGAVLGTAFFVNGGIYRHEFVASAVIDGMMNVQLDTGVPVLS AVLTPHRYRSDDEHHRFFAAHFAVKGVAAARACIEILNAREKIAA	I53-47B: 6,7,8,9,10,11,13,1 8,20,21,24,43,44,5 1,63,67,70,85,87,1 01,105,122,123,124 ,125,126,147,152,1 53, 154

[0095]

I53-47B.1Ne gT2 서열 번호28	(M)NQHSHKDHETVRIAVVRARWHADIVDACVEAFEIAMAAGGDRFAVDVFDVPGA YEIPLHARTLAETGRYGAVLGTAFFVVDGGIYDHEFVASAVIDGMMNVQLDTGVPVLS AVLTPHEYEDSDEDHEFFAAHFVAVKGVEAARACIEILNAREKIAA	I53-47B: 6,7,8,9,10,11,13,1 8,20,21,24,43,44,5 1,63,67,70,85,87,1 01,105,122,123,124 ,125,126,147,152,1 53,154
I53-50A.1 서열 번호29	(M)KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKAL SVLKEKGAIIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVM TPTELVKAMKLGHDILKLPGEVVGQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDDNVCEWFK AGVLA VGVGDALVKGDPDEVREKAKKFVEKIRGCTE	I53-50A: 4,5,6,8,9,11,17,19 ,23,37,46,47,59,74 ,77,78,81,94,95,98 ,101,102,103,106,1 19,122,126,139,142 ,145,149,150,152,1 60,161,162,163,166 ,169,179,183,185,1 88,191,192,194,198 ,199
I53-50A.1Ne gT2 서열 번호30	(M)KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKAL SVLKEKGAIIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVM TPTELVKAMKLGHDILKLPGEVVGPEFVEAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDDNVCEWFD AGVLA VGVGDALVKGDPDEVREDAKEFVEEIRGCTE	I53-50A: 4,5,6,8,9,11,17,19 ,23,37,46,47,59,74 ,77,78,81,94,95,98 ,101,102,103,106,1 19,122,126,139,142 ,145,149,150,152,1 60,161,162,163,166 ,169,179,183,185,1 88,191,192,194,198 ,199
I53-50A.1Po sT1 서열 번호31	(M)KMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKAL SVLKEKGAIIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVM TPTELVKAMKLGHDILKLPGEVVGQFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLDDNVCKWFK AGVLA VGVGKALVKGKDPDEVREKAKKFVKKIRGCTE	I53-50A: 4,5,6,8,9,11,17,19 ,23,37,46,47,59,74 ,77,78,81,94,95,98 ,101,102,103,106,1 19,122,126,139,142 ,145,149,150,152,1 60,161,162,163,166 ,169,179,183,185,1 88,191,192,194,198 ,199
I53-50B.1 서열 번호32	(M)NQHSHKDHETVRIAVVRARWHAEIVDACVSAFEAAMRDIGGDRFAVDVFDVPGA YEIPLHARTLAETGRYGAVLGTAFFVVDGGIYRHEFVASAVIDGMMNVQLDTGVPVLS AVLTPHRYRSDAHTLLFLALFAVKGMEAAARACVEILAAREKIAA	I53-50B: 6,7,8,9,10,11,13,1 8,20,21,34,38,39,4 0,43,44,48,51,63,6 7,70,87,101,105,11 8,143,147,152,153, 154

I53-50B.1Ne gT2 서열 번호33	(M)NQHSHKDHETVRIAVVRARWHAEIVDACVSAFEAAMRDIGGDRFAVDVFDVPGA YEIPLHARTLAETGRYGAVLGTAFFVVDGGIYDHEFVASAVIDGMMNVQLDTGVPVLS AVLTPHEYEDSDADTLLFLALFAVKGMEAAARACVEILAAREKIAA	I53-50B: 6,7,8,9,10,11,13,1 8,20,21,34,38,39,4 0,43,44,48,51,63,6 7,70,87,101,105,11 8,143,147,152,153, 154
I53-50B.4Po sT1 서열 번호34	(M)NQHSHKDHETVRIAVVRARWHAEIVDACVSAFEAAMRDIGGDRFAVDVFDVPGA YEIPLHARTLAETGRYGAVLGTAFFVVDGGIYRHEFVASAVIDGMMNVQLNTGVPVLS AVLTPHNYDKSAHTLLFLALFAVKGMEAAARACVEILAAREKIAA	I53-50B: 6,7,8,9,10,11,13,1 8,20,21,34,38,39,4 0,43,44,48,51,63,6 7,70,87,101,105,11 8,143,147,152,153, 154

본 발명의 나노구조체의 다양한 실시양태에서, 제1 폴리펩타이드 및 제2 폴리펩타이드는 하기 쌍, 또는 이의 변형된 버전으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다 (즉: 본 발명의 폴리펩타이드에 대해 개시된 바와 같은 허용 가능한 변형: 이의 길이에 걸쳐 적어도 75% 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하고/하거나 적어도 하나의 확인된 계면 위치에서 서열 번호로 나타낸 아미

노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함하는 단리된 폴리펩타이드):

- [0099] 서열 번호 1 및 서열 번호 2 (I53-34A 및 I53-34B);
- [0100] 서열 번호 3 및 서열 번호 4 (I53-40A 및 I53-40B);
- [0101] 서열 번호 3 및 서열 번호 24 (I53-40A 및 I53-40B.1);
- [0102] 서열 번호 23 및 서열 번호 4 (I53-40A.1 및 I53-40B);
- [0103] 서열 번호 35 및 서열 번호 36 (I53-40A 속 및 I53-40B 속);
- [0104] 서열 번호 5 및 서열 번호 6 (I53-47A 및 I53-47B);
- [0105] 서열 번호 5 및 서열 번호 27 (I53-47A 및 I53-47B.1);
- [0106] 서열 번호 5 및 서열 번호 28 (I53-47A 및 I53-47B.1NegT2);
- [0107] 서열 번호 25 및 서열 번호 6 (I53-47A.1 및 I53-47B);
- [0108] 서열 번호 25 및 서열 번호 27 (I53-47A.1 및 I53-47B.1);
- [0109] 서열 번호 25 및 서열 번호 28 (I53-47A.1 및 I53-47B.1NegT2);
- [0110] 서열 번호 26 및 서열 번호 6 (I53-47A.1NegT2 및 I53-47B);
- [0111] 서열 번호 26 및 서열 번호 27 (I53-47A.1NegT2 및 I53-47B.1);
- [0112] 서열 번호 26 및 서열 번호 28 (I53-47A.1NegT2 및 I53-47B.1NegT2);
- [0113] 서열 번호 37 및 서열 번호 38 (I53-47A 속 및 I53-47B 속);
- [0114] 서열 번호 7 및 서열 번호 8 (I53-50A 및 I53-50B);
- [0115] 서열 번호 7 및 서열 번호 32 (I53-50A 및 I53-50B.1);
- [0116] 서열 번호 7 및 서열 번호 33 (I53-50A 및 I53-50B.1NegT2);
- [0117] 서열 번호 7 및 서열 번호 34 (I53-50A 및 I53-50B.4PosT1);
- [0118] 서열 번호 29 및 서열 번호 8 (I53-50A.1 및 I53-50B);
- [0119] 서열 번호 29 및 서열 번호 32 (I53-50A.1 및 I53-50B.1);
- [0120] 서열 번호 29 및 서열 번호 33 (I53-50A.1 및 I53-50B.1NegT2);
- [0121] 서열 번호 29 및 서열 번호 34 (I53-50A.1 및 I53-50B.4PosT1);
- [0122] 서열 번호 30 및 서열 번호 8 (I53-50A.1NegT2 및 I53-50B);
- [0123] 서열 번호 30 및 서열 번호 32 (I53-50A.1NegT2 및 I53-50B.1);
- [0124] 서열 번호 30 및 서열 번호 33 (I53-50A.1NegT2 및 I53-50B.1NegT2);
- [0125] 서열 번호 30 및 서열 번호 34 (I53-50A.1NegT2 및 I53-50B.4PosT1);
- [0126] 서열 번호 31 및 서열 번호 8 (I53-50A.1PosT1 및 I53-50B);
- [0127] 서열 번호 31 및 서열 번호 32 (I53-50A.1PosT1 및 I53-50B.1);
- [0128] 서열 번호 31 및 서열 번호 33 (I53-50A.1PosT1 및 I53-50B.1NegT2);
- [0129] 서열 번호 31 및 서열 번호 34 (I53-50A.1PosT1 및 I53-50B.4PosT1);
- [0130] 서열 번호 39 및 서열 번호 40 (I53-50A 속 및 I53-50B 속);
- [0131] 서열 번호 9 및 서열 번호 10 (I53-51A 및 I53-51B);
- [0132] 서열 번호 11 및 서열 번호 12 (I52-03A 및 I52-03B);
- [0133] 서열 번호 13 및 서열 번호 14 (I52-32A 및 I52-32B);

- [0134] 서열 번호 15 및 서열 번호 16 (I52-33A 및 I52-33B)
- [0135] 서열 번호 17 및 서열 번호 18 (I32-06A 및 I32-06B);
- [0136] 서열 번호 19 및 서열 번호 20 (I32-19A 및 I32-19B);
- [0137] 서열 번호 21 및 서열 번호 22 (I32-28A 및 I32-28B);
- [0138] 서열 번호 23 및 서열 번호 24 (I53-40A.1 및 I53-40B.1);
- [0139] 서열 번호 41 및 서열 번호 42 (T32-28A 및 T32-28B);
- [0140] 서열 번호 43 및 서열 번호 44 (T33-09A 및 T33-09B);
- [0141] 서열 번호 45 및 서열 번호 46 (T33-15A 및 T33-15B);
- [0142] 서열 번호 47 및 서열 번호 48 (T33-21A 및 T33-21B);
- [0143] 서열 번호 49 및 서열 번호 50 (T33-28A 및 T32-28B); 및
- [0144] 서열 번호 51 및 서열 번호 44 (T33-31A 및 T33-09B (T33-31B라고도 함))
- [0145] 하나의 실시양태에서, 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편은 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드와 융합 단백질로서 발현된다. 이러한 실시양태에서, 이러한 구성이 나노구조체의 외부에 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편의 제시를 용이하게 할 수 있으면 언제라도, 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편이 융합 단백질의 N 말단에 존재하는 것이 바람직하다. 융합 단백질의 N 말단에 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질의 존재에 대한 이러한 신호는 F 단백질 삼량체의 하나의 극단 ("하단")에서 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질의 C 말단의 위치로부터 유래된다; 이 지점에 유전적 융합을 위치시킴으로써, F 단백질 구조의 대부분이 나노구조체 외부에 표시되고 접근 가능할 것이다. 추가의 실시양태에서, 나노구조체는 적어도 두 개의 도메인을 포함하는 융합 단백질의 하나 이상의 카피-파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편, 및 삼량체성 조립체 도메인 (즉: 각각의 제1 조립체는 제1 폴리펩타이드의 동형삼량체이다)-및 제2 올리고머성 블록의 하나 이상의 카피 (즉: 각각의 제2 조립체는 제2 폴리펩타이드의 둘 이상의 카피의 올리고머이다)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 제1 및 또는 제2 폴리펩타이드는 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편이 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드에 공유적으로 결합될 수 있도록 변형될 수 있다. 하나의 비제한적인 예에서, 제1 및/또는 제2 폴리펩타이드는, 예를 들어 정의된 위치에 다양한 시스템인 잔기를 도입함으로써, 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편의 결합을 용이하게 하도록 변형될 수 있다.
- [0146] 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편은 (임의의 적합한 가교결합 기술을 통한) 공유 화학적 가교결합 및 공학적 정전기 상호작용을 포함한 비공유 부착을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 기술을 통해 제1 또는 제2 폴리펩타이드에 부착된다.
- [0147] *삼량체성 조립체 도메인*
- [0148] 삼량체 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편을 포함하는 삼량체성 조립체의 하나의 실시양태에서, 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편은 삼량체성 조립체로 자가-조립되는 제1 폴리펩타이드에 유전적으로 융합된다. 삼량체성 조립체는 제1 폴리펩타이드의 세 개의 카피가 자가-결합하도록 유도하여 삼량체성 구성 블록을 형성하는 단백질-단백질 계면을 포함한다. 제1 폴리펩타이드의 각각의 카피는 제2 조립체 도메인 상의 상보적 표면-노출 계면과 상호작용하는 표면-노출 계면을 추가로 포함한다. 킹 등(King et al.) (Nature 510, 103-108, 2014), 베일 등(Bale et al.) (Science 353, 389-394, 2016), 및 특허 공개 제W02014124301 A1호 및 제US20160122392 A1호에 기술된 바와 같이, 삼량체성 조립체 도메인과 제2 조립체 도메인 사이의 상보적 단백질-단백질 계면은 삼량체성 조립체 도메인과 제2 조립체 도메인의 다중 카피를 표적 나노구조체로 조립하도록 유도한다. 몇몇 실시양태에서, 나노구조체의 삼량체성 조립체 도메인의 각 카피는 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편을 유전적 융합으로서 가지며; 이들 나노구조체는 F 단백질을 완전 원자가로 표시한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 나노구조체는 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편을 유전적 융합으로서 갖는 삼량체성 조립체 도메인의 하나 이상의 카피 뿐만 아니라 F 단백질을 유전적 융합으로서 갖지 않는 하나 이상의 삼량체성 조립체 도메인을 포함하며; 이러한 나노구조체는 F 단백질을 부분 원자가로 표시한다. 삼량체

성 조립체 도메인은, 삼량체를 형성하고 제2 조립체 도메인과 상호작용하여 표적 나노구조체로의 조립을 유도하는 임의의 폴리펩타이드 서열일 수 있다.

[0149] 하나의 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩타이드는 이들의 전장을 따라 T33-31A (서열 번호 51)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고 제2 폴리펩타이드는 이들의 전장을 따라 T33-09B/T33-31B (서열 번호 44)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다 (괄호 안의 잔기는 선택적이다)

[0150] T33-31A (서열 번호 51)

[0151] (M)EEVVLITVPSALVAVKIAHALVEERLAACVNIVPGLTSIYREEGSVSDHELLLVKTTTDAFPKPKERVKELHPYEVPEIVALPIAEGNREYLDWLRENTG

[0152] >T33-31B (서열 번호 44)

[0153] (M)VRGIRGAITVEEDTPAAILAATIELLLKMLEANGIQSYEELAIVFTVTEDLTSAPFAEAARLIGMHRVPLLSAREVPVPGSLPRVIRVLALWNTDTPQDRVRHVYLNEAVRLRPDLESAQ

[0154] 또 다른 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩타이드는 이들의 전장을 따라 T33-15A (서열 번호 45)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고 제2 폴리펩타이드는 이들의 전장을 따라 T33-15B (서열 번호 46)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0155] 다양한 추가의 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩타이드는 이들의 전장을 따라 I53-50A (서열 번호 7), I53-50A.1 (서열 번호 29), I53-50A.1NegT2 (서열 번호 30), 및 I53-50A.1PosT1 (서열 번호 31)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리펩타이드의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고, 제2 폴리펩타이드는 이들의 전장을 따라 I53-50B (서열 번호 8), I53-50B.1 (서열 번호 32), I53-50B.1NegT2 (서열 번호 33), 및 I53-50B.4PosT1 (서열 번호 34)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리펩타이드의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0156] 또 다른 특정 실시양태에서, 제1 폴리펩타이드는 이들의 전장을 따라 I32-28A (서열 번호 21)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고 제2 폴리펩타이드는 이들의 전장을 따라 I32-28B (서열 번호 22)의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0157] 본 발명의 나노구조체는 나노구조체의 외부에 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편의 다중 카피 (즉: 2, 3개, 또는 그 이상)를 표시한다. 예시적인 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스는 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV) 및 인간 메타뉴모바이러스 (hMPV)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.(C. L. Afonso et al., Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2016. Arch. Virol. 161, 2351-2360 (2016)).

[0158] 본원에서 사용되는 바와 같이, "나노구조체의 외부에"는 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편의 항원 부분이 B 세포 수용체, 항체, 또는 항체 단편에 의한 결합을 위해 접근 가능해야 하고 나노구조체 내에 묻혀서는 안된다는 것을 의미한다.

[0159] 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편은, 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질에 결합하는 항체를 생성하는 면역 반응을 유도할 수 있는 임의의 적합한 천연 F 단백질, 융합후 또는 융합전 (preF) 항원, 또는 이의 돌연변이체를 포함할 수 있다. 나노구조체는 하나 이상의 F 단백질을 표시할 수 있으며; 따라서, 몇몇 실시양태에서 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편은 1, 2, 3, 4개, 또는 그 이상의 F 단백질 또는 이의 항원성 단편을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편은 특허 공개 제US 2016/0046675 A1호에 정의된 바와 같을 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편은, US 공개 특허 출원 제

2016/0046675호에 개시된 바와 같이 서열 번호 1-350, 370-382, 389-693, 698-1026, 1429-1442, 1456-1468, 및 1474-1478로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편은 제WO2012158613호, 제US 20160102123호, 제US20140141037호, 제WO2014079842호, 제WO2014160463호, 제US20140271699호, 제EP2970393호, 제WO2014174018호, 제US20140271699호, 제US20160176932호, 제US20160122398호, 제WO2017040387호, 제WO2017109629호, 제WO2017172890호, 제WO2017207477호, 문헌[Krarup et al. (2015) Nature Communications 6:8143], 및 제WO2017207480호에 정의된 바와 같을 수 있다.

[0160] 특정 실시양태에서, 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편은, 이의 전장을 따라 아래에 나타낸 DS-Cav1의 아미노산 서열과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다 (괄호 안의 잔기는 선택적이다; 괄호 안의 N-말단 잔기는 분비 동안 단백질로부터 절단된다는 것을 주지한다—성숙한 N 말단은 QNITEEF...(서열 번호 52)로 시작한다). DS-Cav1은 융합전-안정화된 형태의 융합 (F) 당단백질을 포함하며, 이것은 융합후 RSV F에 비해 마우스 및 마카크에서 호흡기 세포융합 바이러스 (RSV)에 대해 개선된 보호 반응을 유도한다 (McLellan et al. (2013) *Science* **342**:592-8).

[0161] **DS-Cav1 (서열 번호 53):**

[0162] (MELLILKANAITTILTAVTFCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIEL

[0163] SNIKENKCNCGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRRELPRFMNYTLNNAKKTNTLSKKRKRFLGFLGVGSAIASGVAVCKVLHLEGEV
VNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMP
ITNDQKKLMSNNVQIVRQSYSIMCIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFC
DTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFSGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYV
KGEPINIFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIR(KSDELL)

[0164] 또 다른 실시양태에서, F 단백질은 이의 전장을 따라 다음으로부터 선택되는 폴리펩타이드와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다:

[0165] RSV F

[0166] **sc9-10 DS-Cav1 A149C Y458C (서열 번호 61)**

[0167] (MELLILKANAITTILTAVTFCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNCGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQST
PATGSGSAICSGVAVCKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNA
GVTTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQSYSIMCIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRDRGWYC
DNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSRTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFSGCDYVSNK
GVDTVSVGNTLYCVNKQEGKSLYVKGEPIINIFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIR(KSDELL)

[0168] **sc9-10 DS-Cav1 A149C Y458C S46G K465Q S215P E92D (서열 번호 62)**

[0169] (MELLILKANAITTILTAVTFCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLGALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNCGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTDLQLLMQST
PATGSGSAICSGVAVCKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNA
GVTTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQSYSIMCIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRDRGWYC
DNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSRTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKNRGIKTFSGCDYVSNK
GVDTVSVGNTLYCVNKQEGKSLYVKGEPIINIFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIR(KSDELL)

[0170] 서열 번호 61-62는 2세대 안정화된 DS-Cav1 면역원을 나타내며; DS-Cav1과 비교한 돌연변이가 주지되며 본 개시 내용은 상기 서열 번호 61 또는 62에 주지된 아미노산 치환 중 단 하나, 또는 주지된 아미노산 치환 중 둘 이상 이 상이한 DS-Cav1 돌연변이체의 사용을 고려한다는 것을 주지해야 한다. 또 다른 실시양태에서, F 단백질은 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있으며, 이들 각각은 상기 서열 번호 61 또는 62에 주지된 아미노산 치환 중 1, 2개 또는 그 이상을 추가로 포함할 수 있다:

[0171] **RSV F SC-DM (N67I, S215P) (서열 번호 63)**

[0172] (MELLILKANAITTILTAVTFCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKKICNCGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQST
PATNNQARGSGSRSLGFLGVGSAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVKNQSCSIPNIETVIEFQ

QKNNRLEITREFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNT
KEGSNICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKN
RGIKTFSGNCDYVSNGKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIR(KSDELLSAIGGYIPEAPRDGQA
YVRKDGEWVLLSTFL)

[0173] SC-TM (N67I, S215P, 및 E487Q) (서열 번호 64)

[0174] (MELLILKANAITTILTAFTCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKKIKCNGTDAIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQST
PATNNQARGSGSGRSLGFLLVGSAIASGVAVSKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVKNQSCSIPNIETVIEFQ
QKNNRLEITREFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNT
KEGSNICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASNKN
RGIKTFSGNCDYVSNGKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEDFDASISQVNEKINQSLAFIR(KSDELLSAIGGYIPEAPRDGQA
YVRKDGEWVLLSTFL)

[0175] HMPV F 단백질, 계통 CAN97-83 (A2) (서열 번호 65)

[0176] (MSWKVVIIFSLLITPQHGLKESYLEESCSTITEGYLSVLRTGWYTNVFTLEVGDVENLTCSDGPSLKTTELDTKSALRELKTVSADQLAREEQIENPRQ
SRFVLGAIALGVATAAAVTAAGVAIAKTIRLESEVTAIKNALKTNEAVSTLNGVVRVLAFAVRELKDFVSKNLTRALNKNKCDIDDLKMAVSFSQFNRRFLN
VVRQFSDNAGITPAISLDLMTDAELARAVSNMPTSAGQIKLMLNRAMVRRKGFGILIGVYSSVIYMVQLPIFGVIDTPCWIVKAAPSCSGKKGNACLLR
EDQGWYCNAGSTVYYPNEKDCETRGDHVFCDTAAGINVAEQSKECNINISTNYPCKVSTGRHPI SMVALSPLGALVACYKGVSCSIGSNRVGIKQLNKG
CSYITNQDADTVTIDNTVYQLSKVEGEQHVIGRVPSSSFDPIKFPEDQFNVALDQVFENIENSQALVDQSNRILSSAEKGNTG

[0177] A113C, A339C, T160F, I177L을 갖는 HMPVF (서열 번호 66)

[0178] (MSWKVVIIFSLLITPQHGLKESYLEESCSTITEGYLSVLRTGWYTNVFTLEVGDVENLTCSDGPSLKTTELDTKSALRELKTVSADQLAREEQIENPRQ
SRFVLGAIALGVCTAAAVTAGVAIAKTIRLESEVTAIKNALKTNEAVSTLNGVVRVLAFAVRELKDFVSKNLTRALNKNKCDIDDLKMAVSFSQFNRRFLN
VVRQFSDNAGITPAISLDLMTDAELARAVSNMPTSAGQIKLMLNRAMVRRKGFGILIGVYSSVIYMVQLPIFGVIDTPCWIVKAAPSCSGKKGNACLLR
EDQGWYCNAGSTVYYPNEKDCETRGDHVFCDTACGINVAEQSKECNINISTNYPCKVSTGRHPI SMVALSPLGALVACYKGVSCSIGSNRVGIKQLNKG
CSYITNQDADTVTIDNTVYQLSKVEGEQHVIGRVPSSSFDPIKFPEDQFNVALDQVFENIENSQALVDQSNRILSSAEKGNTG

[0179] A113C, A120C, A339C, T160F, I177L, 및 Q426C를 갖는 HMPV F (서열 번호 67)

[0180] (MSWKVVIIFSLLITPQHGLKESYLEESCSTITEGYLSVLRTGWYTNVFTLEVGDVENLTCSDGPSLKTTELDTKSALRELKTVSADQLAREEQIENPRQ
SRFVLGAIALGVCTAAAVTCGVAIAKTIRLESEVTAIKNALKTNEAVSTLNGVVRVLAFAVRELKDFVSKNLTRALNKNKCDIDDLKMAVSFSQFNRRFLN
VVRQFSDNAGITPAISLDLMTDAELARAVSNMPTSAGQIKLMLNRAMVRRKGFGILIGVYSSVIYMVQLPIFGVIDTPCWIVKAAPSCSGKKGNACLLR
EDQGWYCNAGSTVYYPNEKDCETRGDHVFCDTACGINVAEQSKECNINISTNYPCKVSTGRHPI SMVALSPLGALVACYKGVSCSIGSNRVGIKQLNKG
CSYITNQDADTVTIDNTVYQLSKVEGEQHVIGRVPSSSFDPIKFPEDQFNVALDQVFENIENSQALVDQSNRILSSAEKGNTG

[0181] HMPV F_>AAK62968.2 융합 단백질 [인간 메타뉴모바이러스] (서열 번호 101)

[0182] (MSWKVVIIFSLLITPQHGLKESYLEESCSTITEGYLSVLRTGWYTNVFTLEVGDVENLTCADGPSLKTTELDTKSALRELRTVSADQLAREEQIENPRQ
SRFVLGAIALGVATAAAVTAAGVAIAKTIRLESEVTAIKNALKTNEAVSTLNGVVRVLAFAVRELKDFVSKNLTRALNKNKCDIADLMAVSFSQFNRRFLN
VVRQFSDNAGITPAISLDLMTDAELARAVSNMPTSAGQIKLMLNRAMVRRKGFGILIGVYSSVIYMVQLPIFGVIDTPCWIVKAAPSCSGKKGNACLLR
EDQGWYCNAGSTVYYPNEKDCETRGDHVFCDTAAGINVAEQSKECNINISTNYPCKVSTGRHPI SMVALSPLGALVACYKGVSCSIGSNRVGIKQLNKG
CSYITNQDADTVTIDNTVYQLSKVEGEQHVIGRVPSSSFDPIKFPEDQFNVALDQVFESIENSQALVDQSNRILSSAEKGNTG

[0183] 115-BV (A185P) (서열 번호 68)

[0184] (MSWKVVIIFSLLITPQHGLKESYLEESCSTITEGYLSVLRTGWYTNVFTLEVGDVENLTCADGPSLKTTELDTKSALRELRTVSADQLAREEQIENPRR
RRFVLGAIALGVATAAAVTAAGVAIAKTIRLESEVTAIKNALKTNEAVSTLNGVVRVLAFAVRELKDFVSKNLTRALNKNKCDIPDLKMAVSFSQFNRRFLN
VVRQFSDNAGITPAISLDLMTDAELARAVSNMPTSAGQIKLMLNRAMVRRKGFGILIGVYSSVIYMVQLPIFGVIDTPCWIVKAAPSCSEKKGNACLLR
EDQGWYCNAGSTVYYPNEKDCETRGDHVFCDTAAGINVAEQSKECNINISTNYPCKVSTGRHPI SMVALSPLGALVACYKGVSCSIGSNRVGIKQLNKG
CSYITNQDADTVTIDNTVYQLSKVEGEQHVIGRVPSSSFDPIKFPEDQFNVALDQVFESIENSQALVDQSNRILSSAEKGNT(SGRENLVYQGGGSGYIP
EAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGGIEGRHHHHHHH)

[0185] 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편은, 이의 전장을 따라 서열 번호 53 및 61-64로 이루어진 그룹으로부터 선택된 RSV F 단백질 또는 이의 돌연변이체와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는

폴리펩타이드를 포함할 수 있으며, 여기서 폴리펩타이드는 다음의 잔기 중 하나 이상을 포함한다: 67I, 149C, 458C, 46G, 465Q, 215P, 92D, 및 487Q.

[0186] 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편은, 이의 전장을 따라 서열 번호 65-68 및 101로 이루어진 그룹으로부터 선택된 MPV F 단백질 또는 이의 돌연변이체와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함할 수 있으며, 여기서 폴리펩타이드는 다음의 잔기 중 하나 이상을 포함한다: 113C, 120C, 339C, 160F, 177L, 185P, 및 426C.

[0187] F 단백질과 삼량체성 조립체 도메인 간의 링커 및 기하학적 요건

[0188] 본 발명의 나노구조체에서, F 단백질 및 삼량체성 조립체 도메인은 이들 둘 다가 단일 폴리펩타이드에 존재하도록 유전적으로 융합될 수 있다. 바람직하게는, F 단백질과 삼량체성 조립체 도메인 간의 결합은 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편이 본 발명의 나노구조체의 외부에 표시되게 한다. 이와 같이, 삼량체성 조립체 도메인에 대한 연결 지점은 임의의 F 단백질의 부재하에 삼량체성 조립체 도메인과 제2 조립체 도메인에 의해 형성된 나노구조체의 외부에 있어야 한다. 당업계의 숙련가들에 의해 이해되는 바와 같이, 광범위하게 다양한 폴리펩타이드 서열이 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편과 삼량체성 조립체 도메인을 결합하는데 사용될 수 있다. 이러한 폴리펩타이드 서열을 링커라고 한다. 임의의 적합한 링커가 사용될 수 있다; 적절한 링커로서 기능하기 위한 아미노산 서열 요건은 없다. 링커가 F 단백질 또는 이의 항원성 단편이 본 발명의 나노구조체의 외부에 표시될 수 있게 하는 것 이상의 삼량체성 조립체 도메인에 대한 F 단백질 또는 이의 항원성 단편의 단단한 상대적 배향을 강요할 필요는 없다. 몇몇 실시양태에서, 링커는 F 단백질의 삼량체 형태의 안정화를 돕는 추가의 삼량체화 도메인 (예를 들어, T4 피브리틴의 foldon 도메인)을 포함한다.

[0189] T4 피브리틴 foldon 도메인 (링커 영역에서 선택적임) (서열 번호 54)

[0190] GYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFL

[0191] 또 다른 실시양태에서, 링커는 임의의 적합한 길이의 Gly-Ser 링커 (즉: 글리신 및 세린 잔기로 이루어진 링커)를 포함할 수 있다. 다양한 실시양태에서, Gly-Ser 링커는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개, 또는 그 이상의 아미노산 길이일 수 있다. 다양한 실시양태에서, Gly-Ser 링커는 GSGGSGSGSGSGSG (서열 번호 55), GGSGGSGS (서열 번호 56) 또는 GSGGSGSG (서열 번호 57)의 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[0192] 추가의 실시양태에서 링커는, 나노구조체 표면의 외부에 위치하도록, 하나 이상의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질, 또는 이의 항원성 단편과 융합 폴리펩타이드로서 발현되는 경우, 제1 폴리펩타이드의 N-말단 나선을 연장시키는 기능을 할 수 있는 나선형 연장 도메인을 포함할 수 있다. 나선형 연장부는 본원에 기술된 다른 링커 성분과 조합하여 존재할 수 있거나, 부재할 수 있다. 나선형 연장부는 임의의 적합한 길이 (즉: 7, 8, 9, 10, 11, 12개, 또는 그 이상의 아미노산)일 수 있으며 임의의 적합한 일차 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 나선형 연장부는 아미노산 서열 EKAAKAEAAAR (서열 번호 58)을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다.

[0193] 따라서, F 단백질이 제1 폴리펩타이드와의 융합 단백질로서 존재하고 링커가 사용되는 다양한 비제한적인 실시양태에서, F 단백질-링커 서열은 다음을 포함할 수 있다 (이러한 비제한적인 실시양태에서 F 단백질로서 DS-Cav1에 의해 예시됨). 괄호 안의 잔기는 선택적이며 아미노산 서열 MELLILKANAITTILTAVTFCFASG (서열 번호 59)은 처리 중에 절단되는 N-말단 DS-Cav1 신호 펩타이드를 나타낸다:

[0194] DS-Cav1-foldon (서열 번호 60):

[0195] (MELLILKANAITTILTAVTFCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRRELPRFMNYTLNNAKKTNTLSKKRKRFLGFLLGVSIAISGAVCKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLSGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTVPSTYMLTNSSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMCIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLNCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASKNRGI IKTFSGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFPSPDEFDASISQVNEKINQSLAFIRK SDELLGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFL

[0196] 다양한 추가의 실시양태에서, 제1 폴리펩타이드는 F 단백질에 융합된 제1 폴리펩타이드의 융합 폴리펩타이드를 포함하거나 이들로 이루어지며, 여기서 융합 단백질은 다음으로부터 선택되는 서열을 갖는다 (괄호 안의 잔기는

선택적임):

- [0197] **DS-Cav1-foldon-T33-31A (서열 번호 69)**
- [0198] (MELLILKANVIATILTAVTFCFASS)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTLNNAKKTNVTL SKKRKRFLGFLLGVGSIAISGAVCKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTVPVSTYMLTNSSELLSLINDMPI TNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMCI IKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNL CNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAI VSCYGKTKCTASNNKRGIKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTRYVYVQEGKSLYVKGEPINFYDPLVFP SDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFLGGSMEEVVLTVPVSALVAVKIAHALVEERLAACVNI VPGLTSIYREEGSVSDHELLLLVKT TTDAPFKLKERVKELHPYEVPEIVALPIAEGNREYLDWLENTG
- [0199] **DS-Cav1-T33-31A (서열 번호 70)**
- [0200] (MELLILKANVIATILTAVTFCFASS)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTLNNAKKTNVTL SKKRKRFLGFLLGVGSIAISGAVCKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTVPVSTYMLTNSSELLSLINDMPI TNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMCI IKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNL CNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAI VSCYGKTKCTASNNKRGIKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTRYVYVQEGKSLYVKGEPINFYDPLVFP SDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLGGSMEEVVLTVPVSALVAVKIAHALVEERLAACVNI VPGLTSIYREEGSVSDHELLLLVKT TTDAPFKLKERVKELHPYEVPEIVALPIAEGNREYLDWLENTG
- [0201] **DS-Cav1-foldon-T33-15B (서열 번호 71)**
- [0202] (MELLILKANVIATILTAVTFCFASS)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTLNNAKKTNVTL SKKRKRFLGFLLGVGSIAISGAVCKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTVPVSTYMLTNSSELLSLINDMPI TNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMCI IKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNL CNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAI VSCYGKTKCTASNNKRGIKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTRYVYVQEGKSLYVKGEPINFYDPLVFP SDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFLGGSVMVRGIRGAI TVNSDTPTSII IATIL LLEKMLEANGIQSYEELAAVIFTVTEDLTSAPPAEAAARQIGMHRVPLLSAREVPVPGSLPRVIRVLALWNTDTPQDRVRHVYLSEAVLRPDLESAQ
- [0203] **DS-Cav1-T33-15B (서열 번호 72)**
- [0204] (MELLILKANVIATILTAVTFCFASS)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTLNNAKKTNVTL SKKRKRFLGFLLGVGSIAISGAVCKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTVPVSTYMLTNSSELLSLINDMPI TNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMCI IKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNL CNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAI VSCYGKTKCTASNNKRGIKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTRYVYVQEGKSLYVKGEPINFYDPLVFP SDEFDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLGGSVMVRGIRGAI TVNSDTPTSII IATIL LLEKMLEANGIQSYEELAAVIFTVTEDLTSAPPAEAAARQIGMHRVPLLSAREVPVPGSLPRVIRVLALWNTDTPQDRVRHVYLSEAVLRPDLESAQ
- [0205] **DS-Cav1-foldon-I53-50A (서열 번호 73)**
- [0206] (MELLILKANAITTILTAVTFCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTLNNAKKTNVTL SKKRKRFLGFLLGVGSIAISGAVCKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTVPVSTYMLTNSSELLSLINDMPI TNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMCI IKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSNICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNL CNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAI VSCYGKTKCTASNNKRGIKTFSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTRYVYVQEGKSLYVKGEPINFYDPLVFP SDEFDASISQVNEKINQSLAFIRGYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFLGSGSHHHHHHHHGGSGGSEKAAKAEAAARKMEELFKKHKI VAVLRANSVEEAEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEGAIIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEFI VSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMTPTELVKAMKLGHITILKLPGEVVGPFQFVKAMKGFPPNVKVFPTGGVNLDNVCEWFKAGVLA VGVSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE
- [0207] **DS-Cav1-I53-50A (서열 번호 74)**
- [0208] (MELLILKANVIATILTAVTFCFASS)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARRELPRFMNYTLNNAKKTNVTL SKKRKRFLGFLLGVGSIAISGAVCKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLSNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTVPVSTYMLTNSSELLSLINDMPI TNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMCI IKEEVLAYVVQLP

LYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGNSICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNL CNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSV
ITSLGAI VSCYGTKTKTASNKNRGI IKTFSGNGCDYVSNKGVDTVSVGNLTLYYVKNQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFPSPDEFDASISQVNEKINQSLAF IRG
GSGSGSGEKA AAEAEARKMEELFKKHKI VAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHL IEITFTVPDADTV IKALSVLKEKGAI IGAGTVTSVEQCRKAVESGAE
FIVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMTPTTEL VKAMKLGHTILKLPGEVVGPPQFVKAMKGFPNPKFVPTGGVNL DNVCEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPD
EVREKAKAFVEKIRGCTE

[0209] **DS-Cav1-I32-28A (서열 번호 75)**

[0210] (MELLILKANAITITLTAVTFCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQST
PATNNRARRELPRFMNYTLNNAKKTNTLSKKRKRFLGFLLGVGSAISGAVACKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQ
LLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTPPVSTYMLTNSELLSLINDMPI TNDQKKLMSNNVQIVRQSYSIMCIKEEVLAYVVQLP
LYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGNSICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNL CNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSV
ITSLGAI VSCYGTKTKTASNKNRGI IKTFSGNGCDYVSNKGVDTVSVGNLTLYYVKNQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFPSPDEFDASISQVNEKINQSLAF IRK
SDELLGGSGSGSDDARIAAGVDDELNSQIGVLLAEPLPDDVRAALSAIQHDLFDLGGELCIPGHAAITEDHLLRLALWL VHYNGQLPPEEFILPGGARG
AALAHVCRTVCRRAERSIKALGASEPLNIAPAAYVNLSDLLFVLARVLNRAAGGADVLWDRTRAH

[0211] **DS-Cav1-8GS-HelExt-I53-50A (F10) (서열 번호 76)**

[0212] (MELLILKANAITITLTAVTFCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQST
PATNNRARRELPRFMNYTLNNAKKTNTLSKKRKRFLGFLLGVGSAISGAVACKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQ
LLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTPPVSTYMLTNSELLSLINDMPI TNDQKKLMSNNVQIVRQSYSIMCIKEEVLAYVVQLP
LYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGNSICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNL CNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSV
ITSLGAI VSCYGTKTKTASNKNRGI IKTFSGNGCDYVSNKGVDTVSVGNLTLYYVKNQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFPSPDEFDASISQVNEKINQSLAF IRG
SGSGSGGEKA AAEAEARKMEELFKKHKI VAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHL IEITFTVPDADTV IKALSVLKEKGAI IGAGTVTSVEQCRKAVESGAE
FIVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMTPTTEL VKAMKLGHTILKLPGEVVGPPQFVKAMKGFPNPKFVPTGGVNL DNVCEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPD
EVREKAKAFVEKIRGCTE

[0213] **DS-Cav1-foldon-15GS-HelExt-I53-50A (F14) (서열 번호 77)**

[0214] (MELLILKANAITITLTAVTFCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQST
PATNNRARRELPRFMNYTLNNAKKTNTLSKKRKRFLGFLLGVGSAISGAVACKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQ
LLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTPPVSTYMLTNSELLSLINDMPI TNDQKKLMSNNVQIVRQSYSIMCIKEEVLAYVVQLP
LYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGNSICLTRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNL CNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSV
ITSLGAI VSCYGTKTKTASNKNRGI IKTFSGNGCDYVSNKGVDTVSVGNLTLYYVKNQEGKSLYVKGEPI INFYDPLVFPSPDEFDASISQVNEKINQSLAF IRG
YIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGSGSGSGSGSGSGEKA AAEAEARKMEELFKKHKI VAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHL IEITFTVPDADTV
IKALSVLKEKGAI IGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMTPTTEL VKAMKLGHTILKLPGEVVGPPQFVKAMKGFPNPKF
VPTGGVNL DNVCEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0215] **HMPV F wt_CAN97-83 계통-I53-50A (서열 번호 78)**

[0216] (MSWKVVI IFSLLITPQHG)LKESYLEESCSTITEGYLSVLRTGWYTNVFTLEVGDVENLTCSDGPSLIKTELDTKSALRELKTVSADQLAREEQIENPRQ
SRFVLGAIALGVATAA AVTAGVAIAKTRILESEVTAIKNALKTNEAVSTLNGVVRVLATAVRELKDFVSKNLTRAIKNKNCIDDLKMAVSFSQFNRRFLN
VVRQFSDNAGITPAISLDLMTDAELARAVSNMPTSAGQIKLMLENAMVRKGFGLIGVYGVSSVIMVQLPIFGVIDTPCWIVKAAPSCSGKKGNACLLR
EDQGWYCNAGSTVYYPNEKDCETR GDHVFCDTAAGINVAEQSKECINISTTNPCKVSTGRHPI SMVALSPLGALVACYKGVSCSIGSNRVGI IKQLNKG
CSYITNQDADTVTIDNTVYQLSKVEGEQHVIKGRPVSSSFDPIKFPEDQFNVALDQVFENIENSQALVDQSNRILSSAEKNGTGFIVIVILIAVLGSSMILV
SIFII IKKTKKPTGAPPEL SGVTNNGFIPHSGSGSHHHHHHHGGSGSGSEKA AAEAEARKMEELFKKHKI VAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHL IEI
TFTVPDADTVIKALSVLKEKGAI IGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMTPTTEL VKAMKLGHTILKLPGEVVGPPQFVK
AMKGFPNPKFVPTGGVNL DNVCEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0217] **HMPV F A113C_A339C_T160F_I177L-I53-50A (서열 번호 79)**

[0218] (MSWKVVI IFSLLITPQHG)LKESYLEESCSTITEGYLSVLRTGWYTNVFTLEVGDVENLTCSDGPSLIKTELDTKSALRELKTVSADQLAREEQIENPRQ
SRFVLGAIALGVCTAA AVTAGVAIAKTRILESEVTAIKNALKTNEAVSTLNGVVRVLAFVRELKDFVSKNLTRALNKNKCDIDDLKMAVSFSQFNRRFLN
VVRQFSDNAGITPAISLDLMTDAELARAVSNMPTSAGQIKLMLENAMVRKGFGLIGVYGVSSVIMVQLPIFGVIDTPCWIVKAAPSCSGKKGNACLLR
EDQGWYCNAGSTVYYPNEKDCETR GDHVFCDTACGINVAEQSKECINISTTNPCKVSTGRHPI SMVALSPLGALVACYKGVSCSIGSNRVGI IKQLNKG
CSYITNQDADTVTIDNTVYQLSKVEGEQHVIKGRPVSSSFDPIKFPEDQFNVALDQVFENIENSQALVDQSNRILSSAEKNGTGGSGSHHHHHHHGGSGGS
GSEKA AAEAEARKMEELFKKHKI VAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHL IEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAI IGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSP

HLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMPTTELVKAMKLGHTILKLPGEVVGPFVKAMKGPPNVKVFVPTGGVNLDNVCEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREK
AKAFVEKIRGCTE

[0219] **HMPV F A113C_A339C_T160F_I177L_A120C, Q426C 돌연변이-I53-50A (서열 번호 80)**

[0220] (MSWKVVIIFSLLITPQHGLKESYLEESCSTITEGYLSVLRTGWYTNVFTLEVGDVENLTCSDGPSLIKTELDTKSALRELKTVSADQLAREEQIENPRQ
SRFVLGAIALGVCTAAAVTCGVAIAKTIIRLESEVTAIKNALKTNEAVSTLGNVVRVLAFAVRELKDFVSKNLTRALNKNKCDIDDLKMAVSFSQFNRRFLN
VVRQFSDNAGITPAISLDLMTDAELARAVSNMPTSAGQIKLMLNENRAMVRRKGFGILIGVYGVSSVIYMVQLPIFGVIDTPCWIVKAAPSCSGKKGNACLLR
EDQGWYCNAGSTVYYPNEKDCETRGDHFVCDTACGINVAEQSKECNINISTNYPCKVSTGRHPI SMVALSPLGALVACYKGVSCSIGSNRVGIIKQLNKG
CSYITNQDADTVTIDNTVYCLSKVEGEQHVIGRPFVSSSFDPIKFPEDQFNVALDQVFENIENSQALVDQSNRILSSAEKGNITGGSGSHHHHHHHHGGSGGS
GSEKAAKAEAAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSP
HLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMPTTELVKAMKLGHTILKLPGEVVGPFVKAMKGPPNVKVFVPTGGVNLDNVCEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREK
AKAFVEKIRGCTE

[0221] **sc-DS2-I53-50A (서열 번호 81)**

[0222] (MELLILKANAITTILTAVTFCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNCTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQST
PATGSGSCIASGAVACKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVLSNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLLIEITREFSVNA
GVTTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMCIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSIICLTRTRDRGWYC
DNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASKNRGIKTFSSNGCDYVSNK
GVDTVSVGNLTLYCNKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEFDASISQVNEKINQSLAFIRGSGSHHHHHHHHGGSGSGSEKAAKAEAAARKMEELFKKH
KIVAVLRANSVEEAEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVM
TPTTELVKAMKLGHTILKLPGEVVGPFVKAMKGPPNVKVFVPTGGVNLDNVCEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0223] **tc-DS2-I53-50A (서열 번호 82)**

[0224] (MELLILKANAITTILTAVTFCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNCTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQST
PATNNRARELPRFMNYTLNNAKKTNTLSKKRKRFLGFLLGVSIAISGAVACKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVLSNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQ
LLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLLIEITREFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMCIKEEVLAYVVQLP
LYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSIICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSV
ITSLGAIVSCYGKTKCTASKNRGIKTFSSNGCDYVSNKGVDTVSVGNLTLYCNKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEFDASISQVNEKINQSLAFIRG
SGSHHHHHHHHGGSGSGSEKAAKAEAAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSV
EQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMPTTELVKAMKLGHTILKLPGEVVGPFVKAMKGPPNVKVFVPTGGVNLDNVCEWFKAGVLAV
GVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0225] **DS-Cav1-12GS-HelExt-I53-50A (F11) (서열 번호 83)**

[0226] (MELLILKANAITTILTAVTFCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNCTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQST
PATNNRARELPRFMNYTLNNAKKTNTLSKKRKRFLGFLLGVSIAISGAVACKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVLSNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQ
LLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLLIEITREFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMCIKEEVLAYVVQLP
LYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSIICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSV
ITSLGAIVSCYGKTKCTASKNRGIKTFSSNGCDYVSNKGVDTVSVGNLTLYCNKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEFDASISQVNEKINQSLAFIRG
SGSGSGSGSGSEKAAKAEAAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQCRKAVE
SGAEFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMPTTELVKAMKLGHTILKLPGEVVGPFVKAMKGPPNVKVFVPTGGVNLDNVCEWFKAGVLAVGVGSALVK
GTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0227] **DS-Cav1-16GS-HelExt-I53-50A (F12) (서열 번호 84)**

[0228] (MELLILKANAITTILTAVTFCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNCTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQST
PATNNRARELPRFMNYTLNNAKKTNTLSKKRKRFLGFLLGVSIAISGAVACKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVLSNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQ
LLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLLIEITREFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMCIKEEVLAYVVQLP
LYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSIICLTRTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSV
ITSLGAIVSCYGKTKCTASKNRGIKTFSSNGCDYVSNKGVDTVSVGNLTLYCNKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSEFDASISQVNEKINQSLAFIRG
SGSGSGSGSGSGSEKAAKAEAAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQCR
KAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMPTTELVKAMKLGHTILKLPGEVVGPFVKAMKGPPNVKVFVPTGGVNLDNVCEWFKAGVLAVGVGS
ALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0229] **DS-Cav1-foldon-10GS-HelExt-I53-50A (F13 (서열 번호 85))**

[0230] (MELLILKANAITTILTAVTFCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARELPRFMNYTLNNAKKTNTLSKKRKRRLGFLGVSAGVAVCKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTPPVSTYMLTNSSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMCIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSLICLRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLGNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIIVSCYGKTKCTASKNRGIKFTSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTRYVYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSPDEFDASISQVNEKINQSLAFIRGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGSGSGSGSGEKAKEAEEAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMPTTELVKAMKLGHTILKLPGEVVGPFVKAMKGFPPNVKFPVPTGGVNLNVCWEFKAGVLAAGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0231] **DS-Cav1-foldon-20GS-HelExt-I53-50A (F15) (서열 번호 86)**

[0232] (MELLILKANAITTILTAVTFCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNRARELPRFMNYTLNNAKKTNTLSKKRKRRLGFLGVSAGVAVCKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTPPVSTYMLTNSSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMCIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSLICLRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLGNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIIVSCYGKTKCTASKNRGIKFTSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTRYVYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSPDEFDASISQVNEKINQSLAFIRGYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGSGSGSGSGSGSGSGSEKAKEAEEAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMPTTELVKAMKLGHTILKLPGEVVGPFVKAMKGFPPNVKFPVPTGGVNLNVCWEFKAGVLAAGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0233] **sc9-10 DS-Cav1 A149C Y458C-foldon-I53-50A 실시양태 (서열 번호 87)**

[0234] (MELLILKANAITTILTAVTFCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATGSGSAICSGVAVCKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTPPVSTYMLTNSSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMCIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSLICLRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSRTLPSEVNLGNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIIVSCYGKTKCTASKNRGIKFTSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTRYVYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSPDEFDASISQVNEKINQSLAFIR(KSDELL)GYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGSGSHHHHHHHHGGSGSGSEKAKEAEEAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMPTTELVKAMKLGHTILKLPGEVVGPFVKAMKGFPPNVKFPVPTGGVNLNVCWEFKAGVLAAGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0235] **sc9-10 DS-Cav1 A149C Y458C-I53-50A - F10 실시양태 (서열 번호 88)**

[0236] (MELLILKANAITTILTAVTFCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATGSGSAICSGVAVCKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSISNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTPPVSTYMLTNSSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMCIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSLICLRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSRTLPSEVNLGNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIIVSCYGKTKCTASKNRGIKFTSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTRYVYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSPDEFDASISQVNEKINQSLAFIR(KSDELL)GSGSGSGSEKAKEAEEAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMPTTELVKAMKLGHTILKLPGEVVGPFVKAMKGFPPNVKFPVPTGGVNLNVCWEFKAGVLAAGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0237] **sc9-10 DS-Cav1 A149C Y458C S46G K465Q S215P E92D-foldon-I53-50A 실시양태 (서열 번호 89)**

[0238] (MELLILKANAITTILTAVTFCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLGALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTDLQLLMQSTPATGSGSAICSGVAVCKVLHLEGEVNIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTPPVSTYMLTNSSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMCIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSLICLRTDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSRTLPSEVNLGNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIIVSCYGKTKCTASKNRGIKFTSNGCDYVSNKGVDTVSVGNTRYVYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPSPDEFDASISQVNEKINQSLAFIR(KSDELL)GYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGSGSHHHHHHHHGGSGSGSEKAKEAEEAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMPTTELVKAMKLGHTILKLPGEVVGPFVKAMKGFPPNVKFPVPTGGVNLNVCWEFKAGVLAAGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0239] **sc9-10 DS-Cav1 A149C Y458C S46G K465Q S215P E92D-I53-50A - F10 실시양태 (서열 번호 90)**

[0240] (MELLILKANAITTILTAVTFCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLGALRTGWYTSVITIELSNIKENKCNGTDAKVKLIKQELDKYKNAVTDLQLLMQST

PATGSGSAICSGVAVCKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTFKVLDLKNYIDKQLLPILNKQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMCIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSLICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSRLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASKNRGIKTFSTNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYCVNKQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPDSEFDASISQVNEKINQSLAFIR(KSDELL)GSGGSGSGEKAAKAEAAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMTPTTELKAMKLGHTILKLPGEVVGPFVKAMKGPFPNVKFPVPTGGVNLDNVCEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0241] SC-DM (N67I, S215P) - foldon-I53-50A 실시양태 (서열 번호 91)

[0242] (MELLILKANAITTILTAFTCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLLVGSAIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVKNQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSLICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASKNRGIKTFSTNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPDSEFDASISQVNEKINQSLAFIR(KSDELL)GYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGSGSHHHHHHHHGGSGSGSEKAAKAEAAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMTPTTELKAMKLGHTILKLPGEVVGPFVKAMKGPFPNVKFPVPTGGVNLDNVCEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0243] SC-DM (N67I, S215P)-I53-50A - F10 실시양태 (서열 번호 92)

[0244] (MELLILKANAITTILTAFTCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLLVGSAIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVKNQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSLICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASKNRGIKTFSTNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPDSEFDASISQVNEKINQSLAFIR(KSDELL)GSGGSGSGEKAAKAEAAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMTPTTELKAMKLGHTILKLPGEVVGPFVKAMKGPFPNVKFPVPTGGVNLDNVCEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0245] SC-TM (N67I, S215P, 및 E487Q) - foldon-I53-50A 실시양태 (서열 번호 93)

[0246] (MELLILKANAITTILTAFTCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLLVGSAIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVKNQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSLICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASKNRGIKTFSTNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPDSEFDASISQVNEKINQSLAFIR(KSDELL)GYIPEAPRDGQAYVRKDGEWVLLSTFLGSGSHHHHHHHHGGSGSGSEKAAKAEAAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMTPTTELKAMKLGHTILKLPGEVVGPFVKAMKGPFPNVKFPVPTGGVNLDNVCEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0247] SC-TM (N67I, S215P, 및 E487Q)-I53-50A - F10 실시양태 (서열 번호 94)

[0248] (MELLILKANAITTILTAFTCFASG)QNITEEFYQSTCSAVSKGYLSALRTGWYTSVITIELSNIKKIKCNGTDAKIKLIKQELDKYKNAVTELQLLMQSTPATNNQARGSGSGRSLGFLLVGSAIASGVAVSKVLHLEGEVNKIKSALLSTNKAVVSLNGVSVLTSKVLDLKNYIDKQLLPVKNQSCSIPNIETVIEFQQKNNRLEITREFSVNAGVTTTPVSTYMLTNSSELLSLINDMPIITNDQKKLMSNNVQIVRQQSYSIMSIIKEEVLAYVVQLPLYGVIDTPCWKLHTSPLCTTNTKEGSLICLTRDRGWYCDNAGSVSFFPQAETCKVQSNRVFCDTMNSLTLPSEVNLCNVDIFNPKYDCKIMTSKTDVSSSVITSLGAIVSCYGKTKCTASKNRGIKTFSTNGCDYVSNKGVDTVSVGNTLYYVKNQEGKSLYVKGEPIINFYDPLVFPDSEFDASISQVNEKINQSLAFIR(KSDELL)GSGGSGSGEKAAKAEAAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMTPTTELKAMKLGHTILKLPGEVVGPFVKAMKGPFPNVKFPVPTGGVNLDNVCEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0249] A113C, A339C, T160F, I177L을 갖는 HMPV-F - foldon-I53-50A 실시양태 (서열 번호 95)

[0250] (MSWKVVIIFSLLITPQHG)LKESYLEESCSTITEGYLSVLRTGWYTNVFTLEVGDVENLTCSGDPISLKTDLTKSALRELKTVSADQLAREEQIENPRQSRFVLGAIALGVCTAAAVTAGVAIAKTRILESEVTAIKNALKTNEAVSTLGNQVRLAFVRELKDFVSKNLTRALNKNKCDIDDLKMAVSFSQFNRRFLNVVRQFSDNAGITPAISLDLMTDAELARAVSNMPTSAGQIKLMLENRAMVRRKGFGILIGVYSSVIMVQLPIFGVIDTPCWVKAAPSCSGKKGNACLLREDOGWYCNAGSTVYYPNEKDCETRGDHVFCDTACGINVAEQSKECNINISTNYPCKVSTGRHPI SMVALSPLGALVACYKGVSCSIGSNRVGIKQLNKG

CSYITNQDADTVTIDNTVYQLSKVEGEQHVIGKRPVSSSFDPKIFPEDQFNVALDQVFENIENSQALVDQSNRILSSAEKGNTGGYIPEAPRDGQAYVRKDG
EWVLLSTFLGSGSHHHHHHHHGGSGSGSEKAAKAEAAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGA
IIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMPTTELVKAMKLGHITLKLFPGEVVGPFVKAMKGFPFNVKFVPTGGVNLDNVC
EWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0251] A113C, A339C, T160F, I177L을 갖는 HMPV-F-I53-50A F10 실시양태 (서열 번호 96)

[0252] (MSWKVVIIFSLLITPQHGLKESYLEESCSTITEGYLSVLRTGWYTNVFTLEVGDVENLTCSDGPSLKTTELDTKSALRELKTVSADQLAREEQIENPRQ
SRFVLGAIALGVCTAAAVTAGVAIAKTRLESEVTAIKNALKTNEAVSTLNGVVRVLAFAVRELKDFVSKNLTRALNKNKCDIDDLKMAVSFSQFNRRFLN
VVRQFSDNAGITPAISLDLMTDAELARAVSNMPTSAGQIKLMLENRAMVRRKGFGILIGVYSSVIYMQVLPFIGVIDTPCWIVKAAPSCSGKKGNACLLR
EDQGWYCNAGSTVYYPNEKDCETRGRDHVFCDTACGINVAEQSKECNINISTTNYPCKVSTGRHPI SMVALSPLGALVACYKGVSCSIGSNRVGIIKQLNKG
CSYITNQDADTVTIDNTVYQLSKVEGEQHVIGKRPVSSSFDPKIFPEDQFNVALDQVFENIENSQALVDQSNRILSSAEKGNTGGSGSGSEKAAKAEAA
RKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKE
KGVFYMFGVMPGVMPTTELVKAMKLGHITLKLFPGEVVGPFVKAMKGFPFNVKFVPTGGVNLDNVCEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCT
E

[0253] A113C, A120C, A339C, T160F, I177L, 및 Q426C를 갖는 HMPV-F - foldon-I53-50A 실시양태 (서열 번호 97)

[0254] (MSWKVVIIFSLLITPQHGLKESYLEESCSTITEGYLSVLRTGWYTNVFTLEVGDVENLTCSDGPSLKTTELDTKSALRELKTVSADQLAREEQIENPRQ
SRFVLGAIALGVCTAAAVTCGVAIAKTRLESEVTAIKNALKTNEAVSTLNGVVRVLAFAVRELKDFVSKNLTRALNKNKCDIDDLKMAVSFSQFNRRFLN
VVRQFSDNAGITPAISLDLMTDAELARAVSNMPTSAGQIKLMLENRAMVRRKGFGILIGVYSSVIYMQVLPFIGVIDTPCWIVKAAPSCSGKKGNACLLR
EDQGWYCNAGSTVYYPNEKDCETRGRDHVFCDTACGINVAEQSKECNINISTTNYPCKVSTGRHPI SMVALSPLGALVACYKGVSCSIGSNRVGIIKQLNKG
CSYITNQDADTVTIDNTVYCLSKVEGEQHVIGKRPVSSSFDPKIFPEDQFNVALDQVFENIENSQALVDQSNRILSSAEKGNTGGYIPEAPRDGQAYVRKDG
EWVLLSTFLGSGSHHHHHHHHGGSGSGSEKAAKAEAAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGA
IIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMPTTELVKAMKLGHITLKLFPGEVVGPFVKAMKGFPFNVKFVPTGGVNLDNVC
EWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0255] A113C, A120C, A339C, T160F, I177L, 및 Q426C를 갖는 HMPV-F - F10 실시양태 (서열 번호 98)

[0256] (MSWKVVIIFSLLITPQHGLKESYLEESCSTITEGYLSVLRTGWYTNVFTLEVGDVENLTCSDGPSLKTTELDTKSALRELKTVSADQLAREEQIENPRQ
SRFVLGAIALGVCTAAAVTCGVAIAKTRLESEVTAIKNALKTNEAVSTLNGVVRVLAFAVRELKDFVSKNLTRALNKNKCDIDDLKMAVSFSQFNRRFLN
VVRQFSDNAGITPAISLDLMTDAELARAVSNMPTSAGQIKLMLENRAMVRRKGFGILIGVYSSVIYMQVLPFIGVIDTPCWIVKAAPSCSGKKGNACLLR
EDQGWYCNAGSTVYYPNEKDCETRGRDHVFCDTACGINVAEQSKECNINISTTNYPCKVSTGRHPI SMVALSPLGALVACYKGVSCSIGSNRVGIIKQLNKG
CSYITNQDADTVTIDNTVYCLSKVEGEQHVIGKRPVSSSFDPKIFPEDQFNVALDQVFENIENSQALVDQSNRILSSAEKGNTGGSGSGSEKAAKAEAA
RKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKE
KGVFYMFGVMPGVMPTTELVKAMKLGHITLKLFPGEVVGPFVKAMKGFPFNVKFVPTGGVNLDNVCEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCT
E

[0257] HMPV-F 115-BV (A185P) -foldon-I53-50A 실시양태 (서열 번호 99)

[0258] (MSWKVVIIFSLLITPQHGLKESYLEESCSTITEGYLSVLRTGWYTNVFTLEVGDVENLTCADGPSLKTTELDTKSALRELRTVSADQLAREEQIENPRR
RRFVLGAIALGVATAAAVAVTAGVAIAKTRLESEVTAIKNALKTNEAVSTLNGVVRVLAFAVRELKDFVSKNLTRALNKNKCDIPDLKMAVSFSQFNRRFLN
VVRQFSDNAGITPAISLDLMTDAELARAVSNMPTSAGQIKLMLENRAMVRRKGFGILIGVYSSVIYMQVLPFIGVIDTPCWIVKAAPSCSEKKGNACLLR
EDQGWYCNAGSTVYYPNEKDCETRGRDHVFCDTAAGINVAEQSKECNINISTTNYPCKVSTGRHPI SMVALSPLGALVACYKGVSCSIGSNRVGIIKQLNKG
CSYITNQDADTVTIDNTVYQLSKVEGEQHVIGKRPVSSSFDPKIFPEDQFNVALDQVFENIENSQALVDQSNRILSSAEKGNTGGYIPEAPRDGQAYVRKDG
WVLLSTFLGSGSHHHHHHHHGGSGSGSEKAAKAEAAARKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGA
IIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKEKGVFYMPGVMPTTELVKAMKLGHITLKLFPGEVVGPFVKAMKGFPFNVKFVPTGGVNLDNVCE
WFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0259] HMPV-F 115-BV (A185P)-I53-50A - F10 실시양태 (서열 번호 100)

[0260] (MSWKVVIIFSLLITPQHGLKESYLEESCSTITEGYLSVLRTGWYTNVFTLEVGDVENLTCADGPSLKTTELDTKSALRELRTVSADQLAREEQIENPRR
RRFVLGAIALGVATAAAVAVTAGVAIAKTRLESEVTAIKNALKTNEAVSTLNGVVRVLAFAVRELKDFVSKNLTRALNKNKCDIPDLKMAVSFSQFNRRFLN
VVRQFSDNAGITPAISLDLMTDAELARAVSNMPTSAGQIKLMLENRAMVRRKGFGILIGVYSSVIYMQVLPFIGVIDTPCWIVKAAPSCSEKKGNACLLR
EDQGWYCNAGSTVYYPNEKDCETRGRDHVFCDTAAGINVAEQSKECNINISTTNYPCKVSTGRHPI SMVALSPLGALVACYKGVSCSIGSNRVGIIKQLNKG
CSYITNQDADTVTIDNTVYQLSKVEGEQHVIGKRPVSSSFDPKIFPEDQFNVALDQVFENIENSQALVDQSNRILSSAEKGNTGGSGSGSEKAAKAEAA
RKMEELFKKHKIVAVLRANSVEEAIEKAVAVFAGGVHLIEITFTVPDADTVIKALSVLKEKGAIIIGAGTVTSVEQCRKAVESGAEIFVSPHLDEEISQFCKE

GVFYMPGVMPTLTVKAMKLGHTILKLPGEVVGPFVKAMKGPFPNVKFVPTGGVNLNVCEWFKAGVLAVGVGSALVKGTPDEVREKAKAFVEKIRGCTE

[0261]

제2 조립체

[0262]

본 발명의 나노구조체는 삼량체성 제1 조립체의 다중 카피와 제2 조립체의 다중 카피를 포함할 수 있다. 제2 조립체는 제2 폴리펩타이드의 다중 카피가 자가-결합하여 제2 조립체를 형성하도록 유도하는 단백질-단백질 계면을 포함한다. 제2 조립체의 다중 올리고머 상태는 이량체 (2개 카피), 삼량체 (3개 카피), 사량체 (4개 카피), 오량체 (5개 카피), 육량체 (6개 카피), 또는 더 높은 올리고머 상태를 포함하는 나노구조체 형성과 상용성일 수 있다. 제2 조립체의 각 카피는 삼량체성 조립체 도메인 상의 상보적 표면-노출 계면과 상호작용하는 표면-노출 계면을 추가로 포함한다. 킹 등(King et al.), 베일 등(Bale et al.), 및 특허 공개 제 WO2014124301 A1호 및 제US20160122392 A1호에 기술된 바와 같이, 삼량체성 조립체 도메인과 제2 조립체 도메인 사이의 상보적 계면은 표적 나노구조체로의 삼량체성 조립체 도메인과 제2 조립체 도메인의 다중 카피의 조립을 유도한다. 다양한 특정 실시양태에서:

[0263]

(a) 각각의 제1 폴리펩타이드가 DS-Cav1-foldon-T33-31A (서열 번호 69) 또는 DS-Cav1-T33-31A (서열 번호 70)인 경우, 각각의 제2 폴리펩타이드는 T33-31B (서열 번호 44)이고;

[0264]

(b) 각각의 제1 폴리펩타이드가 DS-Cav1-foldon-T33-15B (서열 번호 71) 또는 DS-Cav1-T33-15B (서열 번호 72)인 경우, 각각의 제2 폴리펩타이드는 T33-15A (서열 번호 45)이고;

[0265]

(c) 각각의 제1 폴리펩타이드가 DS-Cav1-foldon-I53-50A (서열 번호 73) 또는 DS-Cav1-I53-50A (서열 번호 74)인 경우, 각각의 제2 폴리펩타이드는 I53-50B (서열 번호 8), I53-50B.1 (서열 번호 32), I53-50B.1NegT2 (서열 번호 33), 또는 I53-50B.4PosT1 (서열 번호 34)이고;

[0266]

(d) 각각의 제1 폴리펩타이드가 DS-Cav1-I32-28A (서열 번호 75)인 경우, 각각의 제2 폴리펩타이드는 I32-28B이다.

[0267]

두 성분의 시험관내 조립에 의한 완전 원자가 나노구조체의 조립

[0268]

몇몇 실시양태에서, 나노구조체의 각각의 삼량체성 제1 조립체는 동일한 F 단백질을 유전적 융합으로서 갖는다; 이러한 나노구조체는 F 단백질을 완전 (100%) 원자개로 표시한다. 이러한 나노구조체는 시험관내 조립이라고 불리는 공정에서 정제된 제1 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드로부터 생산된다. F 단백질을 포함하는 정제된 삼량체성 제1 폴리펩타이드는 수성 조건에서 대략 1:1 몰 비로 적합한 제2 폴리펩타이드와 혼합된다 (도 1 참조). 제2 조립체는 표적 나노구조체의 조립을 구동하기 위해 삼량체성 제1 조립체와 상호작용한다. 표적 나노구조체의 성공적인 조립은 크기 배제 크로마토그래피, 네이티브 (비-변성) 겔 전기영동, 동적 광산란, 다각도 광산란, 분석 초원심분리, 음성-염색 전자 현미경법, 저온-전자 현미경법 또는 X-선 결정학을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 단백질 또는 단백질 조립체의 물리적 크기를 평가하는데 사용되는 일반적인 생화학적 또는 생물물리학적 방법으로 시험관내 조립 반응을 분석함으로써 확인할 수 있다. 필요에 따라, 조립된 나노구조체는 크기 배제 크로마토그래피, 분취 초원심분리, 점선 흐름 여과, 또는 분취 겔 전기영동을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 물리적 크기로 단백질을 분리하는데 일반적으로 사용되는 분취 기술을 사용하여 시험관내 조립 반응에 존재하는 다른 화학종 또는 분자로부터 정제될 수 있다. 나노구조체에서의 F 단백질의 존재는 SDS-PAGE, 질량 분광분석, 단백질 시퀀싱, 또는 아미노산 분석을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 수용액에서 단백질 분자의 정체를 결정하는데 일반적으로 사용되는 기술에 의해 평가될 수 있다. 입자 외부에서의 F 단백질의 접근성 및 이의 형태 또는 항원성은 단클론 항체, 입체형태-특이적 단클론 항체, 또는 항원에 특이적인 항원형에 의한 결합을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 항원의 존재 및 형태를 검출하는데 일반적으로 사용되는 기술에 의해 평가될 수 있다.

[0269]

부분 원자가 나노구조체의 시험관내 조립

[0270]

또 다른 실시양태에서, 본 발명의 나노구조체는 F 단백질을 유전적 융합으로서 갖는 삼량체성 제1 조립체의 하나 이상의 카피 뿐만 아니라 F 단백질을 유전적 융합으로서 갖지 않는 하나 이상의 삼량체성 제1 조립체를 포함한다; 이러한 나노구조체는 F 단백질을 부분 원자개로 표시한다. 이러한 부분 원자가 나노구조체는 F 단백질을 유전적 융합으로서 갖는 삼량체성 제1 조립체의 분율이 생성된 나노구조체에서의 항원의 목적하는 원자와 같은 제1 폴리펩타이드의 혼합물로 시험관내 조립을 수행함으로써 생성된다. 시험관내 조립 반응은 전형적으로 대략 1:1 몰 비의 총 제1 폴리펩타이드 대 총 제2 폴리펩타이드를 함유한다. 비제한적인 예를 들자면, 제1 폴리펩타이드의 절반이 F 단백질을 유전적 융합으로서 갖는 삼량체성 조립체의 혼합물로 시험관내 조립 반응을 수행하면 F 단백질 원자가가 50%인 조립된 나노구조체가 생성된다. 즉, 나노구조체 상의 F 단백질 표시를 위한

가능한 부위의 50%가 점유된다. 비제한적인 예를 들자면, 나노구조체가 정20면체 대칭을 갖는 120-서브유닛 조립체인 경우, 나노구조체는 20개의 총 삼량체성 구성 블록을 포함하고, 50% 원자가 나노구조체가 가능한 20개 F 단백질 삼량체 중 10개를 표시한다. 이러한 방식으로, 시험관내 조립 반응에서 F 단백질-보유 제1 폴리펩타이드 대 F 단백질이 없는 제1 폴리펩타이드의 비가 생성된 나노구조체의 F 단백질 원자가를 정확하게 조정하는데 사용될 수 있다. 당업계의 숙련가들은 이것이 이러한 방식으로 조정될 수 있는 평균 원자가임을 이해할 것이다; 혼합물에서 개별 나노구조체의 원자가는 평균을 중심으로 한 분포일 것이다. 이러한 부분 원자가 나노구조체의 성공적인 조립은 완전-원자가 나노구조체를 평가하기 위해 상기 기술된 기법을 사용하여 평가될 수 있으며, 필요에 따라, 부분 원자가 나노구조체는 완전-원자가 나노구조체를 정제하기 위해 기술된 방법을 사용하여 정제될 수 있다. 주어진 샘플에서 F 단백질-보유 제1 폴리펩타이드의 평균 원자가는 완전-원자가 나노구조체에서의 F 단백질의 존재를 평가하기 위해 상기 기술된 기법을 사용한 정량적 분석에 의해 평가될 수 있다.

[0271] 다중 F 단백질을 공동-표시하는 나노구조체의 시험관내 조립

[0272] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 나노구조체는 상이한 F 단백질을 유전적 융합으로서 갖는 둘 이상의 별개의 제1 폴리펩타이드를 포함하며; 이러한 나노구조체는 동일 나노구조체 상에 다중 상이한 F 단백질을 공동-표시한다. 이러한 다중-항원 나노구조체는 각각의 제1 폴리펩타이드가 둘 이상의 별개의 F 단백질 중 하나를 유전적 융합으로서 갖는 제1 폴리펩타이드의 혼합물로 시험관내 조립을 수행함으로써 생성된다. 혼합물에서의 각각의 제1 폴리펩타이드의 분율이 생성된 나노구조체에서의 각각의 F 단백질의 평균 원자가를 결정한다. 시험관내 조립 반응은 전형적으로 대략 1:1 몰 비의 총 삼량체성 제1 폴리펩타이드 대 총 제2 폴리펩타이드를 함유한다. 주어진 샘플에서 각각의 F 단백질-보유 제1 폴리펩타이드의 존재 및 평균 원자가는 완전-원자가 나노구조체에서의 F 단백질의 존재를 평가하기 위해 상기 기술된 기법을 사용한 정량적 분석에 의해 평가될 수 있다.

[0273] 다양한 실시양태에서, 나노구조체는 직경이 약 20 나노미터 (nm) 내지 약 40 nm이고, 내부 루멘은 약 15 nm 내지 약 32 nm이고, 단백질 쉼의 기공 크기는 가장 긴 치수에서 약 1 nm 내지 약 14 nm이다.

[0274] 하나의 실시양태에서, 나노구조체는 정20면체 대칭을 갖는다. 이러한 실시양태에서, 나노구조체는 제1 폴리펩타이드의 60개 카피 및 제2 폴리펩타이드의 60개 카피를 포함할 수 있다. 하나의 이러한 실시양태에서, 각각의 제1 조립체에서의 동일한 제1 폴리펩타이드의 수는 각각의 제2 조립체에서의 동일한 제2 폴리펩타이드의 수와는 상이하다. 예를 들면, 하나의 실시양태에서, 나노구조체는 12개의 제1 조립체 및 20개의 제2 조립체를 포함하고; 이러한 실시양태에서, 각각의 제1 조립체는, 예를 들면, 동일한 제1 폴리펩타이드의 5개 카피를 포함할 수 있고, 각각의 제2 조립체는, 예를 들면, 동일한 제2 폴리펩타이드의 3개 카피를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 나노구조체는 12개의 제1 조립체와 30개의 제2 조립체를 포함하고; 이러한 실시양태에서, 각각의 제1 조립체는, 예를 들면, 동일한 제1 폴리펩타이드의 5개 카피를 포함할 수 있고, 각각의 제2 조립체는, 예를 들면, 동일한 제2 폴리펩타이드의 2개 카피를 포함할 수 있다. 추가의 실시양태에서, 나노구조체는 20개의 제1 조립체와 30개의 제2 조립체를 포함하며; 이러한 실시양태에서, 각각의 제1 조립체는, 예를 들면, 동일한 제1 폴리펩타이드의 3개 카피를 포함할 수 있고, 각각의 제2 조립체는, 예를 들면, 동일한 제2 폴리펩타이드의 2개 카피를 포함할 수 있다. 이들 실시양태 모두는 규칙적인 정20면체 대칭을 갖는 합성 나노물질을 형성할 수 있다. 다양한 추가의 실시양태에서, 제1 및 제2 폴리펩타이드의 올리고머 상태는 다음과 같다:

[0275] I53-34A: 삼량체 + I53-34B: 오량체;

[0276] I53-40A: 오량체 + I53-40B: 삼량체;

[0277] I53-47A: 삼량체 + I53-47B: 오량체;

[0278] I53-50A: 삼량체 + I53-50B: 오량체;

[0279] I53-51A: 삼량체 + I53-51B: 오량체;

[0280] I32-06A: 이량체 + I32-06B: 삼량체;

[0281] I32-19A: 삼량체 + I32-19B: 이량체;

[0282] I32-28A: 삼량체 + I32-28B: 이량체;

[0283] I52-03A: 오량체 + I52-03B: 이량체;

[0284] I52-32A: 이량체 + I52-32B: 오량체; 및

- [0285] I52-33A: 오량체 + I52-33B: 이량체
- [0286] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 임의의 실시양태 또는 실시양태들의 조합의 나노구조체는 하나 이상의 하기 특징을 가지며, 각각은 아래 실시예에서 입증된 바와 같다:
- [0287] (a) 단클론 항체 D25를 포함하지만 이에 제한되지 않는 예비융합 F-특이적 항체에 결합하고;
- [0288] (b) 정20면체 구조를 포함하지만 이에 제한되지 않는 대칭 구조를 형성하고;
- [0289] (c) 50℃에서 안정하고/하거나;
- [0290] (d) 2.25M 구아니딘 하이드로클로라이드에서 안정하다.
- [0291] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 융합 단백질을 암호화하는 단리된 핵산을 제공한다. 단리된 핵산 서열은 RNA 또는 DNA를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "단리된 핵산"은 게놈 또는 cDNA 서열의 정상 주변 핵산 서열로부터 제거된 것들이다. 이러한 단리된 핵산 서열은 polyA 서열, 변형된 Kozak 서열, 및 에피토프 태그, 배출 신호 및 분비 신호, 핵 국제화 신호, 및 원형질 막 국제화 신호를 암호화하는 서열을 포함하지만 이에 제한되지 않는 암호화된 단백질의 발현 및/또는 정제를 촉진시키는데 유용한 추가의 서열을 포함할 수 있다. 본원의 교시에 기초하여, 어떤 핵산 서열이 본 발명의 단백질을 암호화할 것인지는 당업계의 숙련가들에게 자명할 것이다.
- [0292] 추가의 측면에서, 본 발명은 적절한 제어 서열에 작동 가능하게 연결된 본 발명의 임의의 실시양태 또는 실시양태들의 조합의 단리된 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터를 제공한다. "재조합 발현 벡터"는 핵산 암호화 영역 또는 유전자를 유전자 산물의 발현을 수행할 수 있는 임의의 제어 서열에 작동 가능하게 연결시키는 벡터를 포함한다. 본 발명의 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 "제어 서열"은 핵산 분자의 발현을 수행할 수 있는 핵산 서열이다. 제어 서열은 이의 발현을 지시하는 기능을 하는 한 핵산 서열과 인접할 필요는 없다. 따라서, 예를 들면, 개재된 번역되지 않은 전사된 서열은 프로모터 서열과 핵산 서열 사이에 존재할 수 있으며 프로모터 서열은 여전히 암호화 서열에 "작동 가능하게 연결된" 것으로 간주될 수 있다. 다른 이러한 제어 서열은 폴리아데닐화 신호, 종결 신호, 및 리보솜 결합 부위를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 발현 벡터는 플라스미드 및 바이러스-기반 발현 벡터를 포함하지만 이에 제한되지 않는 당업계에 공지된 임의의 유형일 수 있다. 포유동물계에서 개시된 핵산 서열의 발현을 유도하는데 사용되는 제어 서열은 구성적이거나 (CMV, SV40, RSV, 액틴, EF를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 다양한 프로모터에 의해 구동) 또는 유도성 (테트라사이클린, 엑티손, 스테로이드-반응성을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 다수의 유도성 프로모터에 의해 구동)일 수 있다. 원핵 세포 형질감염에 사용하기 위한 발현 벡터의 작제는 또한 당업계에 잘 알려져 있으며, 따라서 표준 기술 (예를 들면, 참조; Sambrook, Fritsch, and Maniatis, in: Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989; Gene Transfer and Expression Protocols, pp. 109-128, ed. E.J. Murray, The Humana Press Inc., Clifton, N.J.), 및 Ambion 1998 카탈로그 (Ambion, Austin, TX)를 통해 달성될 수 있다. 발현 벡터는 에피솜으로서 또는 숙주 염색체 DNA로의 통합에 의해 숙주 유기체에서 복제 가능해야 한다. 바람직한 실시양태에서, 발현 벡터는 플라스미드를 포함한다. 그러나, 본 발명은 바이러스 벡터와 같은 동등한 기능을 제공하는 다른 발현 벡터를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0293] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 재조합 발현 벡터로 형질감염된 숙주 세포를 제공하며, 여기서 숙주 세포는 포유류 세포와 같은 원핵 또는 진핵 세포일 수 있다. 세포는 일시적으로 또는 안정적으로 형질감염될 수 있다. 원핵 및 진핵 세포로의 발현 벡터의 이러한 형질감염은 표준 박테리아 형질전환, 인산칼슘 공동침전, 전기천공, 또는 리포솜 매개된-, DEAE 텍스트란 매개된-, 다중양이온-매개된, 또는 바이러스 매개된 형질감염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 당업계에 공지된 임의의 기술을 통해 달성될 수 있다. (예를 들면, 참조; Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Sambrook, et al., 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique, 2nd Ed. (R.I. Freshney, 1987, Liss, Inc. New York, NY)). 본 발명에 따르는 폴리펩타이드의 제조방법은 본 발명의 추가의 부분이다. 상기 방법은 (a) 본 발명의 이러한 측면에 따르는 숙주를 폴리펩타이드의 발현에 도움이 되는 조건하에서 배양하는 단계 및 (b) 임의로, 발현된 폴리펩타이드를 회수하는 단계를 포함한다.
- [0294] 추가의 측면에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 임의의 실시양태 또는 실시양태들의 조합의 나노구조체 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 면역원성 조성물을 제공한다. 조성물은 (a) 동결보호제; (b) 계면활성제; (c) 팽화제; (d) 등장성 조절제; (e) 안정화제; (f) 보존제 및/또는 (g) 완충제를 포함할 수 있다.

[0295] 몇몇 실시양태에서, 약제학적 조성물 중의 완충제는 트리스 완충제, 히스티딘 완충제, 포스페이트 완충제, 시트레이트 완충제 또는 아세테이트 완충제이다. 조성물은 또한 동결보호제, 예를 들어 수크로스, 소르비톨 또는 트레할로스를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물은 보존제, 예를 들어 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄, 클로로헥시딘, 페놀, m-크레졸, 벤질 알콜, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로로부탄올, o-크레졸, p-크레졸, 클로로크레졸, 페닐질산수은, 티메로살, 벤조산, 및 이들의 다양한 혼합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 글리신과 같은 팽화제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트-20, 폴리소르베이트-40, 폴리소르베이트-60, 폴리소르베이트-65, 폴리소르베이트-80, 폴리소르베이트-85, 폴록사머-188, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레레이트, 소르비탄 트리라우레이트, 소르비탄 트리스테아레이트, 소르비탄 트리올레레이트, 또는 이들의 조합을 포함한다. 조성물은 또한 등장성 조절제, 예를 들어 제형이 인간 혈액과 실질적으로 등장성이거나 등삼투성이게 만드는 화합물을 포함할 수 있다. 예시적인 등장성 조절제는 수크로스, 소르비톨, 글리신, 메티오닌, 만니톨, 텍스트로스, 이노시톨, 염화나트륨, 아르기닌, 및 아르기닌 하이드로클로라이드를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 안정화제, 예를 들어 동결건조되거나 액체 형태의 나노구조체의 화학적 및/또는 물리적 불안정성을 실질적으로 방지하거나 감소시키는 분자를 추가로 포함한다. 예시적인 안정화제는 수크로스, 소르비톨, 글리신, 이노시톨, 염화나트륨, 메티오닌, 아르기닌, 및 아르기닌 하이드로클로라이드를 포함한다.

[0296] 나노구조체는 조성물 중의 유일한 활성제일 수 있거나, 조성물은 면역계를 일반적으로 자극하고 전체적으로 면역 반응을 개선시키기 위한 아주반트를 포함하지만 이에 제한되지 않는 의도된 용도에 적합한 하나 이상의 다른 제제를 추가로 포함할 수 있다. 임의의 적합한 아주반트가 사용될 수 있다. 용어 "아주반트"는 항원에 대한 면역 반응을 향상시키는 화합물 또는 혼합물을 가리킨다. 예시적인 아주반트는 Adju-PhosTM, AdjumerTM, 알루미늄-혜파린 미립자, 조류 글루칸, 알가물린(Algammulin), 백반, 항원 제형, AS-2 아주반트, 자가 수지상 세포, 자가 PBMC, AvridineTM, B7-2, BAK, BAY R1005, 부피바카인, 부피바카인-HCl, BWZL, 칼시트리올, 인산칼슘 겔, CCR5 펩타이드, CFA, 콜레라 홀로톡신 (CT) 및 콜레라 독소 B 서브유닛 (CTB), 콜레라 독소 A1-서브유닛-단백질 A D-단편 융합 단백질, CpG, CRL1005, 사이토킨-함유 리포솜, D-무라팔미틴, DDA, DHEA, 디프테리아 독소이드, DL-PGL, DMPC, DMPG, DOC/백반 복합체, 계두(Fowlpox), 프로인트 완전 아주반트, 감마 이눌린, 게르부(Gerbu) 아주반트, GM-CSF, GMDP, hGM-CSF, hIL-12 (N222L), hTNF-알파, IFA, pcDNA3에서의 IFN-감마, IL-12 DNA, IL-12 플라스미드, IL-12/GMCSF 플라스미드 (Sykes), pcDNA3에서의 IL-2, IL-2/Ig 플라스미드, IL-2/Ig 단백질, IL-4, pcDNA3에서의 IL-4, ImiquimodTM, ImmTherTM, 공동자극 분자에 대한 항체를 함유하는 면역리포솜, 인터페론-감마, 인터류킨-1 베타, 인터류킨-12, 인터류킨-2, 인터류킨-7, ISCOM(s)TM, Iscoplep 7.0.3TM, 키흔 림펍 헤모시아닌, 지질계 아주반트, 리포솜, 록소리빈, LT(R192G), LT-OA 또는 LT 경구 아주반트, LT-R192G, LTK63, LTK72, MF59, MONTANIDE ISA 51, MONTANIDE ISA 720, MPL.TM., MPL-SE, MTP-PE, MTP-PE 리포솜, 무라메티드, 무라팔미틴, NAGO, nCT 천연 콜레라 독소, 비-이온성 계면활성제 소포, 콜레라 독소 mCT-E112K의 비독성 돌연변이 E112K, p-하이드록시벤조퀴산 메틸 에스테르, pCIL-10, pCIL12, pCMVnCAT1, pCMVN, 펩토머-NP, 플루란 (Pleuran), PLG, PLGA, PGA, 및 PLA, 플루로닉 L121, PMMA, PODDSTM, 폴리 rA: 폴리 rU, 폴리소르베이트 80, 단백질 코클레이트(Protein Cochleates), QS-21, Quadri A 사포닌, Quil-A, 리하이드라겔 HPA, 리하이드라겔 LV, RIBI, Ribilike 아주반트 시스템 (MPL, TMD, CWS), S-28463, SAF-1, Sclavo 펩타이드, Sendai 프로테오리포솜, Sendai-함유 지질 기질, 스파 85, 스펙콜, 스쿠알렌 1, 스쿠알렌 2, 스테아릴 티로신, 파상풍 독소이드 (TT), TheramideTM, 트레오닐 무라밀 디펩타이드 (TMDP), Ty 입자, 및 월터 리드 리포솜(Walter Reed Liposome)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 아주반트의 선택은 치료하고자 하는 대상체에 따라 좌우된다. 바람직하게는, 약제학적으로 허용되는 아주반트가 사용된다.

[0297] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체에게 유효량의 본 발명의 임의의 실시양태 또는 실시양태들의 조합의 면역원성 조성물을 투여하여 면역 반응을 생성함을 포함하여, 대상체에서 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 F 단백질에 대한 면역 반응을 생성하는 방법을 제공한다. 추가의 측면에서, 본 발명은 대상체에게 유효량의 본 발명의 임의의 실시양태 또는 실시양태들의 조합의 면역원성 조성물을 투여함으로써 대상체에서 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 감염을 치료 또는 예방함을 포함하여, 대상체에서 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0298] 하나의 실시양태에서, 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스는 호흡기 세포융합 바이러스를 포함한다. "호흡

기 세포융합 바이러스" 및 "RSV"는 특히 어린이에서 호흡기 질환을 유발하는 음성-센스, 단일 가닥 RNA 바이러스를 가리킨다. 상기 방법이 RSV 감염을 치료함을 포함하는 경우, 면역원성 조성물은 RSV로 이미 감염된 대상체, 및/또는 대상체가 RSV에 감염되었을 가능성이 있음을 나타내는 (하부 기도 감염, 상부 기도 감염, 세기관지염, 폐렴, 열, 노곤함, 식욕 부진, 재발성 천명, 및 천식을 포함하지만 이에 제한되지 않는) 증상들을 앓고 있는 대상체에게 투여된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료" 또는 "치료하는"은 하기 중 하나 이상을 달성하는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: (a) 대상체에서 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 역가를 낮추고; (b) 대상체에서 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 역가의 증가를 제한하고; (c) 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 증상의 중증도를 감소시키고; (d) 감염 후 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 증상의 발달을 제한하거나 예방하고; (e) 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 증상의 악화를 억제하고; (f) 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 감염에 대해 이전에 증상이 있었던 대상체에서 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 증상의 재발을 제한하거나 예방하고; 및/또는 (모체 면역화 후) 영아로의 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 항체의 모체 전달을 촉진시킴.

[0299] 상기 방법이 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 감염을 제한함을 포함하는 경우, 면역원성 조성물은 감염된 것으로 알려지지 않았지만 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스에 노출될 위험이 있을 수 있는 대상체에게 예방적으로 투여된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "제한하는"은 RSV 감염의 위험이 있는 대상체에서 RSV 감염을 제한하는 것을 의미한다. 특히 위험이 높은 그룹에는 18세 미만의 어린이 (특히 3세 이하의 유아), 65세 이상의 성인, 및 임의 유형의 면역결핍을 앓고 있는 개인이 포함된다.

[0300] 본원에서 사용되는 바와 같이, "유효량"은 RSV 감염을 치료 및/또는 제한하는데 효과적인 면역원성 조성물의 양을 가리킨다. 면역원성 조성물은 전형적으로 상기 개시된 것들과 같은 약제학적 조성물로서 제형화되며, 통상의 약제학적으로 허용되는 담체, 아주반트, 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제형으로 경구, 비경구, 흡입 스프레이, 직장, 또는 국소를 포함한 임의의 적합한 경로를 통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 비경구는 피하, 정맥내, 동맥내, 근육내, 흉골내, 힘줄내, 척수내, 두개내, 흉부내, 주입 기술 또는 복강내를 포함한다. 폴리펩타이드 조성물은 또한 미소구체, 리포솜, 면역-자극 복합체 (ISCOM), 또는 다른 미세입자 전달 시스템 또는 적합한 조직 (예를 들어 혈액)에 도입된 서방출 제형을 통해 투여될 수 있다. 투여 섭생은 최적의 원하는 반응 (예를 들어, 치료 또는 예방 반응)을 제공하도록 조정될 수 있다. 적합한 투여량 범위는, 예를 들어, 0.1 ug/kg-100 mg/kg 체중의 F 단백질 또는 이의 항원성 단편일 수 있다. 조성물은 단일 농축피로 전달될 수 있거나, 담당 의료진에 의해 결정되는 바와 같이 1회 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5회 또는 그 이상) 투여될 수 있다.

[0301] 하나의 실시양태에서, 투여는 대상체에서 파라믹소바이러스 및/또는 뉴모바이러스 중화 항체의 생산을 초래한다. 또 다른 실시양태에서, 중화 항체는 대상체의 혈청에 적어도 1,000의 역가 ($1/ID_{50}$)로 존재한다; 또 다른 실시양태에서, 중화 항체는 대상체의 혈청에 2,000 또는 5,000의 역가로 존재한다.

[0302] **실시예**

[0303] **방법:**

[0304] *F 단백질 및 삼량체성 조립체 도메인을 포함하는 삼량체성 구성 블록의 발현 및 스크리닝*

[0305] DS-Cav1 융합을 포함 및 부재하는 삼량체성 구성 블록에 대한 인간 코돈-최적화된 서열을 Genscript로부터 주문하였다. 단일-성분 나노구조체 (즉, I3-01)를 위한 구성 블록은 하나의 CMV 프로모터를 함유하는 pcDNA3.1 벡터 (ThermoFisher Scientific)로 클로닝하는 반면, 2성분 나노구조체 (e.g., I53-50)를 위한 구성 블록은 CMV 및 EF-1 α 프로모터 둘 다를 함유하는 pBudCE4.1TM 벡터 (ThermoFisher Scientific)로 클로닝하였다. 폴리에틸렌아민 (PEI)을 사용한 Expi293FTM 세포 (ThermoFisher Scientific)의 일시적 형질감염에 의해 재조합 단백질을 발현시켰다. 형질감염한지 5일 후에 원심분리에 의해 세포 배양물을 수확하였다. 분비된 단백질은 ELISA에 의해, 세포 상청액의 직접 코팅을 사용하여, 또는 샌드위치 ELISA에 의해 분석하였다. 간단히, 96-웰 MaxiSorpTM 플레이트 (Nunc)를 직접 ELISA를 위해서는 세포 상청액으로 또는 샌드위치 ELISA를 위해서는 뮤린 항-His 태그 단클론 항체 (ThermoFisher Scientific)로 코팅하였다. 분비된 단백질은 인간 팔리비주맵, MPE8, RSD5, 및 D25 단클론 항체를 사용하여 검출하였다. 형질감염된 Expi293F 세포를 BD 세포고정/세포질 (BD Biosciences)로 고정 및 투과시키고, 인간 팔리비주맵, MPE8 및 D25 단클론 항체와 함께 배양하고, Alexa Fluor 647-접합된 항-인간 IgG 항체 (Jackson ImmunoResearch)로 염색하였다. 염색된 세포를 FACS FortessaTM 유세포 분석기 (BD

Biosciences)로 계수하였다. 분석은 FlowJo™ 소프트웨어로 수행하였다. 세포주를 마이코플라스마 오염에 대해 일상적으로 시험하였다.

[0306] *DS-Cav1-I53-50A의 발현 및 정제*

[0307] 선형 25-kDa 폴리에틸렌이민 (PEI; Polysciences)을 사용한 293T (ATCC) 세포의 일시적 형질감염에 의해 렌티 바이러스를 생성하였다. 간단히, 4×10^6 개 세포를 10 cm 조직 배양 플레이트 상에 플레이트하였다. 24 h 후, 3 µg의 psPAX2, 1.5 µg의 pMD2G (각각 Addgene™ 플라스미드 #12260 및 #12259) 및 6 µg의 렌티바이러스 벡터 플라스미드를 500 µl 희석제 (5mM HEPES, 150 mM NaCl, pH = 7.05) 및 42 µl의 PEI (1 mg/ml)에서 혼합하고 15 min 동안 배양하였다. 그후 DNA/PEI 복합체를 플레이트에 적가하였다. 렌티바이러스를 형질감염한지 48 시간 후에 수확하고 8000g에서 18시간 동안 저속 원심분리로 100배 농축시켰다. 표적 세포주의 형질도입을 10 mL의 성장 배지에 10×10^6 개 세포를 함유하는 125 mL 진탕 플라스크에서 수행하였다. 100 µL의 100x 렌티 바이러스를 플라스크에 첨가하고 세포를 37°C, 8% CO₂에서 4-6시간 동안 진탕(225 rpm)시키면서 배양하였다. 20 mL의 성장 배지를 4-6 h 후 진탕 플라스크에 첨가하였다.

[0308] 형질도입된 세포를 4 L의 최종 배양 크기에 도달할 때까지 격일로 1×10^6 개 세포/mL의 밀도로 확장시켰다. 최종 세포 농도 ($\sim 5 \times 10^6$ 개 세포/mL) 및 생존력 ($\sim 90\%$ 생존)을 측정한 후 17일의 총 배양 후 배지를 수확하였다. 배양 상청액을 저속 원심분리에 의해 수확하여 상청액으로부터 세포를 제거하였다. NaCl 및 NaN₃을 각각 250 mM 및 0.02%의 최종 농도로 첨가하였다. 상청액을 AKTA Pure™ (GE Healthsciences)에 의해 5 ml/min로 하나의 5 mL HisTrap™ FF 조 컬럼 (GE Healthsciences)에 부하하였다. 니켈 용출을 HiLoad™ 16/600 Superdex 200 pg 컬럼 (GE Healthsciences)에 적용하여 크기 배제 크로마토그래피에 의해 표적 단백질을 추가로 정제하였다. 크기-배제 정제된 표적 단백질을 액체 질소에서 급속 냉동시키고 -80°C에서 저장하였다.

[0309] *DS-Cav1-보유 나노구조체의 시험관내 조립*

[0310] 100% 원자가 입자 (정20면체 나노구조체 당 20개 DS-Cav1 삼량체)는 DS-Cav1-foldon-I53-50A 삼량체 및 I53-50B.4PT1 오량체를 각 50 µM로 혼합하고 4°C에서 밤새 흔들면서 배양함으로써 제조하였다. 일부 경우에, 조립된 나노구조체를 25mM Tris pH 8, 250mM NaCl, 5% 글리세롤을 포함하는 완충액에서 GE 세파크틸 S-500 HR 16/60 컬럼을 사용하여 시험관내 조립 반응에 남아있는 과량의 성분으로부터 정제하였다. 환원제의 존재 및 부재하에 SDS-PAGE에 의해 샘플 부하 및 SEC 분획을 분석하였다. 피크 분획을 모으고, GE Vivaspin™ 20 30kDa MWCO 원심분리 필터를 사용하여 농축시키고, Agilent 8454 분광광도계를 사용하여 정량하였다.

[0311] 66% 원자가 입자 (정20면체 나노구조체 당 ~ 14 개 DS-Cav1 삼량체)는 DS-Cav1-foldon-I53-50A 삼량체, I53-50A 삼량체, 및 I53-50B.4PosT1 오량체를 각각 50, 25, 및 75 µM로 혼합함으로써 제조하였다. 33% 원자가 입자 (정20면체 나노구조체 당 ~ 7 개 DS-Cav1 삼량체)는 DS-Cav1-foldon-I53-50A 삼량체, I53-50A 삼량체, 및 I53-50B.4PosT1 오량체를 각각 25, 50, 및 75 µM로 혼합함으로써 제조하였다. 시험관내 조립 반응을 4°C에서 밤새 흔들면서 배양되도록 하였다. 일부 경우에, 조립된 나노구조체를 25mM Tris pH 8, 250mM NaCl, 5% 글리세롤을 포함하는 완충액에서 GE 세파크틸™ S-500 HR 16/60 컬럼을 사용하여 시험관내 조립 반응에 남아있는 과량의 성분으로부터 정제하였다. 환원제의 존재 및 부재하에 SDS-PAGE에 의해 샘플 부하 및 SEC 분획을 분석하였다. 피크 분획을 모으고, GE Vivaspin™ 20 30kDa MWCO 원심분리 필터를 사용하여 농축시키고, 4°C에서 $\sim 21,000$ g에서 10분 동안 원심분리한 후 Agilent 8454 분광광도계를 사용하여 정량하였다. 그후, 샘플을 33% 원자가 입자의 경우 1.1 mg/mL 및 66% 원자가 입자의 경우 0.6 mg/mL에서 1 mL 분취량으로 극저온 튜브로 옮기고, 액체 질소에서 급속 냉동시키고, -80°C에서 저장하였다.

[0312] *DS-Cav1-보유 나노구조체의 전자 현미경법*

[0313] 25 mM Tris pH 8, 250 mM NaCl, 5% 글리세롤을 사용하여 0.01 mg/mL로 희석시킴으로써 음성 염색 EM을 위한 샘플을 제조하고 3.5 µL를 한 장의 Whatman No. 1 여과지로 액체를 블롯팅하기 전 20초 동안 글로우-방전된 구리, 탄소-코팅 그리드 상에서 배양하였다. 샘플을 블롯팅한지 몇 초 이내에, 3.5 µL 소적의 염색 (2% w/v 우라닐 포르메이트)을 즉시 침착시키고 블롯팅한 다음 제2 사이클의 염색/블롯팅을 수행하였다.

[0314] 원편광 이색성 (CD) 분광분석법

[0315] F 단백질로부터의 CD 스펙트럼 (0.5mg ml^{-1})을 1 nm의 대역폭, 0.5 nm의 스텝 크기, 및 스텝 당 1 s에서 195 내지 260nm의 파장 범위에 걸쳐 ChirascanTM 분광편광계 (Applied Photophysics)에 기록하였다. 원자외선 영역에서의 스펙트럼은 평균 3회의 스캔을 필요로 하고, 완충액으로 수행된 블랭크 스펙트럼으로부터 공제하였다. 각 온도에서 1min 간 평형화시킨 후 1°C 간격으로 스캔을 수행하여 열 변성을 모니터링하였다. 데이터를 단순 1차 곡선에 맞췄다. ΔA_{222} 의 값은 y축에 20°C에서 기록된 값의 퍼센트로 나타내어진다.

[0316] 효소-결합 면역흡착 분석 (ELISA)

[0317] 항체 또는 혈청의 특이적 결합을 시험하기 위해, 96-웰 MaxiSorpTM 플레이트 (Nunc)를 F 단백질 및 삼량체성 조립체 도메인을 포함하는 삼량체성 구성 블록을 발현하는 세포로부터의 조직 배양 상청액의 연속 희석물 또는 $2\text{ }\mu\text{g ml}^{-1}$ 의 하기 정제된 단백질로 코팅하였다: foldon을 갖는 Ds-Cav1, 삼량체성 제1 폴리펩타이드에 융합된 Ds-Cav1 또는 DS-Cav1-표지 나노구조체. 플레이트를 1% 소 혈청 알부민 (BSA)으로 차단하고 적정 항체 (D25, MPE8, 팔리비주맵, RSD5) 또는 묶인 혈청에 이어 AP-접합된 염소 항-인간 IgG (Southern Biotech, 2040-04) 또는 염소 항-마우스 IgG (Southern Biotech, 1030-04)와 함께 배양하였다. 그후 플레이트를 PBS 완충액 (Gibco, Invitrogen)으로 세척하고, 0.05% Tween-20 및 기질 (p-NPP, Sigma)을 첨가하고 플레이트를 405 nm에서 판독하였다.

[0318] 표면 플라즈몬 공명 (SPR)

[0319] 실험은 PBS 완충액 (Gibco, Invitrogen), 0.05% Tween-20에서 ProteONTM XPR-36 기기 (Bio-Rad Laboratories) 상에서 25°C에서 수행하였다. D25 mAb를 1000 반응 단위 (RU)에서 아민 커플링을 통해 GLM 센서 칩 표면에 고정시키고 단백질이 없는 블랭크 표면을 기준으로 사용하기 위해 동일한 커플링 조건하에서 생성하였다. 단클론 항체 (D25, MPE8, 팔리비주맵 및 131-2a)를 상이한 센서 채널에서 50 nM의 농도로 100 $\mu\text{l/min}$ 의 유속으로 주입하였다. 데이터를 Proteon 소프트웨어를 사용하여 처리하고, 데이터의 국소 피팅 전에 블랭크 표면 및 완충액 단독 주입의 공제에 의해 이중 참조하였다.

[0320] 백신화 및 혈청 분석

[0321] 6-9주령의 암컷 BALB/c 마우스를 ENVIGO Laboratories (이탈리아)로부터 입수하였다. 모든 단백질을 제조자의 지침에 따라 AddaVaxTM 아주반트 (Invivogen)로 제형화하였다. 마우스를 PBS 중의 50% AddaVaxTM에서 0, 14 및 28일에 $5\mu\text{g}$ 의 DS-Cav1 항원 당량에 상응하는 총 단백질 용량으로 피하 (s.c)로 면역화시켰다. 24일 및 40일에 마우스를 채혈하였다. 회수된 혈청을 사용하여 결합 및 중화 역가를 측정하였다. $3\text{ }\mu\text{g/ml}$ 의 DS-Cav1, I53-50 나노구조체 또는 I53-50 나노구조체 서브유닛을 코팅함으로써 결합 역가를 측정하였다.

[0322] 바이러스 중화 분석 및 현미경 분석

[0323] 혈청에 의한 RSV 감염의 중화는 미세-중화 유세포 분석-기반 검정을 사용하여 측정하였다. 혈청의 연속 희석물을 37°C에서 1시간 동안 RSV와 함께 예비배양하고 96-웰 평저 플레이트에서 10000 HEp-2 (ATCC® CCL-23TM) 세포/웰에 첨가하였다 (1의 MOI). 24시간 후, 세포를 세척하고, 분리하고 2% 포름알데히드로 고정하였다. GFP 양성 세포의 퍼센트는 자동화 플랫폼에 연결된 Intellicyt를 갖는 고 처리량 FACS에 의해 측정하였다. 감염의 50%를 중화시키는 TCID (Tissue Culture Inhibiting Dilution) (TCID₅₀)는 Prism 7 (GraphPad Software)을 사용한 비선형 회귀에 의해 계산하였다.

[0324] 비인간 영장류 (NHP) 면역화

[0325] 붉은털 원숭이를 0주 및 4주에 MF59-유사 아주반트 SWE에서 제형화된 삼량체 DS-Cav1 ($50\text{ }\mu\text{g}$; $n = 4$) 또는 DS-Cav1-foldon-I53-50 나노구조체 ($96\text{ }\mu\text{g}$, 표시된 DS-Cav1 $50\text{ }\mu\text{g}$ 포함; $n = 5$)로 근내(오른쪽 사두근) 면역화하였다. 혈청학적 분석을 위해 6주 및 16주에 혈청을 입수하였다.

[0326] D25에 대한 상대적 결합에 의한 DS-Cav1-보유 나노구조체의 안정성

[0327] 실험은 PBS 완충액 (Gibco, Thermo Fisher Scientific) 및 0.05% Tween-20 (Sigma) 중에서 ProteONTM XPR-36 기기 (Bio-Rad Laboratories) 상에서 20°C에서 수행하였다. 100 nM D25 항체를 아민 커플링 (EDC/NHS 화학)을 통해 GLM 센서 칩 표면에 고정시키고, 항체가 없는 블랭크 표면을 기준으로 사용하기 위해 동일한 커플링 조건

하에서 생성하였다. 상이한 온도 (20, 50, 70 또는 80℃)에서 1시간 동안 열 응력을 받은 분석물 단백질 (가용성 DS-Cav1, 가용성 DS-Cav1-I53-50A 및 DS-Cav1-foldon-I53-50 나노구조체)을 상이한 센서 채널에서 50 nM의 농도로 100 μ l/min의 유속으로 주입하였다. 데이터를 Proteon 소프트웨어를 사용하여 처리하고, 데이터의 국소 피팅 전에 블랭크 표면 및 완충액-단독 주입의 공제에 의해 이중 참조하였다.

[0328] 나노구조체-관련 단백질의 화학적 변성

[0329] 삼량체성 DS-Cav1, DS-Cav1-I53-50A, DS-Cav1-I53-50, I53-50, 삼량체성 I53-50A, 또는 오량체성 I53-50B.4PT1을 0.25 M 증분으로 증가하는 0 M 내지 6.5 M 범위의 다양한 농도의 구아니딘 하이드로클로라이드로 25 mM Tris pH 8, 250 mM NaCl, 5% 글리세롤 중에서 2.5 μ M의 최종 농도로 희석시켰다. 샘플을 3중으로 제조하고 주위 온도에서 16시간 동안 배양하였다. 캐리 이클립스 형광 분광광도계에서, 각각의 단백질 및 각 복제물의 각 구아니딘 하이드로클로라이드 농도에 대해 고유 형광을 측정하였다. Peltier 제어기를 세포 홀더에 사용하여 모든 실험 전반에 걸쳐 25℃의 온도를 유지하였다. 10 mm 셀 (Agilent Cuvette, 부품 번호 6610021600)을 사용하여, 290 nm에서 여기하고 1 nm의 대역통과로 60 nm/분의 속도로 310 nm에서 510 nm로 스캔 방출하는 형광 스펙트럼을 수집하였다.

[0330] 통계 분석

[0331] 표본 크기를 미리 결정하기 위해 통계적 방법을 사용하지는 않았다. 두 그룹의 비교를 위해 양측 비모수 Mann-Whitney U 검정을 사용하거나 세 개 이상의 그룹을 비교할 때 Kruskal-Wallis 검정 (및 Dunn의 사후검정)을 사용하여 Prism 6 (GraphPad™ Software)으로 데이터를 분석하였다.

[0332] 결과

[0333] F 단백질 및 삼량체성 조립체 도메인을 포함하는 삼량체성 구성 블록

[0334] 각각 삼량체성 조립체 도메인에 유전적으로 융합된 F 단백질을 포함하는 몇몇 삼량체성 구성 블록은 ELISA 분석에서 예비융합-특이적 단클론 항체 결합에 의해 판단되는 바와 같이 잘 접힌 예비융합 형태로 이들의 F 단백질을 갖는 HEK293F 세포로부터 분비되는 것으로 밝혀졌다. 도 2는 DS-Cav1-foldon, DS-Cav1-foldon-T33-31A, 및 DS-Cav1-T33-31A를 발현하는 HEK293F 세포의 상청액을 분석한 ELISA 데이터의 예를 보여준다. 몇몇 다른 삼량체성 구성 블록은 잘 접힌 예비융합 F 단백질의 검출 가능한 분비를 야기하였다.

[0335] DS-Cav1-foldon-I53-50A의 발현 및 정제

[0336] DS-Cav1-foldon-I53-50A를 암호화하는 렌티바이러스 벡터를 사용하여 대규모 발현을 위한 HEK293F 세포를 형질 도입하였다. 분비된 단백질을 고정화된 금속 친화성 크로마토그래피 및 크기 배제 크로마토그래피에 의해 조직 배양 상청액으로부터 정제하였다. 크기 배제 크로마토그램 (도 3)은 정제된 단백질이 단일의 단분산 화학종을 형성함을 나타낸다.

[0337] I53-50B.4PT1의 발현 및 정제

[0338] I53-50A 또는 DS-Cav1-foldon-I53-50A의 삼량체성 조립체 도메인과 상호작용하여 정20면체 I53-50-기반 나노구조체의 조립을 구동하는 제2 조립체 도메인을 포함하는 오량체 단백질인 I53-50B.4PT1을 베일 등(Bale et al.) 및 특허 공개 제US20160122392 A1호에 기술된 바와 같이 발현 및 정제하였다.

[0339] DS-Cav1-보유 I53-50 나노구조체의 시험관내 조립 및 특성화

[0340] 최근 베일 등(Bale et al.)에 의해 기술된 바와 같이, I53-50은 20개의 삼량체성 구성 블록 (I53-50A)과 12개의 오량체성 (I53-50B) 구성 블록을 포함하는 정20면체 대칭을 갖는 120-서브유닛 2-성분 나노구조체이다. I53-50A의 N 말단은 I53-50 나노구조체의 외부에 노출되어, I53-530A N 말단에 유전적 융합을 통해 나노구조체 외부에 항원을 표시할 수 있게 한다. 정제된 DS-Cav1-foldon-I53-50A 및 I53-50B.4PT1을 시험관내에서 조립하여, 2개의 정제된 단백질을 다양한 물 비로 혼합함으로써 나노구조체 외부에 다양한 양의 DS-Cav1을 표시하는 120-서브유닛 정20면체 나노구조체를 형성하였다. 별도의 제조에서, 100% (20개의 삼량체), 66% (~14개의 삼량체) 및 33% (~7개의 삼량체)의 원자가로 DS-Cav1을 표시하는 나노구조체를 상기한 바와 같이 제조하였다. 밤새 배양한 후 시험관내 조립 반응에 존재하는 화학종은 크기 배제 크로마토그래피-다각도 광 산란 (SEC-MALS), 동적 광 산란, 및 UV/vis 분광분석법을 포함한 몇 가지 기술에 의해 평가하였다. 조립된, 120-서브유닛 나노구조체를 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여 시험관내 조립 반응으로부터 정제하였다 (100% 원자가 나노구조체를 사용하여 수득된 크로마토그램의 예가 도 4에 제시되어 있음). 정제된 나노구조체를 음성 염색 전자 현미경법

으로 특성화하였으며, 이는 단분산성 입자의 필드를 나타내었고, 여기서 DS-Cav1은 코어 정20면체 I53-50 조립체로부터 바깥쪽으로 돌출하는 스파이크로 명백히 볼 수 있었다 (100% 원자가 입자를 사용하여 수득된 현미경 사진의 예가 도 5에 제시되어 있음). 예비융합 형태에 특이적인 단클론 항체를 사용한 ELISA 분석은 이렇게 나노구조체 외부에 표시된 DS-Cav1이 잘 접히고 항원적으로 손상되지 않았음을 확인시켜 주었다 (도 6). 단클론 항체 결합의 동역학을 평가하는 표면 플라즈몬 공명 실험은 100% 원자가 DS-Cav1-foldon-I53-50 나노구조체로부터의 항체 해리가, 아마도 나노구조체 외부에 대한 DS-Cav1의 다가 제시로부터 유도된 결합 효과로 인하여, DS-Cav1-foldon 삼량체보다 느리다는 것을 보여 주었다 (도 6). 함께, 이들 실험은 DS-Cav1-foldon-I53-50 나노구조체가 잘 접히고 항원적으로 손상되지 않은 DS-Cav1 삼량체를 외부에 표시하는 단분산 정20면체 나노구조체를 형성함을 확인시켜 주었다. 이러한 발견은 동물에서 DS-Cav1에 대한 체액 면역 반응을 유도하기 위한 면역원으로서의 DS-Cav1-foldon-I53-50 나노구조체의 유용성을 평가하기 위한 실험의 이유가 되었다.

[0341] *DS-Cav1-foldon-I53-50 나노구조체의 면역원성*

[0342] 33%, 66%, 및 100% 원자가로 DS-Cav1을 표시하는 DS-Cav1-foldon-I53-50 나노구조체를 상기 기술된 바와 같이 프라임-부스트 전략을 사용하여 마우스에 주사하였다. 나노구조체에 의해 DS-Cav1에 대해 유도된 체액 면역 반응에 대한 벤치마크로서의 삼량체 DS-Cav1-foldon 또는 DS-Cav1 특이적 반응에 대한 음성 대조군으로서의 표시된 DS-Cav1이 없는 I53-50 나노구조체를 마우스의 추가 그룹에 주사하였다. 주사 후 정의된 시점에서 마우스로부터 추출된 혈청의 ELISA 분석을 사용하여, 주사된 동물의 혈청에 존재하는 DS-Cav1 특이적 항체 역가를 측정하였다 (도 7). 예상한 바와 같이, 표시된 DS-Cav1이 없는 I53-50 나노구조체를 주사한 동물로부터의 혈청은 DS-Cav1에 특이적인 항체를 함유하지 않았다. 삼량체 DS-Cav1-foldon은 이전 결과에 부합하여 (McClellan et al.) DS-Cav1-특이적 항체를 유도하였다. 33%, 66%, 및 100% 원자가 DS-Cav1 나노구조체 모두는 삼량체 DS-Cav1-foldon보다 더 높은 DS-Cav1-특이적 항체 역가를 유도하였고, 항체 역가는 DS-Cav1 원자가가 증가함에 따라 증가하였다. DS-Cav1-특이적 역가는 DS-Cav1과 비교하여 100% 원자가 DS-Cav1-foldon-I53-50 나노구조체를 주사한 마우스에서 평균적으로 대략 2.5배 더 높았다. 이러한 결과는 파라믹소바이러스 F 단백질이 자가-조립 단백질 나노구조체 상에 다가로 표시되는 면역원이 동물에 주사될 때 더 높은 체액 면역 반응을 유도할 수 있음을 입증한다.

[0343] 상기 기술된 일련의 면역원이 주사된 마우스로부터의 혈청을 또한 HEp-2 세포에서 표준 중화 검정을 사용하여 중화 항체 역가의 존재에 대해 평가하였다 (도 8). 혈청 중화 항체 역가의 경향은 DS-Cav1-특이적 결합 항체 역가에서 관찰되는 경향과 높은 상관 관계가 있었다. 표시된 DS-Cav1이 없는 I53-50 나노구조체를 주사한 동물로부터의 혈청은, 이들 혈청에서의 DS-Cav1-특이적 항체의 결핍과 일치하게, 바이러스를 중화시키지 않았다. 삼량체 DS-Cav1-foldon을 주사한 동물로부터의 혈청은 3,030의 평균 역가 ($1/ID_{50}$)로 바이러스를 중화시켰다. 33%, 66%, 및 100% 원자가 DS-Cav1-I53-50 나노구조체는 삼량체성 DS-Cav1-foldon보다 더 높은 중화 항체 역가를 유도하였으며, 평균 역가는 각각 9,400, 20,000, 및 30,500이었다. 이러한 결과는 파라믹소바이러스 F 단백질이 자가-조립 단백질 나노구조체 상에 다가로 표시되는 면역원에 의해 유도되는 더 높은 체액 반응이 보다 효과적인 바이러스 중화를 초래한다는 것을 입증한다.

[0344] DS-Cav1-foldon-I53-50 나노구조체를 또한 붉은털 원숭이에 주사하여 영장류 면역계에서 이들의 면역원성을 평가하였다. 동물에게 0 및 4주에 유리 DS-Cav1 삼량체 또는 100% 원자가로 DS-Cav1을 표시하는 DS-Cav1-foldon-I53-50 나노구조체를 근육내 주사하였다. 두 경우 모두에서, DS-Cav1 항원의 용량은 50 μ g이고, 면역원은 MF59-유사, 스쿠알렌계 수중유 에멀전 아주반트 SWE로 제형화하였다. 6주 및 16주에 동물로부터 수득한 혈청을 항-DS-Cav1 항체 역가 및 RSV-중화 항체 역가에 대해 평가하였다 (도 9). 결과는 마우스에서 수득된 결과를 반영하였다. 16주째에, 평균 항-DS-Cav1 항체 역가는 삼량체성 DS-Cav1이 주사된 동물에 비해 DS-Cav1-foldon-I53-50 나노구조체가 주사된 동물에서 4배 더 높았다. 16주째에 평균 RSV-중화 항체 역가는 삼량체 DS-Cav1이 주사된 동물에 비해 DS-Cav1-foldon-I53-50 나노구조체가 주사된 동물에서 16배 더 높았다. 이러한 결과는, 영장류 면역계에서, 파라믹소바이러스 F 단백질이 자가-조립 단백질 나노구조체 상에 다가로 표시되는 면역원이 삼량체성 파라믹소바이러스 F 단백질 단독보다 높은 수준의 바이러스-중화 항체를 포함하여 보다 강력한 체액 면역 반응을 유도한다는 것을 입증한다.

[0345] *I53-50A에의 융합에 의한 DS-Cav1의 물리적 안정화*

[0346] 예비융합 F의 주요 항원 특성을 고려하여, 본 발명자들은 I53-50A에 융합될 때 및/또는 정20면체 나노구조체에 추가로 조립될 때 DS-Cav1의 물리적 안정성을 측정하기 위해 두 가지 직교 접근법을 사용하였다. 첫 번째 분석은 열 응력 후 예비융합-특이적 mAb (D25)에 의한 결합의 유지를 측정하였으며, 이는 예비융합 F 안정성을 특정

짓기 위해 이전에 사용된 접근법이다 (McLellan et al. 2013; Joyce et al. 2016; Krarup et al. 2015). 삼량체성 DS-Cav1, 삼량체성 DS-Cav1-I53-50A, 및 등가 농도 (50 nM)의 DS-Cav1을 함유하는 DS-Cav1-I53-50 나노구조체의 샘플을 4개의 분취액으로 분할하고 20, 50, 70 또는 80°C에서 1시간 동안 배양하였다. 실온으로 냉각시킨 후, D25 결합을 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 분석하였다. 본 발명자들은 모든 샘플이 20 및 50°C에서 동등하게 D25와 결합하였으나, DS-Cav1에 대해 이전에 보고된 바와 같이 80°C에서 1시간 후 D25에 대한 이들의 반응성의 대부분을 상실함을 발견하였다 (McLellan et al. 2013; Joyce et al. 2016) (도 10). 흥미롭게도, D25는 또한 70°C에서 1시간 동안 배양된 삼량체성 DS-Cav1에 결합할 수 없는 반면 삼량체성 DS-Cav1-I53-50A 및 DS-Cav1-I53-50 나노구조체는 이들 각각의 결합 신호의 50 및 80%를 유지하였다 (도 10). DS-Cav1-I53-50 나노구조체의 다가 성질이 삼량체성 DS-Cav1에 대한 직접적인 정량적 비교를 복잡하게 하지만, 이러한 결과는 I53-50A 삼량체에 대한 유전적 융합이 DS-Cav1의 예비융합 형태를 더욱 안정화시킨다는 것을 나타내며, 이러한 증가된 안정성은 조립된 나노구조체 면역원의 맥락에서 유지된다는 것을 시사한다.

[0347] 본 발명자들은 물리적 안정성을 평가하기 위한 제2 항체-비의존적 기법으로서 고유 트립토판 형광에 의해 모니터링되는 구아니딘 하이드로클로라이드 (GdnHCl)의 화학적 변성을 사용하였다. 0-6.5 M GdnHCl에서 배양된 DS-Cav1로부터의 형광 방출을 분석한 결과, 단백질은 하나는 0.25 내지 2.25 M GdnHCl에 있고 다른 하나는 2.25 내지 5.75 M에 있는 두 개의 미묘하게 다른 전이를 겪는 것으로 밝혀졌다 (도 11). 이와 달리, 삼량체성 DS-Cav1-I53-50A에 대해서는 2.25 내지 6.25 M GdnHCl에서 발생하는 단일 전이만이 명백하다 (도 11). DS-Cav1에 대해 관찰된 더 낮은 [GdnHCl]에서의 전이가 삼량체성 DS-Cav1-I53-50A에는 존재하지 않는지 또는 단순히 더 높은 [GdnHCl]로 이동되었는지는 현재 명확하지 않다. 그러나, DS-Cav1의 고유 형태는 삼량체성 I53-50A에 대한 유전적 융합에 의해 안정화되며, 이는 열 응력 후 D25 결합을 측정함으로써 수득된 결과를 반영하는 것은 명백하다. DS-Cav1-I53-50 나노구조체와 I53-50 나노구조체 단독 (융합된 DS-Cav1이 없음)에 대한 데이터를 비교한 결과, 정20면체 나노구조체로의 조립시 안정화가 유지되는 것으로 나타났다 (도 11). 이 효과의 근원은 I53-50A 삼량체의 극한 안정성일 것 같다. I53-50A는 과호열성 박테리아 *T. 마리티마(maritima)*의 KDPG 알돌라제에서 유래하며 단지 매우 높은 (≥ 5.75 M) GdnHCl 농도에서 형광의 변화를 나타내기 시작하였다 (도 11).

[0348] 본 발명자들은 GS 반복체의 수와 Foldon 잔기와 같은 안정화 도메인에 대한 필요성을 평가하기 위해 추가 작제물을 만들었다.

[0349] 서열 정보

IPD 명칭	MS (Da)	작제물 정보
RSV_F-10	74005.38	DS-Cav1-8GS-HelExt-50A
RSV_F-11	74293.64	DS-Cav1-12GS-HelExt-50A
RSV_F-12	74551.87	DS-Cav1-16GS-HelExt-50A
RSV_F-13	77212.97	DS-Cav1-foldon-10GS-HelExt-50A
RSV_F-14	77558.28	DS-Cav1-foldon-15GS-HelExt-50A
RSV_F-15	77933.62	DS-Cav1-foldon-20GS-HelExt-50A

[0350]

[0351] 연구는 소규모 일시적 형질감염에서의 발현 수율에 기초하였다. 관련 작제물을 발현할 수 있는 플라스미드를 NEB 5 α 대장균 세포로 형질전환시키고 LB + 카르베니실린 한천 플레이트 상에 선택하였다. TB 배지에 박테리아 콜로니를 접종하고 다시 50 ug/mL 카르베니실린으로 선택함으로써 1mL 배양물을 제조하였다. Qiagen Mini Prep 키트를 사용하여 이들의 프로토콜에 따라 대장균 배양액으로부터 플라스미드를 정제하였다. Expi293F™ 세포 (ThermoFisher)를 8% CO₂, 37°C, 및 125 rpm 진탕하에 페니실린 (100 u/mL) 및 스트렙토마이신 (100 μ g/mL)이 보충된 Expi293™ 발현 배지 (ThermoFisher)에서 배양하였다.

[0352] 형질감염 전날에, 세포를 2E6 세포/mL의 농도로 시딩하였다. 형질감염 당일, 세포 생존율을 결정하기 위해 트립판 블루를 갖는 Countess II (ThermoFisher)에 의해 세포를 계수하였다. 세포 농도를 2.5E6 세포/mL로 조정하고, 세포를 1 mL 용적으로 비처리 12-웰 플레이트 (Corning)에 플레이팅하였다. Expifectamine™ (ThermoFisher)을 사용하여 각 웰당 1 μ g의 DNA 플라스미드를 제조자의 지침에 따라 형질감염시켰다. 형질감염한지 18시간 후 ThermoFisher's Expifectamine™ 형질감염 키트의 성분인 인헨서를 첨가하였다. 형질감염한지 5일 후 1 mL 배양액을 수확하고, 4°C에서 1,500xg에서 5분 동안 원심분리에 의해 상청액으로부터 세포를 펠렛화하였다. 상청액을 PVDF 막을 갖는 0.45 μ M 필터를 통해 여과하였다.

[0353] DS-Cav1-I53-50A 작제물을 함유하는 여과된 상청액을 2-머캅토 에탄올을 갖는 2x Laemmli 완충액에서 95°C에서

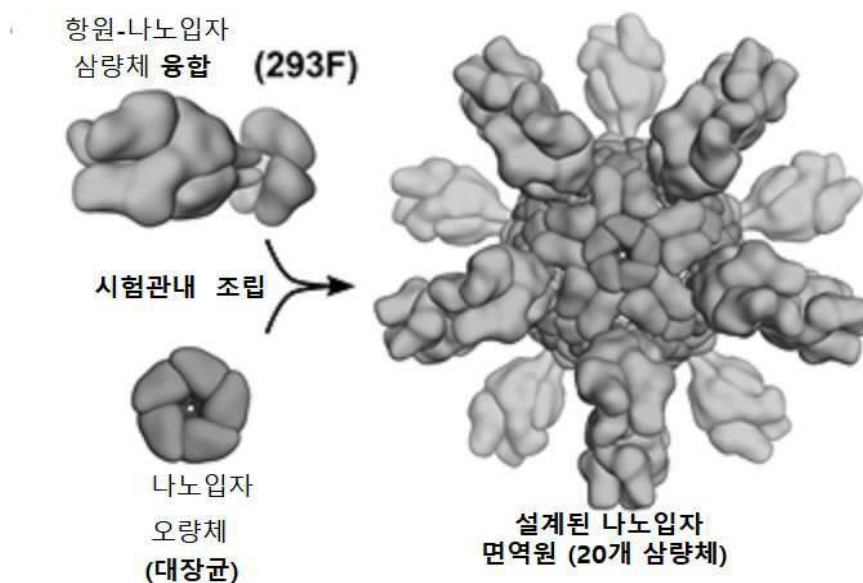
10분 동안 변성시키고 10분간 비등시켰다. SDS-PAGE로 샘플 분획을 분리한 다음 니트로셀룰로스 막으로 옮기고 팔리비주막에 이어 HRP에 접합된 항-인간 이차 항체로 프로빙하였다. Clarity Western ECL 블롯팅 기질 (Bio-Rad)을 사용하여 블롯을 이미지화하였다.

[0354] DS-Cav1-I53-50A 작제물을 함유하는 여과된 상청액을 2배 희석 시리즈로 Nunc MaxiSorp™ 96-웰 플레이트에 결합시켰다. 예비-융합 입체형태-특이적 항체 D25를 사용하여 DS-Cav1-I53-50A를 검출한 다음 HRP에 접합된 이차 항-인간 항체를 검출하였다. 단백질 수율을 기질 TMB를 통해 비색분석으로 측정하고 450 nm에서 흡광도를 수집하였다.

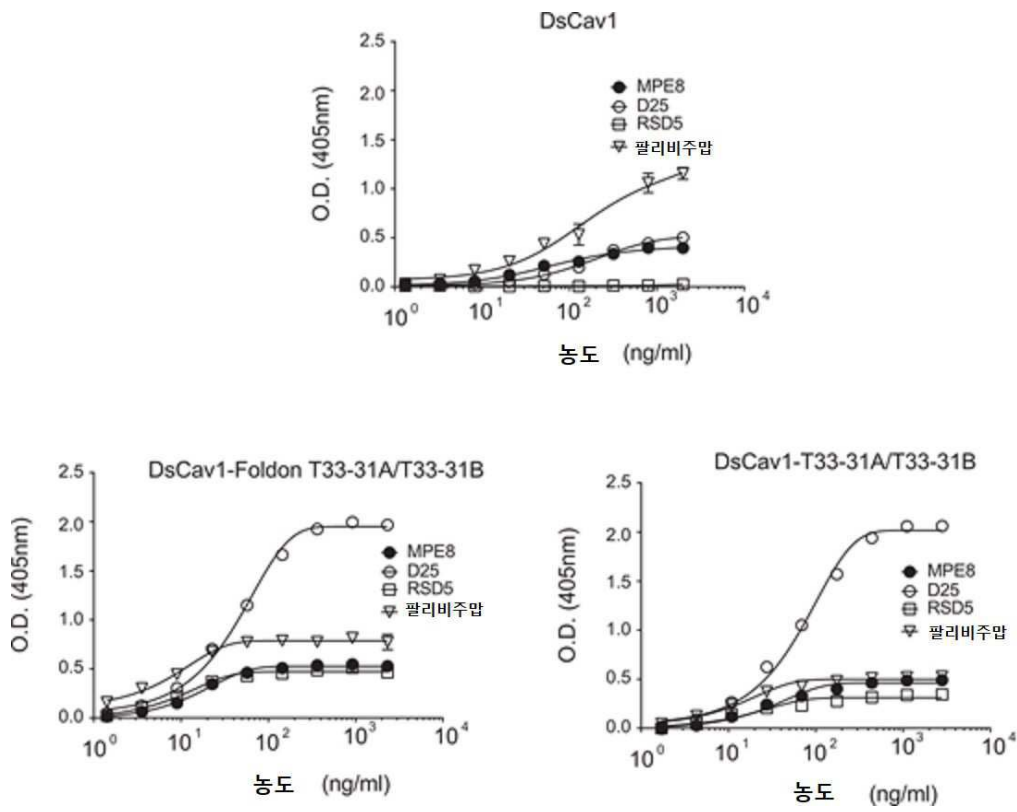
[0355] 예비융합-특이적 mAb D25의 발현 수율 및 결합 (데이터는 나타나지 않음)은 모든 작제물이 잘 발현되고 예비융합 형태임을 나타낸다. 당업계의 숙련가들은 이중 삼량체화 도메인 (예를 들어 foldon)이 예비융합 F 작제물의 적절한 발현 및 접합에 필요할 것이라고 예상하였을 것이다. 본 발명자들의 결과는 I53-50A 나노구조체 성분이 foldon과 같은 삼량체화 도메인을 사용하지 않으면서 DS-Cav1의 발현 및 적절한 접합을 지원할 수 있음을 나타낸다. 이러한 작제물에 대한 D25의 결합은 이들이 항원적으로 온전하고 DS-Cav1-foldon-I53-50 융합 폴리펩타이드를 포함하는 나노구조체와 유사하게 중화 항체를 포함한 강력한 면역 반응을 유도할 것으로 예상된다는 것을 시사한다.

도면

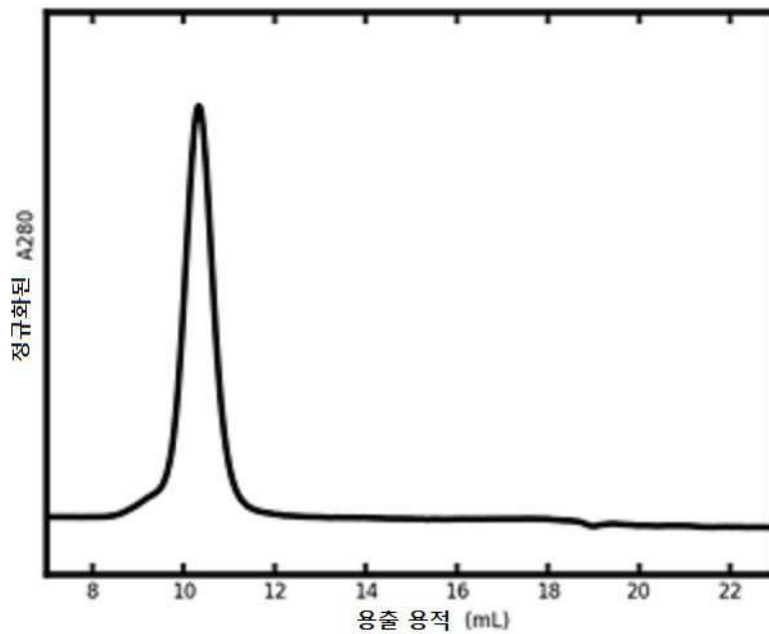
도면1



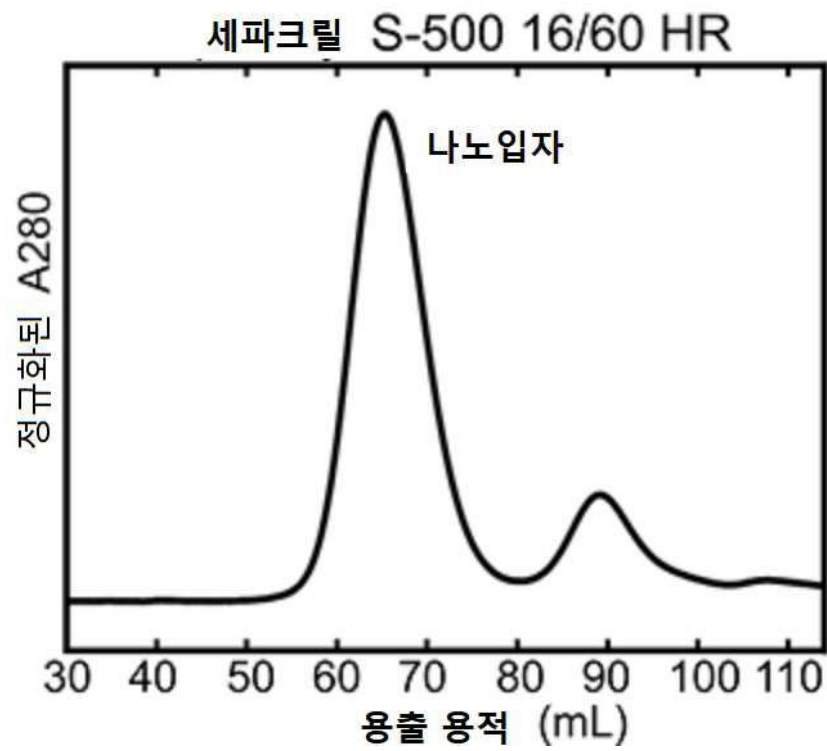
도면2



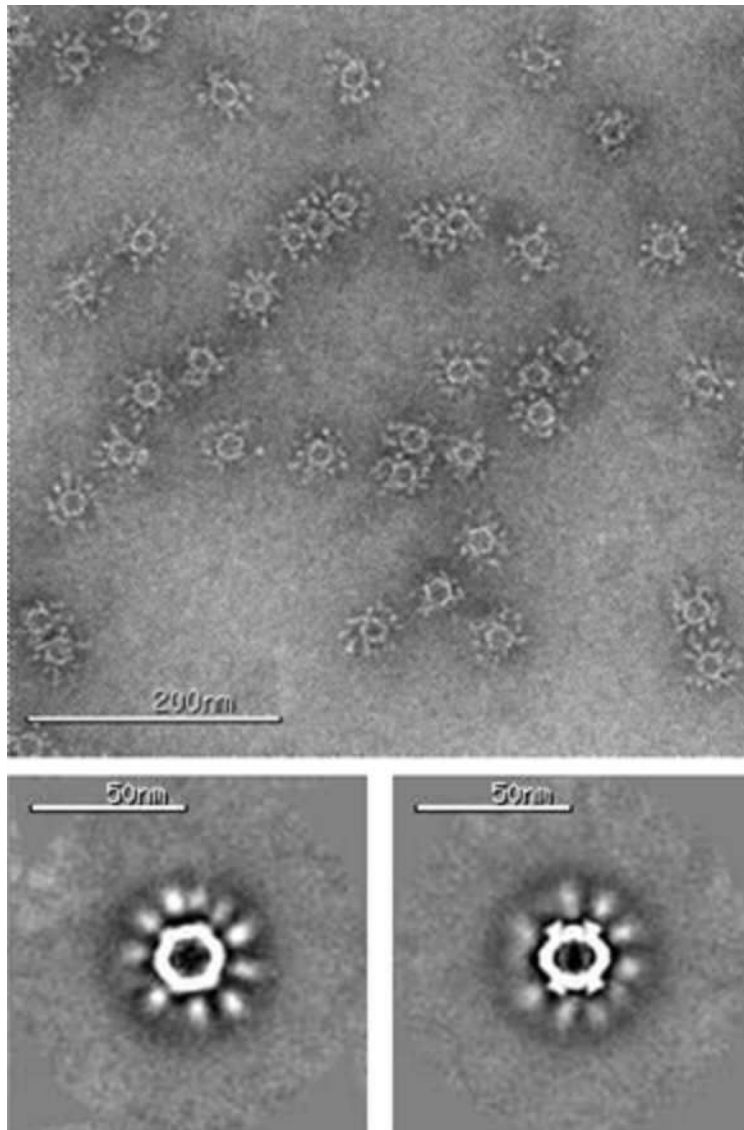
도면3



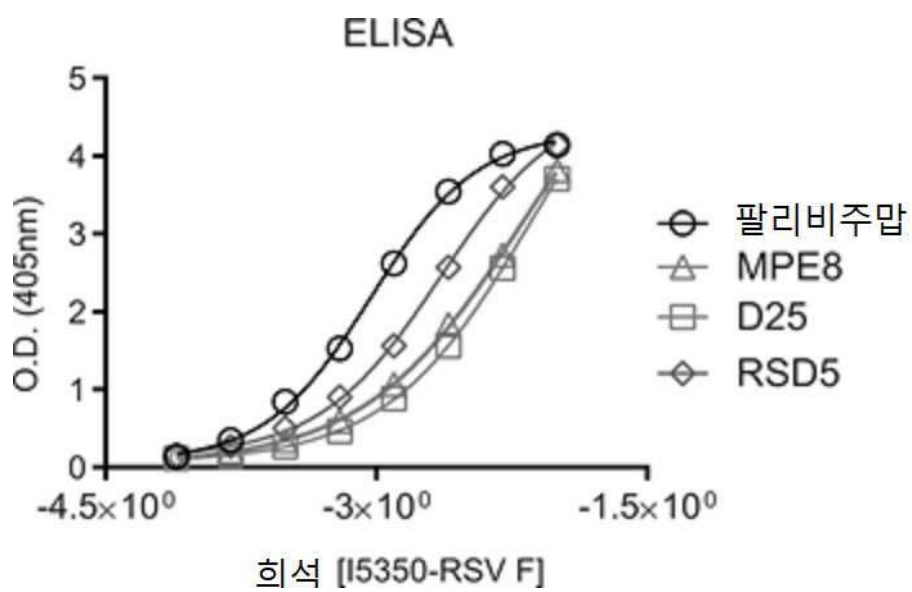
도면4



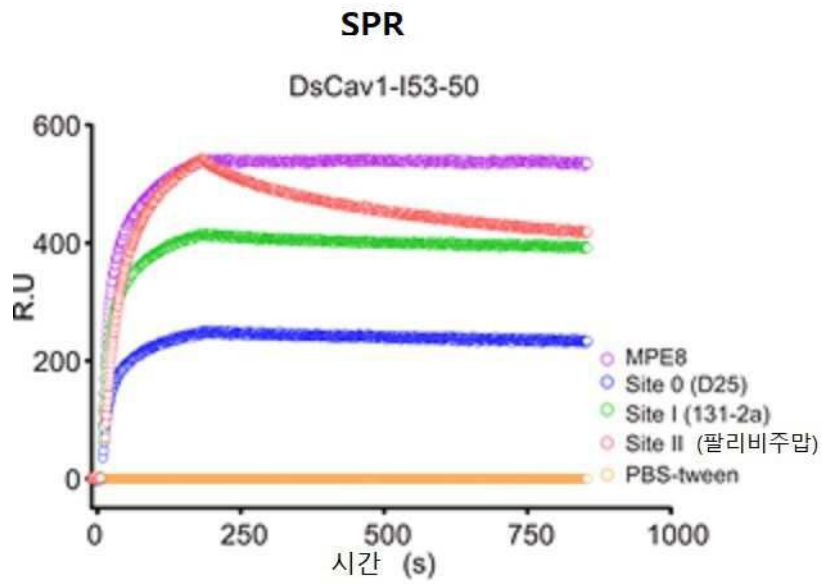
도면5



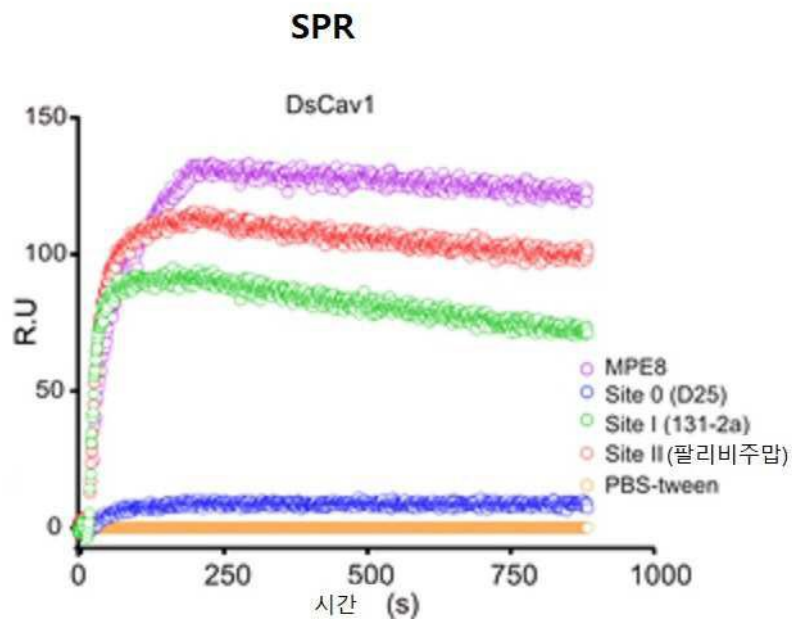
도면6a



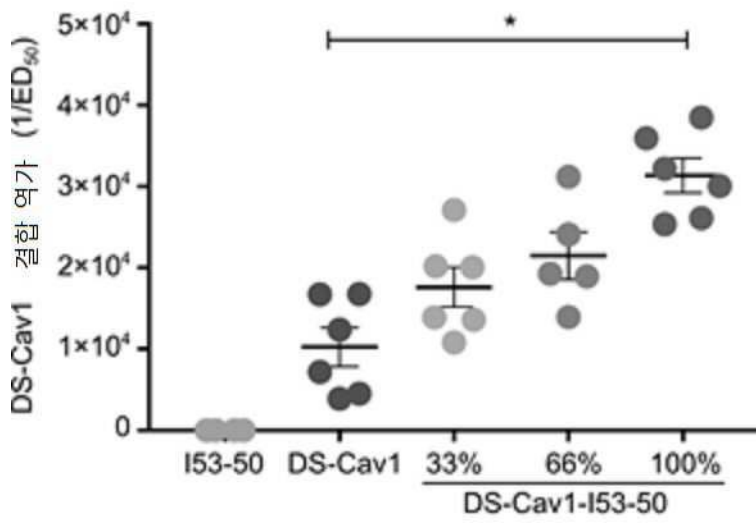
도면6b



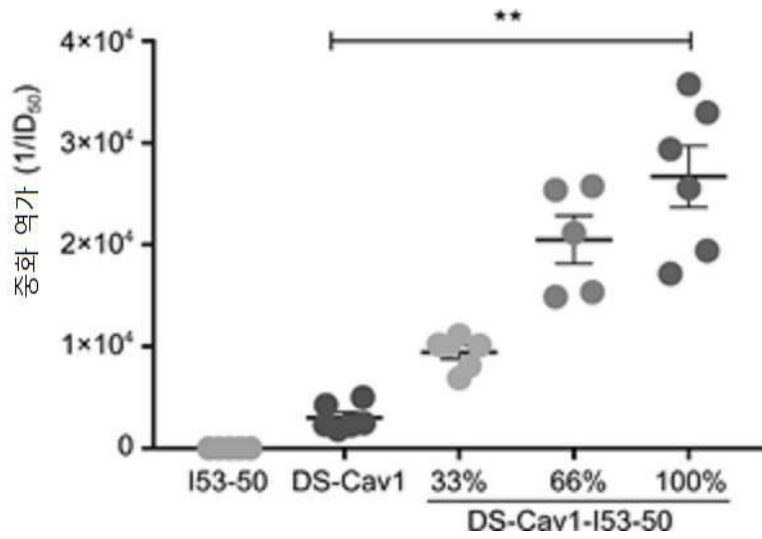
도면6c



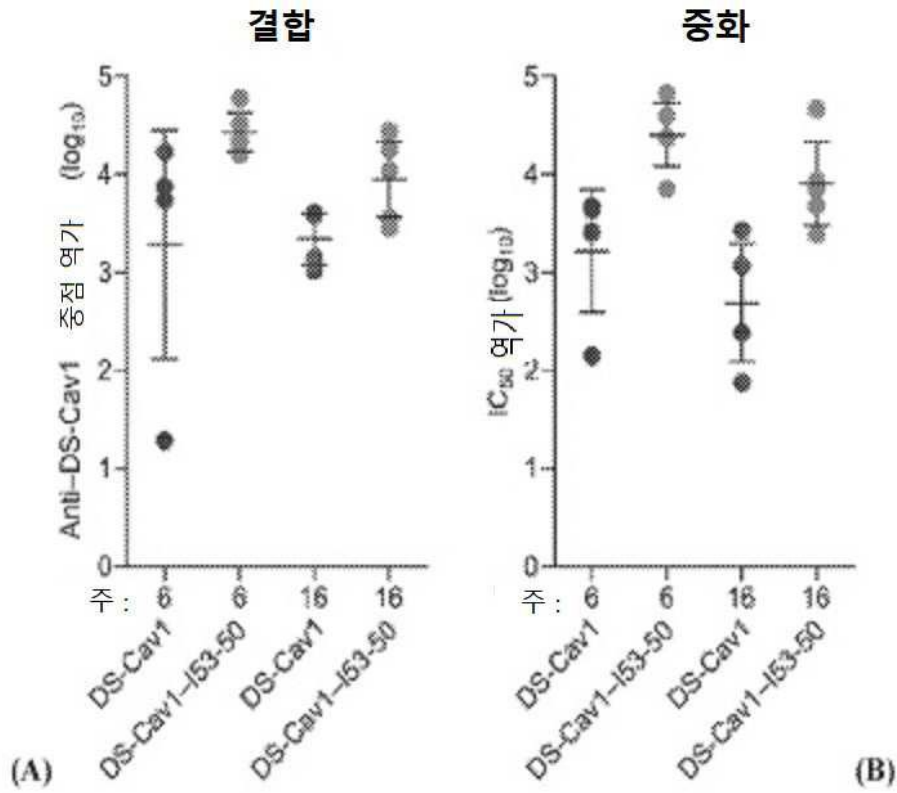
도면7



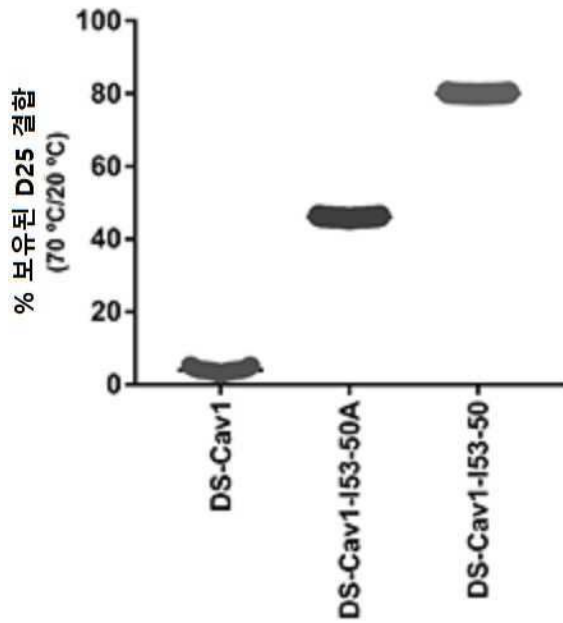
도면8



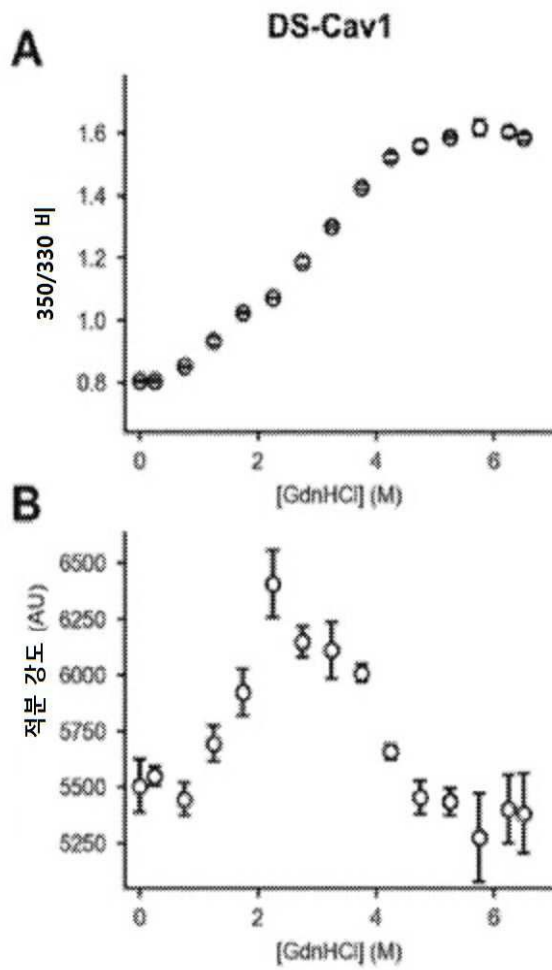
도면9



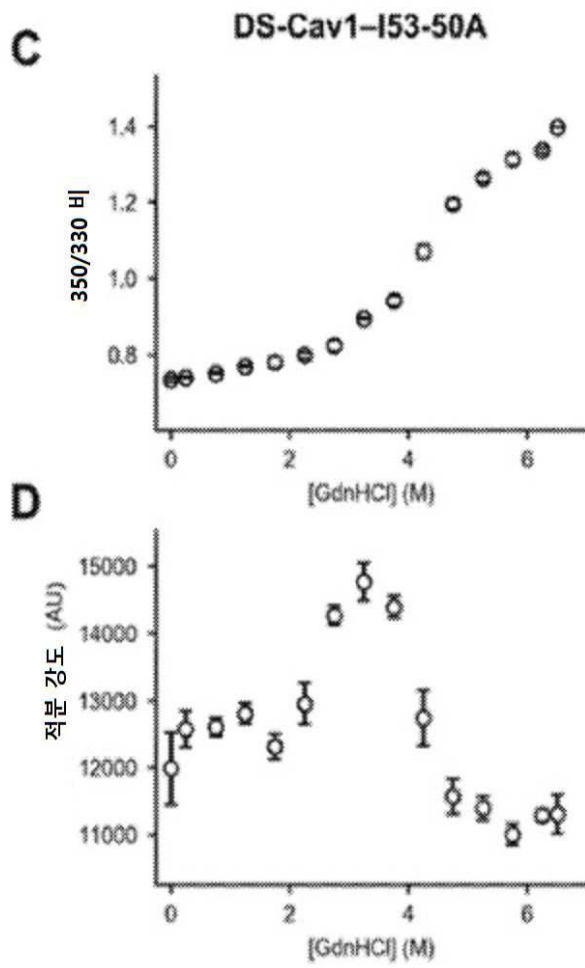
도면10



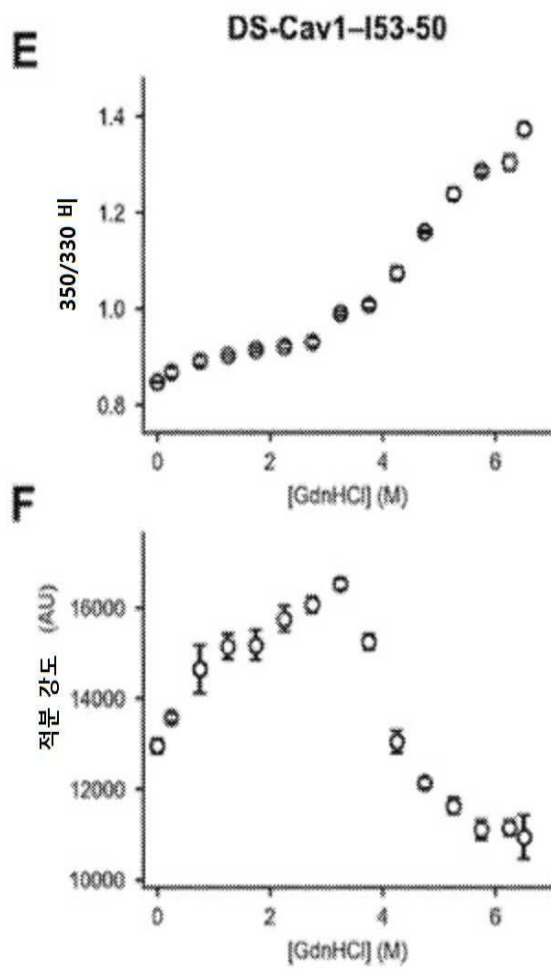
도면11ab



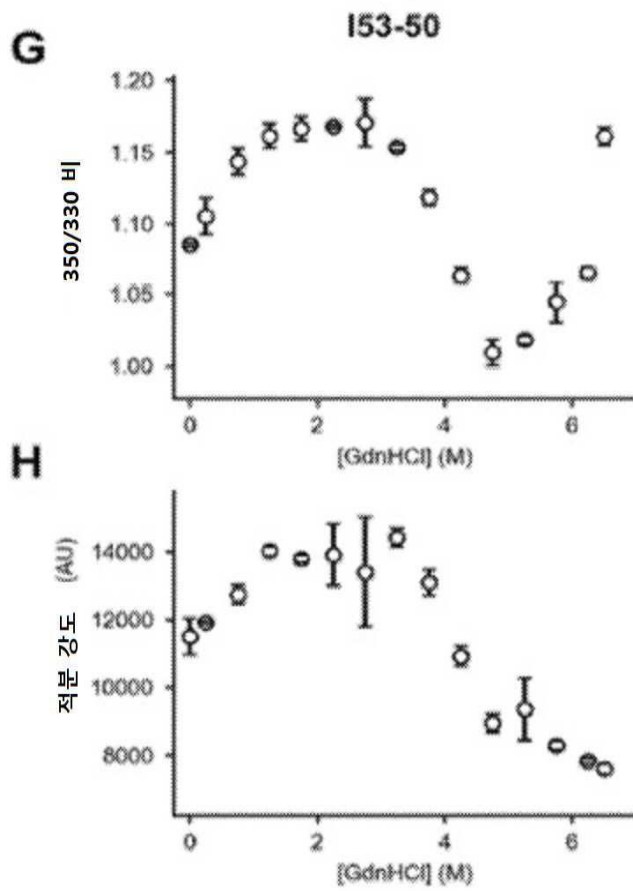
도면11cd



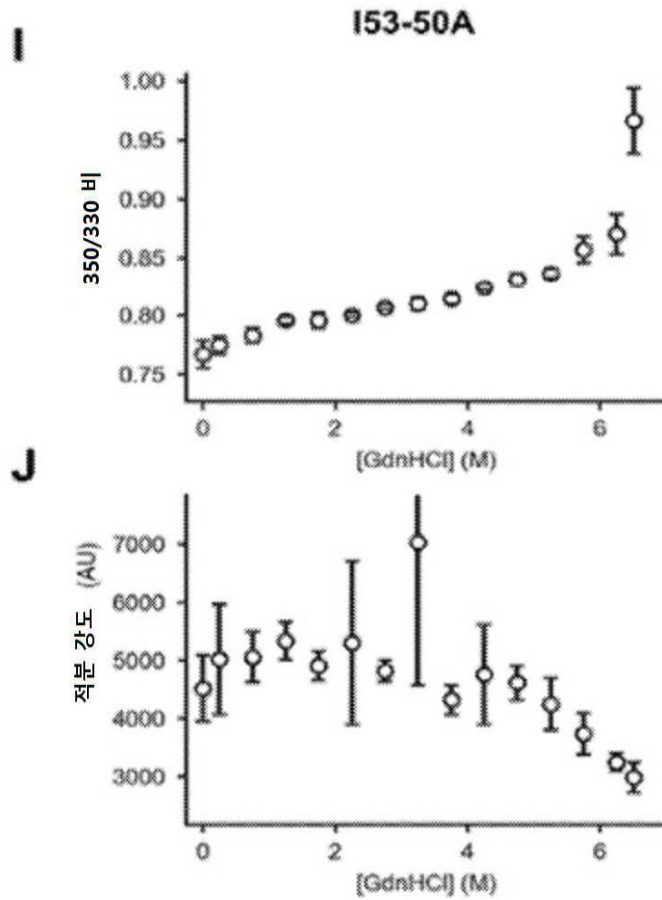
도면11ef



도면11gh



도면11ij



서열 목록

- <110> University of Washington
INSTITUTE FOR RESEARCH IN BIOMEDICINE
- <120> SELF-ASSEMBLING PROTEIN NANOSTRUCTURES DISPLAYING PARAMYXOVIRUS
AND/OR PNEUMOVIRUS F PROTEINS AND THEIR USE
- <130> IPA191246-US-D1-1
- <150> US 62/481,331
- <151> 2017-04-04
- <160> 101
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 207
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> I53-34A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400

> 1

Met Glu Gly Met Asp Pro Leu Ala Val Leu Ala Glu Ser Arg Leu Leu

1 5 10 15

Pro Leu Leu Thr Val Arg Gly Gly Glu Asp Leu Ala Gly Leu Ala Thr

20 25 30

Val Leu Glu Leu Met Gly Val Gly Ala Leu Glu Ile Thr Leu Arg Thr

35 40 45

Glu Lys Gly Leu Glu Ala Leu Lys Ala Leu Arg Lys Ser Gly Leu Leu

50 55 60

Leu Gly Ala Gly Thr Val Arg Ser Pro Lys Glu Ala Glu Ala Ala Leu

65 70 75 80

Glu Ala Gly Ala Ala Phe Leu Val Ser Pro Gly Leu Leu Glu Glu Val

85 90 95

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

100 105 110

Thr Pro Thr Glu Val Glu Arg Ala Leu Ala Leu Gly Leu Ser Ala Leu

115 120 125

Lys Phe Phe Pro Ala Glu Pro Phe Gln Gly Val Arg Val Leu Arg Ala

130 135 140

Tyr Ala Glu Val Phe Pro Glu Val Arg Phe Leu Pro Thr Gly Gly Ile

145 150 155 160

Lys Glu Glu His Leu Pro His Tyr Ala Ala Leu Pro Asn Leu Leu Ala

165 170 175

Val Gly Gly Ser Trp Leu Leu Gln Gly Asp Leu Ala Ala Val Met Lys

180 185 190

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

195 200 205

<210> 2

<211> 156
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> I53-34B
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> optionally absent
 <400> 2

Met Thr Lys Lys Val Gly Ile Val Asp Thr Thr Phe Ala Arg Val Asp
 1 5 10 15
 Met Ala Glu Ala Ala Ile Arg Thr Leu Lys Ala Leu Ser Pro Asn Ile
 20 25 30
 Lys Ile Ile Arg Lys Thr Val Pro Gly Ile Lys Asp Leu Pro Val Ala
 35 40 45

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

115 120 125
 Leu Leu Phe Lys Pro Glu Tyr Leu Thr Arg Met Ala Gly Lys Gly Leu
 130 135 140
 Arg Gln Gly Arg Glu Asp Ala Gly Pro Ala Arg Glu
 145 150 155

<210> 3
 <211> 156
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> I53-40A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 3

Met Thr Lys Lys Val Gly Ile Val Asp Thr Thr Phe Ala Arg Val Asp

1 5 10 15

Met Ala Ser Ala Ala Ile Leu Thr Leu Lys Met Glu Ser Pro Asn Ile

20 25 30

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

35 40 45

Cys Lys Lys Leu Leu Glu Glu Glu Gly Cys Asp Ile Val Met Ala Leu

50 55 60

Gly Met Pro Gly Lys Ala Glu Lys Asp Lys Val Cys Ala His Glu Ala

65 70 75 80

Ser Leu Gly Leu Met Leu Ala Gln Leu Met Thr Asn Lys His Ile Ile

85 90 95

Glu Val Phe Val His Glu Asp Glu Ala Lys Asp Asp Ala Glu Leu Lys

100 105 110

Ile Leu Ala Ala Arg Arg Ala Ile Glu His Ala Leu Asn Val Tyr Tyr

115 120 125

Leu Leu Phe Lys Pro Glu Tyr Leu Thr Arg Met Ala Gly Lys Gly Leu

130 135 140

Arg Gln Gly Phe Glu Asp Ala Gly Pro Ala Arg Glu

145 150 155

<210> 4

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> I53-40B

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 4

```

Met Ser Thr Ile Asn Asn Gln Leu Lys Ala Leu Lys Val Ile Pro Val
  1           5           10          15
Ile Ala Ile Asp Asn Ala Glu Asp Ile Ile Pro Leu Gly Lys Val Leu
      20           25           30
Ala Glu Asn Gly Leu Pro Ala Ala Glu Ile Thr Phe Arg Ser Ser Ala

      35           40           45
Ala Val Lys Ala Ile Met Leu Leu Arg Ser Ala Gln Pro Glu Met Leu
      50           55           60
Ile Gly Ala Gly Thr Ile Leu Asn Gly Val Gln Ala Leu Ala Ala Lys
      65           70           75           80
Glu Ala Gly Ala Thr Phe Val Val Ser Pro Gly Phe Asn Pro Asn Thr
      85           90           95
Val Arg Ala Cys Gln Ile Ile Gly Ile Asp Ile Val Pro Gly Val Asn
      100          105          110

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

      180          185          190
Trp Asp Glu Ile Ala Arg Leu Thr Arg Glu Ile Val Glu Gln Val Asn
      195          200          205
Pro

```

<210> 5

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> I53-47A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 5

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

1 5 10 15

Ser Asp Phe Leu Ser Leu Thr Ser Arg Leu Val Gly Leu Ile Leu Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ser Phe Gly Gly Ser Thr Asn Pro Ala Ala Phe Gly Thr Leu Met Ser

50 55 60

Ile Gly Gly Ile Glu Pro Ser Lys Asn Arg Asp His Ser Ala Val Leu

65 70 75 80

Phe Asp His Leu Asn Ala Met Leu Gly Ile Pro Lys Asn Arg Met Tyr

85 90 95

Ile His Phe Val Asn Leu Asn Gly Asp Asp Val Gly Trp Asn Gly Thr

100 105 110

Thr Phe

<210> 6

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> I53-47B

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 6

Met Asn Gln His Ser His Lys Asp Tyr Glu Thr Val Arg Ile Ala Val

1 5 10 15

Val Arg Ala Arg Trp His Ala Asp Ile Val Asp Ala Cys Val Glu Ala

20 25 30

Phe Glu Ile Ala Met Ala Ala Ile Gly Gly Asp Arg Phe Ala Val Asp

35 40 45

Val Phe Asp Val Pro Gly Ala Tyr Glu Ile Pro Leu His Ala Arg Thr

50 55 60

Leu Ala Glu Thr Gly Arg Tyr Gly Ala Val Leu Gly Thr Ala Phe Val

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Gly Met Met Asn Val Gln Leu Ser Thr Gly Val Pro Val Leu Ser

100 105 110

Ala Val Leu Thr Pro His Arg Tyr Arg Asp Ser Ala Glu His His Arg

115 120 125

Phe Phe Ala Ala His Phe Ala Val Lys Gly Val Glu Ala Ala Arg Ala

130 135 140

Cys Ile Glu Ile Leu Ala Ala Arg Glu Lys Ile Ala Ala

145 150 155

<210> 7

<211> 205

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> I53-50A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 7

Met Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu

1 5 10 15

Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe

20 25 30

Ala Gly Gly Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala

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

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

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

195 200 205
<210> 8
<211> 157
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> I53-50B
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> optionally absent
<400> 8

Met Asn Gln His Ser His Lys Asp Tyr Glu Thr Val Arg Ile Ala Val
1 5 10 15

Val Arg Ala Arg Trp His Ala Glu Ile Val Asp Ala Cys Val Ser Ala
20 25 30
Phe Glu Ala Ala Met Ala Asp Ile Gly Gly Asp Arg Phe Ala Val Asp
35 40 45
Val Phe Asp Val Pro Gly Ala Tyr Glu Ile Pro Leu His Ala Arg Thr
50 55 60
Leu Ala Glu Thr Gly Arg Tyr Gly Ala Val Leu Gly Thr Ala Phe Val
65 70 75 80
Val Asn Gly Gly Ile Tyr Arg His Glu Phe Val Ala Ser Ala Val Ile
85 90 95
Asp Gly Met Met Asn Val Gln Leu Ser Thr Gly Val Pro Val Leu Ser
100 105 110
Ala Val Leu Thr Pro His Arg Tyr Arg Asp Ser Asp Ala His Thr Leu
115 120 125
Leu Phe Leu Ala Leu Phe Ala Val Lys Gly Met Glu Ala Ala Arg Ala
130 135 140
Cys Val Glu Ile Leu Ala Ala Arg Glu Lys Ile Ala Ala
145 150 155
<210> 9
<211> 177
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> I53-51A
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> optionally absent
<400> 9
Met Phe Thr Lys Ser Gly Asp Asp Gly Asn Thr Asn Val Ile Asn Lys
1 5 10 15
Arg Val Gly Lys Asp Ser Pro Leu Val Asn Phe Leu Gly Asp Leu Asp
20 25 30
Glu Leu Asn Ser Phe Ile Gly Phe Ala Ile Ser Lys Ile Pro Trp Glu

35 40 45
 Asp Met Lys Lys Asp Leu Glu Arg Val Gln Val Glu Leu Phe Glu Ile
 50 55 60
 Gly Glu Asp Leu Ser Thr Gln Ser Ser Lys Lys Lys Ile Asp Glu Ser

 65 70 75 80
 Tyr Val Leu Trp Leu Leu Ala Ala Thr Ala Ile Tyr Arg Ile Glu Ser
 85 90 95
 Gly Pro Val Lys Leu Phe Val Ile Pro Gly Gly Ser Glu Glu Ala Ser
 100 105 110
 Val Leu His Val Thr Arg Ser Val Ala Arg Arg Val Glu Arg Asn Ala
 115 120 125
 Val Lys Tyr Thr Lys Glu Leu Pro Glu Ile Asn Arg Met Ile Ile Val
 130 135 140

 Tyr Leu Asn Arg Leu Ser Ser Leu Leu Phe Ala Met Ala Leu Val Ala
 145 150 155 160
 Asn Lys Arg Arg Asn Gln Ser Glu Lys Ile Tyr Glu Ile Gly Lys Ser
 165 170 175
 Trp

<210> 10
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> I53-51B
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> optionally absent
 <400> 10

Met Asn Gln His Ser His Lys Asp Tyr Glu Thr Val Arg Ile Ala Val

1 5 10 15
 Val Arg Ala Arg Trp His Ala Asp Ile Val Asp Gln Cys Val Arg Ala
 20 25 30

Phe Glu Glu Ala Met Ala Asp Ala Gly Gly Asp Arg Phe Ala Val Asp
35 40 45
Val Phe Asp Val Pro Gly Ala Tyr Glu Ile Pro Leu His Ala Arg Thr
50 55 60
Leu Ala Glu Thr Gly Arg Tyr Gly Ala Val Leu Gly Thr Ala Phe Val
65 70 75 80

Val Asn Gly Gly Ile Tyr Arg His Glu Phe Val Ala Ser Ala Val Ile
85 90 95
Asp Gly Met Met Asn Val Gln Leu Ser Thr Gly Val Pro Val Leu Ser
100 105 110
Ala Val Leu Thr Pro His Arg Tyr Arg Ser Ser Arg Glu His His Glu
115 120 125
Phe Phe Arg Glu His Phe Met Val Lys Gly Val Glu Ala Ala Ala Ala
130 135 140
Cys Ile Thr Ile Leu Ala Ala Arg Glu Lys Ile Ala Ala

145 150 155

<210> 11
<211> 201
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> I52-03A
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> optionally absent
<400> 11

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

Ala Ser Asn Ile Val Val Gln Ser Val Pro Gly Ser Trp Glu Leu Pro

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

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

180 185 190
 Arg Asp Trp Ala Ala Gly Lys Thr Glu
 195 200

<210> 12
 <211> 237
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> I52-03B
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> optionally absent
 <400> 12

Met Tyr Glu Val Asp His Ala Asp Val Tyr Asp Leu Phe Tyr Leu Gly
 1 5 10 15
 Arg Gly Lys Asp Tyr Ala Ala Glu Ala Ser Asp Ile Ala Asp Leu Val
 20 25 30

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

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

165 170 175
Arg Met Glu Val His Phe Thr Val Ala Asp Pro Gly Lys Gly Val Arg
180 185 190
His Phe Ser Asp Val His Leu Ile Thr Leu Phe His Gln Arg Glu Tyr
195 200 205
Glu Ala Ala Phe Met Ala Ala Gly Leu Arg Val Glu Tyr Leu Glu Gly
210 215 220
Gly Pro Ser Gly Arg Gly Leu Phe Val Gly Val Pro Ala
225 230 235

<210> 13
<211> 138
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> I52-32A
<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 13

Met Gly Met Lys Glu Lys Phe Val Leu Ile Ile Thr His Gly Asp Phe

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Val His Thr Val Gly Leu Asn Leu Gly Asp Asn Ile Glu Lys Val

35 40 45

Ala Lys Glu Val Met Arg Ile Ile Ile Ala Lys Leu Ala Glu Asp Lys

50 55 60

Glu Ile Ile Ile Val Val Asp Leu Phe Gly Gly Ser Pro Phe Asn Ile

65 70 75 80

Ala Leu Glu Met Met Lys Thr Phe Asp Val Lys Val Ile Thr Gly Ile

85 90 95

Asn Met Pro Met Leu Val Glu Leu Leu Thr Ser Ile Asn Val Tyr Asp

100 105 110

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

115 120 125

Lys Val Ile Glu Lys Ser Ser Leu Lys Met

130 135

<210> 14

<211> 154

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> I52-32B

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 14

Met Lys Tyr Asp Gly Ser Lys Leu Arg Ile Gly Ile Leu His Ala Arg

1 5 10 15

Trp Asn Leu Glu Ile Ile Ala Ala Leu Val Ala Gly Ala Ile Lys Arg

20 25 30

Leu Gln Glu Phe Gly Val Lys Ala Glu Asn Ile Ile Ile Glu Thr Val

35 40 45

Pro Gly Ser Phe Glu Leu Pro Tyr Gly Ser Lys Leu Phe Val Glu Lys

50 55 60

Gln Lys Arg Leu Gly Lys Pro Leu Asp Ala Ile Ile Pro Ile Gly Val

65 70 75 80

Leu Ile Lys Gly Ser Thr Met His Phe Glu Tyr Ile Cys Asp Ser Thr

85 90 95

Thr His Gln Leu Met Lys Leu Asn Phe Glu Leu Gly Ile Pro Val Ile

100 105 110

Phe Gly Val Leu Thr Cys Leu Thr Asp Glu Gln Ala Glu Ala Arg Ala

115 120 125

Gly Leu Ile Glu Gly Lys Met His Asn His Gly Glu Asp Trp Gly Ala

130 135 140

Ala Ala Val Glu Met Ala Thr Lys Phe Asn

145 150

<210> 15

<211> 164

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> I52-33A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 15

Met Ala Val Lys Gly Leu Gly Glu Val Asp Gln Lys Tyr Asp Gly Ser

1 5 10 15

Lys Leu Arg Ile Gly Ile Leu His Ala Arg Trp Asn Arg Lys Ile Ile

20 25 30

Leu Ala Leu Val Ala Gly Ala Val Leu Arg Leu Leu Glu Phe Gly Val

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

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

65 70 75 80
Pro Leu Asp Ala Ile Ile Pro Ile Gly Val Leu Ile Lys Gly Ser Thr

85 90 95
Met His Phe Glu Tyr Ile Cys Asp Ser Thr Thr His Gln Leu Met Lys

100 105 110
Leu Asn Phe Glu Leu Gly Ile Pro Val Ile Phe Gly Val Leu Thr Cys

115 120 125

Leu Thr Asp Glu Gln Ala Glu Ala Arg Ala Gly Leu Ile Glu Gly Lys
130 135 140

Met His Asn His Gly Glu Asp Trp Gly Ala Ala Ala Val Glu Met Ala

145 150 155 160

Thr Lys Phe Asn

<210> 16

<211> 175

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> I52-33B

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 16

Met Gly Ala Asn Trp Tyr Leu Asp Asn Glu Ser Ser Arg Leu Ser Phe

1 5 10 15
Thr Ser Thr Lys Asn Ala Asp Ile Ala Glu Val His Arg Phe Leu Val

20 25 30
Leu His Gly Lys Val Asp Pro Lys Gly Leu Ala Glu Val Glu Val Glu

35 40 45

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

Gln Leu Asp Met Arg Pro Ile Asn Asn Leu Ala Pro Gly Ala Gln Leu
85 90 95
Glu Leu Arg Leu Pro Leu Thr Val Ser Leu Arg Gly Lys Ser His Ser
100 105 110
Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Ala Thr Arg Leu Asp Glu Arg Arg Phe Gln
115 120 125
Val Val Thr Leu Glu Pro Leu Val Ile His Ala Gln Asp Phe Asp Met
130 135 140
Val Arg Ala Phe Asn Ala Leu Arg Leu Val Ala Gly Leu Ser Ala Val

145 150 155 160
Ser Leu Ser Val Pro Val Gly Ala Val Leu Ile Phe Thr Ala Arg
165 170 175

<210> 17
<211> 208
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> I32-06A
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> optionally absent
<400> 17

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

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

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

165 170 175
Asn Ser Arg Gly Val Pro Tyr Val Ile Val Arg Gly Arg Arg Gly Gly
180 185 190
Ser Ala Met Thr Ala Ala Ala Val Asn Ala Leu Ala Ser Glu Arg Glu
195 200 205

<210> 18
<211> 128
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> I32-06B
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> optionally absent
<400> 18

Met Ile Thr Val Phe Gly Leu Lys Ser Lys Leu Ala Pro Arg Arg Glu

1 5 10 15
Lys Leu Ala Glu Val Ile Tyr Ser Ser Leu His Leu Gly Leu Asp Ile
20 25 30

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

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

<210> 19
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> I32-19A
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)

<223> optionally absent
 <400> 19

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

Val Asn Tyr Ile Asp Ser Val Pro Pro Asn Ser Ile Leu Val Leu Ala
 65 70 75 80
 Leu Glu Pro His Leu Gln Ser Gln Phe His Pro Phe Ile Lys Ile Thr

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

130 135 140
 Pro Lys Ala Val Val Lys Ala Val Gly Thr Asn Val Gln Leu Lys Ile
 145 150 155 160
 Leu Thr Ser Asp Gly Val Thr Gln Thr Ile Cys Pro Gly Asp Tyr Ile
 165 170 175
 Ala Gly Asp Asn Asn Gly Ile Val Arg Ile Pro Val Gln Glu Thr Asp
 180 185 190
 Ile Ser Lys Leu Val Thr Tyr Ile Glu Lys Ser Ile Glu Val Asp Arg
 195 200 205

Leu Val Ser Glu Ala Ile Lys Asn Gly Leu Pro Ala Lys Ala Ala Gln
 210 215 220
 Thr Ala Arg Arg Met Val Leu Lys Asp Tyr Ile
 225 230 235

<210> 20
 <211> 162
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> I32-19B
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> optionally absent
 <400> 20

Met Ser Gly Met Arg Val Tyr Leu Gly Ala Asp His Ala Gly Tyr Glu
 1 5 10 15

Leu Lys Gln Ala Ile Ile Ala Phe Leu Lys Met Thr Gly His Glu Pro
 20 25 30

Ile Asp Cys Gly Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Asp Asp Asp Tyr Pro Ala
35 40 45
Phe Cys Ile Ala Ala Ala Thr Arg Thr Val Ala Asp Pro Gly Ser Leu
50 55 60
Gly Ile Val Leu Gly Gly Ser Gly Asn Gly Glu Gln Ile Ala Ala Asn
65 70 75 80
Lys Val Pro Gly Ala Arg Cys Ala Leu Ala Trp Ser Val Gln Thr Ala
85 90 95
Ala Leu Ala Arg Glu His Asn Asn Ala Gln Leu Ile Gly Ile Gly Gly
100 105 110
Arg Met His Thr Leu Glu Glu Ala Leu Arg Ile Val Lys Ala Phe Val
115 120 125
Thr Thr Pro Trp Ser Lys Ala Gln Arg His Gln Arg Arg Ile Asp Ile
130 135 140
Leu Ala Glu Tyr Glu Arg Thr His Glu Ala Pro Pro Val Pro Gly Ala
145 150 155 160

Pro Ala

<210> 21
<211> 157
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> I32-28A
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> optionally absent
<400> 21

Met Gly Asp Asp Ala Arg Ile Ala Ala Ile Gly Asp Val Asp Glu Leu
1 5 10 15
Asn Ser Gln Ile Gly Val Leu Leu Ala Glu Pro Leu Pro Asp Asp Val
20 25 30
Arg Ala Ala Leu Ser Ala Ile Gln His Asp Leu Phe Asp Leu Gly Gly

35 40 45
 Glu Leu Cys Ile Pro Gly His Ala Ala Ile Thr Glu Asp His Leu Leu
 50 55 60
 Arg Leu Ala Leu Trp Leu Val His Tyr Asn Gly Gln Leu Pro Pro Leu
 65 70 75 80
 Glu Glu Phe Ile Leu Pro Gly Gly Ala Arg Gly Ala Ala Leu Ala His
 85 90 95
 Val Cys Arg Thr Val Cys Arg Arg Ala Glu Arg Ser Ile Lys Ala Leu
 100 105 110

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

<210> 22
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> I32-28B
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> optionally absent

<400> 22
 Met Ile Leu Ser Ala Glu Gln Ser Phe Thr Leu Arg His Pro His Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Ala Leu Ala Phe Val Arg Glu Pro Ala Ala Ala Leu Ala
 20 25 30
 Gly Val Gln Arg Leu Arg Gly Leu Asp Ser Asp Gly Glu Gln Val Trp
 35 40 45
 Gly Glu Leu Leu Val Arg Val Pro Leu Leu Gly Glu Val Asp Leu Pro
 50 55 60

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

65 70 75 80
 Leu Thr Leu Thr Gly Glu Arg Ala Trp Val Ala Val Ser Gly Gln Ala
 85 90 95
 Thr Ala Ala Glu Gly Gly Glu Met Ala Phe Ala Phe Gln Phe Gln Ala
 100 105 110
 His Leu Ala Thr Pro Glu Ala Glu Gly Glu Gly Gly Ala Ala Phe Glu
 115 120 125
 Val Met Val Gln Ala Ala Ala Gly Val Thr Leu Leu Leu Val Ala Met
 130 135 140

Ala Leu Pro Gln Gly Leu Ala Ala Gly Leu Pro Pro Ala

145 150 155

<210> 23
 <211> 156
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> I53-40A.1
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> optionally absent
 <400> 23

Met Thr Lys Lys Val Gly Ile Val Asp Thr Thr Phe Ala Arg Val Asp
 1 5 10 15
 Met Ala Ser Ala Ala Ile Leu Thr Leu Lys Met Glu Ser Pro Asn Ile
 20 25 30

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

85 90 95
Glu Val Phe Val His Glu Asp Glu Ala Lys Asp Asp Ala Glu Leu Lys

100 105 110
Ile Leu Ala Ala Arg Arg Ala Ile Glu His Ala Leu Asn Val Tyr Tyr

115 120 125
Leu Leu Phe Lys Pro Glu Tyr Leu Thr Arg Met Ala Gly Lys Gly Leu

130 135 140
Arg Gln Gly Phe Glu Asp Ala Gly Pro Ala Arg Glu

145 150 155

<210> 24

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> I53-40B.1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 24

Met Asp Asp Ile Asn Asn Gln Leu Lys Arg Leu Lys Val Ile Pro Val

1 5 10 15

Ile Ala Ile Asp Asn Ala Glu Asp Ile Ile Pro Leu Gly Lys Val Leu

20 25 30

Ala Glu Asn Gly Leu Pro Ala Ala Glu Ile Thr Phe Arg Ser Ser Ala

35 40 45

Ala Val Lys Ala Ile Met Leu Leu Arg Ser Ala Gln Pro Glu Met Leu

50 55 60

Ile Gly Ala Gly Thr Ile Leu Asn Gly Val Gln Ala Leu Ala Ala Lys

65 70 75 80

Glu Ala Gly Ala Asp Phe Val Val Ser Pro Gly Phe Asn Pro Asn Thr

85 90 95

Val Arg Ala Cys Gln Ile Ile Gly Ile Asp Ile Val Pro Gly Val Asn

100 105 110

Asn Pro Ser Thr Val Glu Gln Ala Leu Glu Met Gly Leu Thr Thr Leu
115 120 125
Lys Phe Phe Pro Ala Glu Ala Ser Gly Gly Ile Ser Met Val Lys Ser
130 135 140
Leu Val Gly Pro Tyr Gly Asp Ile Arg Leu Met Pro Thr Gly Gly Ile
145 150 155 160
Thr Pro Asp Asn Ile Asp Asn Tyr Leu Ala Ile Pro Gln Val Leu Ala
165 170 175
Cys Gly Gly Thr Trp Met Val Asp Lys Lys Leu Val Arg Asn Gly Glu
180 185 190
Trp Asp Glu Ile Ala Arg Leu Thr Arg Glu Ile Val Glu Gln Val Asn
195 200 205

Pro

<210> 25
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> I53-47A.1
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> optionally absent
<400> 25

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

65 70 75 80
Phe Asp His Leu Asn Ala Met Leu Gly Ile Pro Lys Asn Arg Met Tyr

 85 90 95
Ile His Phe Val Asn Leu Asn Gly Asp Asp Val Gly Trp Asn Gly Thr

 100 105 110

Thr Phe

<210>	26
<211>	114
<212>	PRT
<213>	Artificial Sequence
<220><223>	I53-47A.1NegT2
<220><221>	MISC_FEATURE
<222>	(1)
<223>	optionally absent
<400>	26

Met Pro Ile Phe Thr Leu Asn Thr Asn Ile Lys Ala Asp Asp Val Pro
1 5 10 15
Ser Asp Phe Leu Ser Leu Thr Ser Arg Leu Val Gly Leu Ile Leu Ser
20 25 30
Glu Pro Gly Ser Tyr Val Ala Val His Ile Asn Thr Asp Gln Gln Leu

35				40				45							
Ser	Phe	Gly	Gly	Ser	Thr	Asn	Pro	Ala	Ala	Phe	Gly	Thr	Leu	Met	Ser
50				55				60							
Ile	Gly	Gly	Ile	Glu	Pro	Asp	Lys	Asn	Glu	Asp	His	Ser	Ala	Val	Leu
65				70				75				80			
Phe	Asp	His	Leu	Asn	Ala	Met	Leu	Gly	Ile	Pro	Lys	Asn	Arg	Met	Tyr
85				90				95							
Ile	His	Phe	Val	Asp	Leu	Asp	Gly	Asp	Asp	Val	Gly	Trp	Asn	Gly	Thr
100				105				110							

Thr Phe

<210> 27
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> I53-47B.1
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> optionally absent
 <400> 27

Met Asn Gln His Ser His Lys Asp His Glu Thr Val Arg Ile Ala Val

1 5 10 15

Val Arg Ala Arg Trp His Ala Asp Ile Val Asp Ala Cys Val Glu Ala

20 25 30

Phe Glu Ile Ala Met Ala Ala Ile Gly Gly Asp Arg Phe Ala Val Asp

35 40 45

Val Phe Asp Val Pro Gly Ala Tyr Glu Ile Pro Leu His Ala Arg Thr

50 55 60

Leu Ala Glu Thr Gly Arg Tyr Gly Ala Val Leu Gly Thr Ala Phe Val

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Gly Met Met Asn Val Gln Leu Asp Thr Gly Val Pro Val Leu Ser

100 105 110

Ala Val Leu Thr Pro His Arg Tyr Arg Asp Ser Asp Glu His His Arg

115 120 125

Phe Phe Ala Ala His Phe Ala Val Lys Gly Val Glu Ala Ala Arg Ala

130 135 140

Cys Ile Glu Ile Leu Asn Ala Arg Glu Lys Ile Ala Ala

145 150 155

<210> 28
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> I53-47B.1NegT2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 28

Met Asn Gln His Ser His Lys Asp His Glu Thr Val Arg Ile Ala Val

1 5 10 15

Val Arg Ala Arg Trp His Ala Asp Ile Val Asp Ala Cys Val Glu Ala

20 25 30

Phe Glu Ile Ala Met Ala Ala Ile Gly Gly Asp Arg Phe Ala Val Asp

35 40 45

Val Phe Asp Val Pro Gly Ala Tyr Glu Ile Pro Leu His Ala Arg Thr

50 55 60

Leu Ala Glu Thr Gly Arg Tyr Gly Ala Val Leu Gly Thr Ala Phe Val

65 70 75 80

Val Asp Gly Gly Ile Tyr Asp His Glu Phe Val Ala Ser Ala Val Ile

85 90 95

Asp Gly Met Met Asn Val Gln Leu Asp Thr Gly Val Pro Val Leu Ser

100 105 110

Ala Val Leu Thr Pro His Glu Tyr Glu Asp Ser Asp Glu Asp His Glu

115 120 125

Phe Phe Ala Ala His Phe Ala Val Lys Gly Val Glu Ala Ala Arg Ala

130 135 140

Cys Ile Glu Ile Leu Asn Ala Arg Glu Lys Ile Ala Ala

145 150 155

<210> 29

<211> 205

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> I53-50A.1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 29

Met Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu

1 5 10 15

Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe

20 25 30

Ala Gly Gly Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala

35 40 45

Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp Glu Glu Ile

85 90 95

Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly Val Met

100 105 110

Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His Asp Ile Leu

115 120 125

Lys Leu Phe Pro Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe Val Lys Ala Met

130 135 140

Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly Val Asn

145 150 155 160

Leu Asp Asn Val Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu Ala Val Gly

165 170 175

Val Gly Asp Ala Leu Val Lys Gly Asp Pro Asp Glu Val Arg Glu Lys

180 185 190

Ala Lys Lys Phe Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu

195 200 205

<210> 30

<211> 205

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> I53-50A.1NegT2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 30

Met Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu

1 5 10 15

Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe

20 25 30

Ala Gly Gly Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala

35 40 45

Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp Glu Glu Ile

85 90 95

Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly Val Met

100 105 110

Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His Asp Ile Leu

115 120 125

Lys Leu Phe Pro Gly Glu Val Val Gly Pro Glu Phe Val Glu Ala Met

130 135 140

Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly Val Asp

145 150 155 160

Leu Asp Asp Val Cys Glu Trp Phe Asp Ala Gly Val Leu Ala Val Gly

165 170 175

Val Gly Asp Ala Leu Val Glu Gly Asp Pro Asp Glu Val Arg Glu Asp

180 185 190

Ala Lys Glu Phe Val Glu Glu Ile Arg Gly Cys Thr Glu

195 200 205

<210> 31

<211> 205

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> I53-50A.1PosT1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223

> optionally absent

<400> 31

Met Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu

1 5 10 15

Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe

20 25 30

Ala Gly Gly Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala

35 40 45

Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp Glu Glu Ile

85 90 95

Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly Val Met

100 105 110

Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His Asp Ile Leu

115 120 125

Lys Leu Phe Pro Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe Val Lys Ala Met

130 135 140

Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly Val Asn

145 150 155 160

Leu Asp Asn Val Cys Lys Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu Ala Val Gly

165 170 175

Val Gly Lys Ala Leu Val Lys Gly Lys Pro Asp Glu Val Arg Glu Lys

180 185 190

Ala Lys Lys Phe Val Lys Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu
195 200 205

<210> 32
<211> 157
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> I53-50B.1
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)
<223> optionally absent
<400> 32

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

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

115 120 125
Leu Phe Leu Ala Leu Phe Ala Val Lys Gly Met Glu Ala Ala Arg Ala
130 135 140
Cys Val Glu Ile Leu Ala Ala Arg Glu Lys Ile Ala Ala
145 150 155
<210> 33

<211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> I53-50B.1NegT2
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> optionally absent
 <400> 33

Met Asn Gln His Ser His Lys Asp His Glu Thr Val Arg Ile Ala Val

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

Val Asp Gly Gly Ile Tyr Asp His Glu Phe Val Ala Ser Ala Val Ile
 85 90 95
 Asp Gly Met Met Asn Val Gln Leu Asp Thr Gly Val Pro Val Leu Ser
 100 105 110
 Ala Val Leu Thr Pro His Glu Tyr Glu Asp Ser Asp Ala Asp Thr Leu
 115 120 125
 Leu Phe Leu Ala Leu Phe Ala Val Lys Gly Met Glu Ala Ala Arg Ala
 130 135 140
 Cys Val Glu Ile Leu Ala Ala Arg Glu Lys Ile Ala Ala

145 150 155

<210> 34
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> I53-50B.4PosT1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 34

Met Asn Gln His Ser His Lys Asp His Glu Thr Val Arg Ile Ala Val

1 5 10 15

Val Arg Ala Arg Trp His Ala Glu Ile Val Asp Ala Cys Val Ser Ala

20 25 30

Phe Glu Ala Ala Met Arg Asp Ile Gly Gly Asp Arg Phe Ala Val Asp

35 40 45

Val Phe Asp Val Pro Gly Ala Tyr Glu Ile Pro Leu His Ala Arg Thr

50 55 60

Leu Ala Glu Thr Gly Arg Tyr Gly Ala Val Leu Gly Thr Ala Phe Val

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Gly Met Met Asn Val Gln Leu Asn Thr Gly Val Pro Val Leu Ser

100 105 110

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

115 120 125

Leu Phe Leu Ala Leu Phe Ala Val Lys Gly Met Glu Ala Ala Arg Ala

130 135 140

Cys Val Glu Ile Leu Ala Ala Arg Glu Lys Ile Ala Ala

145 150 155

<210> 35

<211> 156

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> I53-40 A genus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (70)

<223> Xaa is A or K

<400> 35

Met Thr Lys Lys Val Gly Ile Val Asp Thr Thr Phe Ala Arg Val Asp
1 5 10 15

Met Ala Ser Ala Ala Ile Leu Thr Leu Lys Met Glu Ser Pro Asn Ile
20 25 30

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

Cys Lys Lys Leu Leu Glu Glu Glu Gly Cys Asp Ile Val Met Ala Leu
50 55 60

Gly Met Pro Gly Lys Xaa Glu Lys Asp Lys Val Cys Ala His Glu Ala
65 70 75 80

Ser Leu Gly Leu Met Leu Ala Gln Leu Met Thr Asn Lys His Ile Ile
85 90 95

Glu Val Phe Val His Glu Asp Glu Ala Lys Asp Asp Ala Glu Leu Lys
100 105 110

Ile Leu Ala Ala Arg Arg Ala Ile Glu His Ala Leu Asn Val Tyr Tyr
115 120 125

Leu Leu Phe Lys Pro Glu Tyr Leu Thr Arg Met Ala Gly Lys Gly Leu
130 135 140

Arg Gln Gly Phe Glu Asp Ala Gly Pro Ala Arg Glu

145 150 155

<210> 36

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> I53-40 B genus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)

<223> Xaa is S or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)

<223>

Xaa is T or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)

<223> Xaa is A or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (85)

<223> Xaa is T or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (119)

<223> Xaa is A or Q

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (163)

<223> Xaa is S or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (189)

<223> Xaa is T or R

<400> 36

Met Xaa Xaa Ile Asn Asn Gln Leu Lys Xaa Leu Lys Val Ile Pro Val

1 5 10 15

Ile Ala Ile Asp Asn Ala Glu Asp Ile Ile Pro Leu Gly Lys Val Leu

20 25 30

Ala Glu Asn Gly Leu Pro Ala Ala Glu Ile Thr Phe Arg Ser Ser Ala

35 40 45

Ala Val Lys Ala Ile Met Leu Leu Arg Ser Ala Gln Pro Glu Met Leu

50 55 60

Ile Gly Ala Gly Thr Ile Leu Asn Gly Val Gln Ala Leu Ala Ala Lys

65 70 75 80

Glu Ala Gly Ala Xaa Phe Val Val Ser Pro Gly Phe Asn Pro Asn Thr

85 90 95

Val Arg Ala Cys Gln Ile Ile Gly Ile Asp Ile Val Pro Gly Val Asn

100 105 110

Asn Pro Ser Thr Val Glu Xaa Ala Leu Glu Met Gly Leu Thr Thr Leu

115 120 125

Lys Phe Phe Pro Ala Glu Ala Ser Gly Gly Ile Ser Met Val Lys Ser

130 135 140

Leu Val Gly Pro Tyr Gly Asp Ile Arg Leu Met Pro Thr Gly Gly Ile

145 150 155 160

Thr Pro Xaa Asn Ile Asp Asn Tyr Leu Ala Ile Pro Gln Val Leu Ala

165 170 175

Cys Gly Gly Thr Trp Met Val Asp Lys Lys Leu Val Xaa Asn Gly Glu

180 185 190

Trp Asp Glu Ile Ala Arg Leu Thr Arg Glu Ile Val Glu Gln Val Asn

195 200 205

Pro

<210> 37

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> I53-47A genus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)

<223> Xaa is T or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (33)

<223> Xaa is K or E

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (71)

<223> Xaa is S or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (74)

<223> Xaa is R or E

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (101)

<223> Xaa is N or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (103)

<223> Xaa is N or D

<400> 37

Met Pro Ile Phe Thr Leu Asn Thr Asn Ile Lys Ala Xaa Asp Val Pro

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

Phe	Asp	His	Leu
Asn	Ala	Met	Leu
Gly	Ile	Pro	Lys
Asn	Arg	Met	Tyr
85	90	95	
Ile	His	Phe	Val
Xaa	Leu	Xaa	Gly
Asp	Asp	Val	Gly
Trp	Asn	Gly	Thr
100	105	110	
Thr	Phe		

<210> 38

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> I53-47B genus
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> optionally absent
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)
 <223> Xaa is Y or H

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (82)
 <223> Xaa is N or D
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (87)
 <223> Xaa is R or D
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (105)
 <223> Xaa is S or D
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (119)
 <223> Xaa is R or E
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (121)
 <223> Xaa is R or E
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (124)
 <223> Xaa is A or D
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (126)
 <223> Xaa is H or D
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (128)
 <223> Xaa is R or E
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (150)

<223> Xaa is A or N

<400> 38

Met Asn Gln His Ser His Lys Asp Xaa Glu Thr Val Arg Ile Ala Val

1 5 10 15

Val Arg Ala Arg Trp His Ala Asp Ile Val Asp Ala Cys Val Glu Ala

20 25 30

Phe Glu Ile Ala Met Ala Ala Ile Gly Gly Asp Arg Phe Ala Val Asp

35 40 45

Val Phe Asp Val Pro Gly Ala Tyr Glu Ile Pro Leu His Ala Arg Thr

50 55 60

Leu Ala Glu Thr Gly Arg Tyr Gly Ala Val Leu Gly Thr Ala Phe Val

65 70 75 80

Val Xaa Gly Gly Ile Tyr Xaa His Glu Phe Val Ala Ser Ala Val Ile

85 90 95

Asp Gly Met Met Asn Val Gln Leu Xaa Thr Gly Val Pro Val Leu Ser

100 105 110

Ala Val Leu Thr Pro His Xaa Tyr Xaa Asp Ser Xaa Glu Xaa His Xaa

115 120 125

Phe Phe Ala Ala His Phe Ala Val Lys Gly Val Glu Ala Ala Arg Ala

130 135 140

Cys Ile Glu Ile Leu Xaa Ala Arg Glu Lys Ile Ala Ala

145 150 155

<210> 39

<211> 205

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> I53-50A genus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (126)

<223> Xaa is T or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (139)

<223> Xaa is Q or E

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (142)

<223> Xaa is K or E

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (160)

<223> Xaa is N or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (163)

<223> Xaa is N or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (166)

<223> Xaa is E or K

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (169)

<223> Xaa is D or K

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (179)

<223> Xaa is S, D or K

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (183)

<223> Xaa is K or E

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (185)

<223> Xaa is T, D, or K

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (192)

<223> Xaa is D or K

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (195)

<223> Xaa is A, E, or K

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (198)

<223> Xaa is E or K

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (199)

<223> Xaa is E or K

<400> 39

Met Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu

1 5 10 15

Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe

20 25 30

Ala Gly Gly Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala

35 40 45

Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp Glu Glu Ile

85 90 95

Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly Val Met

100 105 110

Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His Xaa Ile Leu

115 120 125

Lys Leu Phe Pro Gly Glu Val Val Gly Pro Xaa Phe Val Xaa Ala Met

130 135 140

Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly Val Xaa

145 150 155 160

Leu Asp Xaa Val Cys Xaa Trp Phe Xaa Ala Gly Val Leu Ala Val Gly

165 170 175

Val Gly Xaa Ala Leu Val Xaa Gly Xaa Pro Asp Glu Val Arg Glu Xaa

180 185 190

Ala Lys Xaa Phe Val Xaa Xaa Ile Arg Gly Cys Thr Glu

	195	200	205
<210>	40		
<211>	157		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	I53-50B genus		
<220><221>	MISC_FEATURE		
<222>	(1)		
<223>	optionally absent		
<220><221>	MISC_FEATURE		
<222>	(9)		
<223>	Xaa is Y or H		
<220><221>	MISC_FEATURE		
<222>	(38)		
<223>	Xaa is A or R		
<220><221>	MISC_FEATURE		
<222>	(82)		
<223>	Xaa is N or D		
<220><221>	MISC_FEATURE		
<222>	(87)		
<223>	Xaa is R or D		
<220><221>	MISC_FEATURE		
<222>	(97)		
<223>	Xaa is N or D		
<220><221>	MISC_FEATURE		
<222>	(105)		
<223>	Xaa is S, N, or D		
<220><221>	MISC_FEATURE		
<222>	(119)		
<223>	Xaa is R, E, or N		
<220><221>	MISC_FEATURE		
<222>	(121)		
<223>	Xaa is R, E, or D		

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (122)

<223> Xaa is K or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (124)

<223> Xaa is K or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (126)

<223> Xaa is H or D

<400> 40

Met Asn Gln His Ser His Lys Asp Xaa Glu Thr Val Arg Ile Ala Val

1 5 10 15

Val Arg Ala Arg Trp His Ala Glu Ile Val Asp Ala Cys Val Ser Ala

20 25 30

Phe Glu Ala Ala Met Xaa Asp Ile Gly Gly Asp Arg Phe Ala Val Asp

35 40 45

Val Phe Asp Val Pro Gly Ala Tyr Glu Ile Pro Leu His Ala Arg Thr

50 55 60

Leu Ala Glu Thr Gly Arg Tyr Gly Ala Val Leu Gly Thr Ala Phe Val

65 70 75 80

Val Xaa Gly Gly Ile Tyr Xaa His Glu Phe Val Ala Ser Ala Val Ile

85 90 95

Xaa Gly Met Met Asn Val Gln Leu Xaa Thr Gly Val Pro Val Leu Ser

100 105 110

Ala Val Leu Thr Pro His Xaa Tyr Xaa Xaa Ser Xaa Ala Xaa Thr Leu

115 120 125

Leu Phe Leu Ala Leu Phe Ala Val Lys Gly Met Glu Ala Ala Arg Ala

130 135 140

Cys Val Glu Ile Leu Ala Ala Arg Glu Lys Ile Ala Ala

145 150 155

<210> 41

<211> 159

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> T32-28A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 41

Met Gly Glu Val Pro Ile Gly Asp Pro Lys Glu Leu Asn Gly Met Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Leu Ala Ala Ser Leu Ala Asp Ile His Leu Glu Ala Asp Ile His

35 40 45

Ala Leu Lys Asn Asn Pro Asn Gly Phe Pro Glu Gly Phe Trp Met Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Thr Gly Thr Leu Met Pro Met Val Ala Asp Asp Gly Pro His Tyr

85 90 95

Gly Ala Asn Ile Ala Met Glu Lys Asp Lys Lys Gly Gly Phe Gly Val

100 105 110

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

115 120 125

Phe Gly Arg His Val Asp Glu Glu Thr Gly Val Gly Lys Trp Phe Glu

130 135 140

Pro Phe Val Val Thr Tyr Phe Phe Lys Tyr Thr Gly Thr Pro Lys

145 150 155

<210> 42

<211> 184

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> T32-28B

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 42

Met Ser Gln Ala Ile Gly Ile Leu Glu Leu Thr Ser Ile Ala Lys Gly

1 5 10 15

Met Glu Leu Gly Asp Ala Met Leu Lys Ser Ala Asn Val Asp Leu Leu

20 25 30

Val Ser Lys Thr Ile Ser Pro Gly Lys Phe Leu Leu Met Leu Gly Gly

35 40 45

Asp Ile Gly Ala Ile Gln Gln Ala Ile Glu Thr Gly Thr Ser Gln Ala

50 55 60

Gly Glu Met Leu Val Asp Ser Leu Val Leu Ala Asn Ile His Pro Ser

65 70 75 80

Val Leu Pro Ala Ile Ser Gly Leu Asn Ser Val Asp Lys Arg Gln Ala

85 90 95

Val Gly Ile Val Glu Thr Trp Ser Val Ala Ala Cys Ile Ser Ala Ala

100 105 110

Asp Leu Ala Val Lys Gly Ser Asn Val Thr Leu Val Arg Val His Met

115 120 125

Ala Phe Gly Ile Gly Gly Lys Cys Tyr Met Val Val Ala Gly Asp Val

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Met Trp Arg Gln Met Val Glu Gly

180

<210> 43

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> T33-09A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 43

Met Glu Glu Val Val Leu Ile Thr Val Pro Ser Ala Leu Val Ala Val

1 5 10 15

Lys Ile Ala His Ala Leu Val Glu Glu Arg Leu Ala Ala Cys Val Asn

20 25 30

Ile Val Pro Gly Leu Thr Ser Ile Tyr Arg Trp Gln Gly Ser Val Val

35 40 45

Ser Asp His Glu Leu Leu Leu Leu Val Lys Thr Thr Thr His Ala Phe

50 55 60

Pro Lys Leu Lys Glu Arg Val Lys Ala Leu His Pro Tyr Thr Val Pro

65 70 75 80

Glu Ile Val Ala Leu Pro Ile Ala Glu Gly Asn Arg Glu Tyr Leu Asp

85 90 95

Trp Leu Arg Glu Asn Thr Gly

100

<210> 44

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> T33-09B

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 44

Met Val Arg Gly Ile Arg Gly Ala Ile Thr Val Glu Glu Asp Thr Pro

1 5 10 15

Ala Ala Ile Leu Ala Ala Thr Ile Glu Leu Leu Leu Lys Met Leu Glu

20 25 30

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

35 40 45

Val Thr Glu Asp Leu Thr Ser Ala Phe Pro Ala Glu Ala Ala Arg Leu

50 55 60

Ile Gly Met His Arg Val Pro Leu Leu Ser Ala Arg Glu Val Pro Val

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg Leu Arg Pro Asp Leu Glu Ser Ala Gln

115 120

<210> 45

<211> 177

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> T33-15A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Leu Tyr Leu Thr Ser Glu Trp Glu Pro Ile Tyr Gln Val Ile Pro

35 40 45

Asp Glu Gln Asp Val Ile Glu Thr Thr Leu Ile Lys Met Ala Asp Glu

50 55 60

Gln Asp Cys Cys Leu Ile Val Thr Thr Gly Gly Thr Gly Pro Ala Lys

65 70 75 80

Arg Asp Val Thr Pro Glu Ala Thr Glu Ala Val Cys Asp Arg Met Met

85 90 95

Pro Gly Phe Gly Glu Leu Met Arg Ala Glu Ser Leu Lys Glu Val Pro
100 105 110

Thr Ala Ile Leu Ser Arg Gln Thr Ala Gly Leu Arg Gly Asp Ser Leu
115 120 125

Ile Val Asn Leu Pro Gly Asp Pro Ala Ser Ile Ser Asp Cys Leu Leu
130 135 140

Ala Val Phe Pro Ala Ile Pro Tyr Cys Ile Asp Leu Met Glu Gly Pro
145 150 155 160

Tyr Leu Glu Cys Asn Glu Ala Met Ile Lys Pro Phe Arg Pro Lys Ala
165 170 175

Lys

<210>

46

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> T33-15B

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 46

Met Val Arg Gly Ile Arg Gly Ala Ile Thr Val Asn Ser Asp Thr Pro
1 5 10 15

Thr Ser Ile Ile Ile Ala Thr Ile Leu Leu Leu Glu Lys Met Leu Glu
20 25 30

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

Val Thr Glu Asp Leu Thr Ser Ala Phe Pro Ala Glu Ala Ala Arg Gln
50 55 60

Ile Gly Met His Arg Val Pro Leu Leu Ser Ala Arg Glu Val Pro Val
65 70 75 80

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

85 90 95
 Asp Thr Pro Gln Asp Arg Val Arg His Val Tyr Leu Ser Glu Ala Val
 100 105 110
 Arg Leu Arg Pro Asp Leu Glu Ser Ala Gln

115 120
 <210> 47
 <211> 172
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> T33-21A
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)
 <223> optionally absent
 <400> 47

Met Arg Ile Thr Thr Lys Val Gly Asp Lys Gly Ser Thr Arg Leu Phe
 1 5 10 15
 Gly Gly Glu Glu Val Trp Lys Asp Ser Pro Ile Ile Glu Ala Asn Gly
 20 25 30
 Thr Leu Asp Glu Leu Thr Ser Phe Ile Gly Glu Ala Lys His Tyr Val

35 40 45
 Asp Glu Glu Met Lys Gly Ile Leu Glu Glu Ile Gln Asn Asp Ile Tyr
 50 55 60
 Lys Ile Met Gly Glu Ile Gly Ser Lys Gly Lys Ile Glu Gly Ile Ser
 65 70 75 80
 Glu Glu Arg Ile Ala Trp Leu Leu Lys Leu Ile Leu Arg Tyr Met Glu
 85 90 95
 Met Val Asn Leu Lys Ser Phe Val Leu Pro Gly Gly Thr Leu Glu Ser
 100 105 110

Ala Lys Leu Asp Val Cys Arg Thr Ile Ala Arg Arg Ala Leu Arg Lys
 115 120 125
 Val Leu Thr Val Thr Arg Glu Phe Gly Ile Gly Ala Glu Ala Ala Ala
 130 135 140

Tyr Leu Leu Ala Leu Ser Asp Leu Leu Phe Leu Leu Ala Arg Val Ile
145 150 155 160

Glu Ile Glu Lys Asn Lys Leu Lys Glu Val Arg Ser
165 170

<210> 48
<211> 123
<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> T33-21B

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 48

Met Pro His Leu Val Ile Glu Ala Thr Ala Asn Leu Arg Leu Glu Thr
1 5 10 15

Ser Pro Gly Glu Leu Leu Glu Gln Ala Asn Lys Ala Leu Phe Ala Ser
20 25 30

Gly Gln Phe Gly Glu Ala Asp Ile Lys Ser Arg Phe Val Thr Leu Glu
35 40 45

Ala Tyr Arg Gln Gly Thr Ala Ala Val Glu Arg Ala Tyr Leu His Ala
50 55 60

Cys Leu Ser Ile Leu Asp Gly Arg Asp Ile Ala Thr Arg Thr Leu Leu
65 70 75 80

Gly Ala Ser Leu Cys Ala Val Leu Ala Glu Ala Val Ala Gly Gly Gly
85 90 95

Glu Glu Gly Val Gln Val Ser Val Glu Val Arg Glu Met Glu Arg Leu
100 105 110

Ser Tyr Ala Lys Arg Val Val Ala Arg Gln Arg

115 120
<210> 49
<211> 158
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> T33-28A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 49

Met Glu Ser Val Asn Thr Ser Phe Leu Ser Pro Ser Leu Val Thr Ile

1 5 10 15

Arg Asp Phe Asp Asn Gly Gln Phe Ala Val Leu Arg Ile Gly Arg Thr

20 25 30

Gly Phe Pro Ala Asp Lys Gly Asp Ile Asp Leu Cys Leu Asp Lys Met

35 40 45

Ile Gly Val Arg Ala Ala Gln Ile Phe Leu Gly Asp Asp Thr Glu Asp

50 55 60

Gly Phe Lys Gly Pro His Ile Arg Ile Arg Cys Val Asp Ile Asp Asp

65 70 75 80

Lys His Thr Tyr Asn Ala Met Val Tyr Val Asp Leu Ile Val Gly Thr

85 90 95

Gly Ala Ser Glu Val Glu Arg Glu Thr Ala Glu Glu Glu Ala Lys Leu

100 105 110

Ala Leu Arg Val Ala Leu Gln Val Asp Ile Ala Asp Glu His Ser Cys

115 120 125

Val Thr Gln Phe Glu Met Lys Leu Arg Glu Glu Leu Leu Ser Ser Asp

130 135 140

Ser Phe His Pro Asp Lys Asp Glu Tyr Tyr Lys Asp Phe Leu

145 150 155

<210> 50

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> T33-28B

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 50

Met Pro Val Ile Gln Thr Phe Val Ser Thr Pro Leu Asp His His Lys

1 5 10 15

Arg Leu Leu Leu Ala Ile Ile Tyr Arg Ile Val Thr Arg Val Val Leu

20 25 30

Gly Lys Pro Glu Asp Leu Val Met Met Thr Phe His Asp Ser Thr Pro

35 40 45

Met His Phe Phe Gly Ser Thr Asp Pro Val Ala Cys Val Arg Val Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Val Leu Tyr Phe Ser Pro Leu His Cys Gly Trp Asn Gly Thr Asn

100 105 110

Phe

<210> 51

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> T33-31A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)

<223> optionally absent

<400> 51

Met Glu Glu Val Val Leu Ile Thr Val Pro Ser Ala Leu Val Ala Val

1 5 10 15

Lys Ile Ala His Ala Leu Val Glu Glu Arg Leu Ala Ala Cys Val Asn

20 25 30

Ile Val Pro Gly Leu Thr Ser Ile Tyr Arg Glu Glu Gly Ser Val Val

35 40 45
 Ser Asp His Glu Leu Leu Leu Val Lys Thr Thr Thr Asp Ala Phe
 50 55 60
 Pro Lys Leu Lys Glu Arg Val Lys Glu Leu His Pro Tyr Glu Val Pro

65 70 75 80
 Glu Ile Val Ala Leu Pro Ile Ala Glu Gly Asn Arg Glu Tyr Leu Asp
 85 90 95
 Trp Leu Arg Glu Asn Thr Gly

100
 <210> 52
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 52

Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

1 5
 <210> 53
 <211> 513
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 ><223> DS-Cav1
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(25)
 <223> optionally absent
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (508)..(513)
 <223> optionally absent
 <400> 53

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15
 Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30

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

35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile

50 55 60

Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu

85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro

100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr

115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val

130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu

145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys

165 170 175

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

180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn

195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln

210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn

225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu

245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys

260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile

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

 325 330 335
 Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350
 Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365
 Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380
 Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400

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

 465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510
 Leu

<210> 54

<211> 27
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> T4 fibritin foldon domain
 <400> 54
 Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys

1 5 10 15
 Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 20 25

<210> 55
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Linker
 <400> 55
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly

1 5 10 15
 <210> 56
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Linker
 <400> 56
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser

1 5
 <210> 57
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Linker
 <400> 57
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly
 1 5

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Helical extension

<400> 58

Glu Lys Ala Ala Lys Ala Glu Glu Ala Ala Arg

1 5 10

<210> 59

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Signal peptide

<400> 59

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly

20 25

<210> 60

<211> 540

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> DS-Cav1-foldon

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(25)

<223> optionally absent

<400> 60

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

290 295 300
 Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320
 Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335
 Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350
 Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365
 Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val

 370 375 380
 Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400
 Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415
 Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430
 Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445

 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510
 Leu Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg

 515 520 525
 Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 530 535 540

<210> 61
 <211> 474
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> sc9-10 DS-Cav1 A149C Y458C
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(25)
 <223> optionally absent
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (468)..(474)
 <223> optionally absent
 <400> 61

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu			
85	90	95	
Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Gly Ser Gly Ser Ala Ile Cys Ser Gly			
100	105	110	
Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile			
115	120	125	
Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn			
130	135	140	
Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile			

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

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

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

 290 295 300
 Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Arg Thr Leu
 325 330 335
 Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr
 340 345 350
 Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val Ile
 355 360 365

 Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr
 370 375 380
 Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys
 385 390 395 400
 Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr
 405 410 415

Leu Tyr Cys Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly
420 425 430

Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu
435 440 445

Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu
450 455 460

Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu
465 470

<210> 62
<211> 474
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> sc9-10 DS-Cav1 A149C Y458C S46G K465Q S215P E92D
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(25)
<223> optionally absent
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (468)..(474)

<223> optionally absent
<400> 62

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Gly Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Asp Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Gly Ser Gly Ser Ala Ile Cys Ser Gly
100 105 110

Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile
115 120 125

Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn
130 135 140

Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile
145 150 155 160

Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Pro
165 170 175

Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu
180 185 190

Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val
195 200 205

Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp
210 215 220

Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln
225 230 235 240

Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu
245 250 255

Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr
260 265 270

Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys
275 280 285

Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys
290 295 300

Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys
305 310 315 320

Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Arg Thr Leu
325 330 335

Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr

				340					345					350					
Asp	Cys	Lys	Ile	Met	Thr	Ser	Lys	Thr	Asp	Val	Ser	Ser	Ser	Val	Ile				
		355						360					365						
Thr	Ser	Leu	Gly	Ala	Ile	Val	Ser	Cys	Tyr	Gly	Lys	Thr	Lys	Cys	Thr				
		370					375					380							
Ala	Ser	Asn	Lys	Asn	Arg	Gly	Ile	Ile	Lys	Thr	Phe	Ser	Asn	Gly	Cys				
385						390					395				400				
Asp	Tyr	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Val	Asp	Thr	Val	Ser	Val	Gly	Asn	Thr				
				405					410				415						
Leu	Tyr	Cys	Val	Asn	Lys	Gln	Glu	Gly	Gln	Ser	Leu	Tyr	Val	Lys	Gly				
			420					425					430						
Glu	Pro	Ile	Ile	Asn	Phe	Tyr	Asp	Pro	Leu	Val	Phe	Pro	Ser	Asp	Glu				
		435						440					445						
Phe	Asp	Ala	Ser	Ile	Ser	Gln	Val	Asn	Glu	Lys	Ile	Asn	Gln	Ser	Leu				
		450					455						460						
Ala	Phe	Ile	Arg	Lys	Ser	Asp	Glu	Leu	Leu										
465					470														
<210>		63																	
<211>		522																	
<212>		PRT																	
<213>		Artificial Sequence																	
<220><223>		SC-DM (N67I, S215P)																	
<220><221>		MISC_FEATURE																	
<222>		(1)..(25)																	
<223>		optionally absent																	
<220><221>		MISC_FEATURE																	
<222>		(486)..(522)																	
<223>		optionally absent																	
<400>		63																	
Met	Glu	Leu	Leu	Ile	Leu	Lys	Ala	Asn	Ala	Ile	Thr	Thr	Ile	Leu	Thr				
		1			5				10					15					
Ala	Val	Thr	Phe	Cys	Phe	Ala	Ser	Gly	Gln	Asn	Ile	Thr	Glu	Glu	Ph				

20 25 30
 Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45

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

 115 120 125
 Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140
 Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160
 Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175
 Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190

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

 260 265 270

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

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

 405 410 415
 Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430
 Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445
 Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460
 Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
 465 470 475 480

 Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly
 485 490 495
 Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
 500 505 510
 Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
 515 520

<210> 64
 <211> 522
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SC-TM (N67I, S215P, and E487Q)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(25)
 <223>

optionally absent

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (486)..(522)
 <223> optionally absent

<400> 64

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

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

35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile

50 55 60

Lys Lys Ile Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Ile Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu

85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser

100 105 110

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

115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys

130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser

145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175
 Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190
 Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu
 195 200 205
 Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220
 Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240
 Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255
 Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270
 Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285
 Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300
 Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320
 Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335
 Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350
 Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365
 Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380
 Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400
 Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly

405 410 415
 Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430
 Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445
 Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460
 Gln Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
 465 470 475 480
 Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Ser Ala Ile Gly Gly

485 490 495
 Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp
 500 505 510
 Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu

515 520

<210> 65

<211> 490

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HMPV F protein, strain CAN97-83 (A2)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(18)

<223> optionally absent

<400> 65

Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln

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

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65 70 75 80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
85 90 95

Asn Pro Arg Gln Ser Arg Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
100 105 110

Ala Thr Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
115 120 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Lys Asn Ala Leu Lys Thr Thr
130 135 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr

145 150 155 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
165 170 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
180 185 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
195 200 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
210 215 220

Ala Glu Leu Ala Arg Ala Val Ser Asn Met Pro Thr Ser Ala Gly Gln
225 230 235 240

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
245 250 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
260 265 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
275 280 285

Ala Pro Ser Cys Ser Gly Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg

290 295 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr

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

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
 370 375 380
Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385 390 395 400
Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
 405 410 415
Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
 420 425 430
Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro

 435 440 445
Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Asn Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
 450 455 460
Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465 470 475 480
Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly
 485 490

<210> 66
<211> 490
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> HMPVF with A113C, A339C, T160F, I177L

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(18)
<223> optionally absent
<400> 66

Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1 5 10 15
His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
20 25 30
Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
35 40 45
Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
50 55 60
Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65 70 75 80
Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
85 90 95
Asn Pro Arg Gln Ser Arg Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
100 105 110
Cys Thr Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
115 120 125
Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Lys Asn Ala Leu Lys Thr Thr
130 135 140
Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Phe
145 150 155 160
Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
165 170 175
Leu Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
180 185 190
Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
195 200 205
Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
210 215 220
Ala Glu Leu Ala Arg Ala Val Ser Asn Met Pro Thr Ser Ala Gly Gln
225 230 235 240
Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
245 250 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln

260

265

270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala

275

280

285

Ala Pro Ser Cys Ser Gly Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg

290

295

300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr

305

310

315

320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp

325

330

335

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

340

345

350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His

355

360

365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys

370

375

380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile

385

390

395

400

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

405

410

415

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

420

425

430

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro

435

440

445

Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Asn Val Ala Leu Asp Gln Val Phe

450

455

460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile

465

470

475

480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly

485

490

<210> 67

<211> 490
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HMPV- F with A113C, A120C, A339C, T160F, I177L, and Q426C
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(18)
 <223> optionally absent
 <400> 67

Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln

1 5 10 15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr

20 25 30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe

35 40 45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Pro Arg Gln Ser Arg Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val

100 105 110

Cys Thr Ala Ala Ala Val Thr Cys Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile

115 120 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Lys Asn Ala Leu Lys Thr Thr

130 135 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Phe

145 150 155 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala

165 170 175

Leu Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser

180 185 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
 195 200 205
 Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
 210 215 220
 Ala Glu Leu Ala Arg Ala Val Ser Asn Met Pro Thr Ser Ala Gly Gln
 225 230 235 240
 Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
 245 250 255
 Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
 260 265 270
 Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
 275 280 285
 Ala Pro Ser Cys Ser Gly Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
 290 295 300
 Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
 305 310 315 320
 Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
 325 330 335
 Thr Ala Cys Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
 340 345 350
 Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
 355 360 365
 Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
 370 375 380
 Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
 385 390 395 400
 Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
 405 410 415
 Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Cys Leu Ser Lys Val Glu Gly
 420 425 430
 Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
 435 440 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Asn Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
450 455 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465 470 475 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly
485 490

<210> 68

<211> 542

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> 115-BV (A185P)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(18)

<223> optionally absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (490)..(542)

<223> optionally absent

<400> 68

Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln

1 5 10 15
His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr

20 25 30
Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe

35 40 45
Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ala Asp Gly Pro

50 55 60
Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu

65 70 75 80

Leu Arg Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
85 90 95

Asn Pro Arg Arg Arg Arg Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
100 105 110

Ala Thr Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
115 120 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Lys Asn Ala Leu Lys Lys Thr
130 135 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145 150 155 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
165 170 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Pro Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
180 185 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
195 200 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
210 215 220

Ala Glu Leu Ala Arg Ala Val Ser Asn Met Pro Thr Ser Ala Gly Gln
225 230 235 240

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
245 250 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
260 265 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
275 280 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
290 295 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305 310 315 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
325 330 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
340 345 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His

355 360 365
 Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
 370 375 380
 Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
 385 390 395 400
 Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
 405 410 415
 Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
 420 425 430
 Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
 435 440 445
 Val Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Asn Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
 450 455 460
 Glu Ser Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
 465 470 475 480
 Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Ser Gly Arg Glu Asn Leu Tyr
 485 490 495
 Phe Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp
 500 505 510
 Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr
 515 520 525
 Phe Leu Gly Gly Ile Glu Gly Arg His His His His His His
 530 535 540
 <210> 69
 <211> 646
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> DS-Cav1-foldon-T33-31A
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(26)
 <223> optionally absent
 <400> 69

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Val Ile Ala Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val
180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn
195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu

245 250 255
 Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270
 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285
 Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300

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

 370 375 380
 Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400
 Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415
 Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430
 Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445

 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu

500 505 510
Leu Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg

515 520 525
Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ser Met

530 535 540
Glu Glu Val Val Leu Ile Thr Val Pro Ser Ala Leu Val Ala Val Lys

545 550 555 560
Ile Ala His Ala Leu Val Glu Glu Arg Leu Ala Ala Cys Val Asn Ile

565 570 575
Val Pro Gly Leu Thr Ser Ile Tyr Arg Glu Glu Gly Ser Val Val Ser

580 585 590

Asp His Glu Leu Leu Leu Leu Val Lys Thr Thr Thr Asp Ala Phe Pro

595 600 605

Lys Leu Lys Glu Arg Val Lys Glu Leu His Pro Tyr Glu Val Pro Glu

610 615 620

Ile Val Ala Leu Pro Ile Ala Glu Gly Asn Arg Glu Tyr Leu Asp Trp

625 630 635 640

Leu Arg Glu Asn Thr Gly

645

<210> 70

<211> 619

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> DS-Cav1-T33-31A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(25)

<223> optionally absent

<400> 70

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Val Ile Ala Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45
 Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60
 Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
 65 70 75 80
 Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95
 Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110
 Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125
 Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140
 Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160
 Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175
 Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val
 180 185 190
 Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn
 195 200 205
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220
 Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240
 Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255
 Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270
 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile

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

 340 345 350
 Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365
 Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380
 Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400
 Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415

 Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430
 Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445
 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn

 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510
 Leu Gly Gly Ser Met Glu Glu Val Val Leu Ile Thr Val Pro Ser Ala
 515 520 525
 Leu Val Ala Val Lys Ile Ala His Ala Leu Val Glu Glu Arg Leu Ala

530 535 540
Ala Cys Val Asn Ile Val Pro Gly Leu Thr Ser Ile Tyr Arg Glu Glu
545 550 555 560

Gly Ser Val Val Ser Asp His Glu Leu Leu Leu Val Lys Thr Thr
565 570 575
Thr Asp Ala Phe Pro Lys Leu Lys Glu Arg Val Lys Glu Leu His Pro
580 585 590
Tyr Glu Val Pro Glu Ile Val Ala Leu Pro Ile Ala Glu Gly Asn Arg
595 600 605
Glu Tyr Leu Asp Trp Leu Arg Glu Asn Thr Gly
610 615

<210> 71
<211> 665
<212> PRT
<213>

Artificial Sequence

<220><223> DS-Cav1-foldon-T33-15B
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(25)
<223> optionally absent
<400> 71

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

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

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val
180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn
195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
275 280 285

Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe

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

 405 410 415
 Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430
 Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445
 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480

 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
 500 505 510
 Leu Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg
 515 520 525
 Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Gly Ser Met
 530 535 540
 Val Arg Gly Ile Arg Gly Ala Ile Thr Val Asn Ser Asp Thr Pro Thr

 545 550 555 560
 Ser Ile Ile Ile Ala Thr Ile Leu Leu Leu Glu Lys Met Leu Glu Ala
 565 570 575
 Asn Gly Ile Gln Ser Tyr Glu Glu Leu Ala Ala Val Ile Phe Thr Val
 580 585 590
 Thr Glu Asp Leu Thr Ser Ala Phe Pro Ala Glu Ala Ala Arg Gln Ile

595 600 605
 Gly Met His Arg Val Pro Leu Leu Ser Ala Arg Glu Val Pro Val Pro
 610 615 620

Gly Ser Leu Pro Arg Val Ile Arg Val Leu Ala Leu Trp Asn Thr Asp
 625 630 635 640
 Thr Pro Gln Asp Arg Val Arg His Val Tyr Leu Ser Glu Ala Val Arg
 645 650 655

Leu Arg Pro Asp Leu Glu Ser Ala Gln
 660 665

<210> 72
 <211> 638
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> DS-Cav1-T33-15B
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(25)
 <223> optionally absent

<400> 72
 Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Val Ile Ala Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15
 Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30
 Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45
 Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60
 Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

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

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

355 360 365
 Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380
 Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400
 Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415
 Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430

 Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445
 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu

 500 505 510
 Leu Gly Gly Ser Met Val Arg Gly Ile Arg Gly Ala Ile Thr Val Asn
 515 520 525
 Ser Asp Thr Pro Thr Ser Ile Ile Ile Ala Thr Ile Leu Leu Leu Glu
 530 535 540
 Lys Met Leu Glu Ala Asn Gly Ile Gln Ser Tyr Glu Glu Leu Ala Ala
 545 550 555 560
 Val Ile Phe Thr Val Thr Glu Asp Leu Thr Ser Ala Phe Pro Ala Glu
 565 570 575

 Ala Ala Arg Gln Ile Gly Met His Arg Val Pro Leu Leu Ser Ala Arg
 580 585 590
 Glu Val Pro Val Pro Gly Ser Leu Pro Arg Val Ile Arg Val Leu Ala
 595 600 605
 Leu Trp Asn Thr Asp Thr Pro Gln Asp Arg Val Arg His Val Tyr Leu

610 615 620
 Ser Glu Ala Val Arg Leu Arg Pro Asp Leu Glu Ser Ala Gln
 625 630 635
 <210> 73
 <211> 769
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> DS-Cav1-foldon-I53-50A
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(25)
 <223> optionally absent
 <400> 73
 Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15
 Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30
 Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45

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

 115 120 125
 Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140
 Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175
 Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val
 180 185 190

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

 260 265 270
 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285
 Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300
 Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320
 Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335

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

405 410 415
 Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430
 Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445
 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480

 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Gly Tyr Ile Pro Glu
 500 505 510
 Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val
 515 520 525
 Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Ser Gly Ser His His His His His His
 530 535 540
 His His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu Lys Ala Ala Lys Ala

 545 550 555 560
 Glu Glu Ala Ala Arg Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile
 565 570 575
 Val Ala Val Leu Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala
 580 585 590
 Val Ala Val Phe Ala Gly Gly Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr
 595 600 605
 Val Pro Asp Ala Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu
 610 615 620

 Lys Gly Ala Ile Ile Gly Ala Gly Thr Val Thr Ser Val Glu Gln Cys
 625 630 635 640
 Arg Lys Ala Val Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu
 645 650 655
 Asp Glu Glu Ile Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met

660 665 670
Pro Gly Val Met Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly
675 680 685
His Thr Ile Leu Lys Leu Phe Pro Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe

690 695 700
Val Lys Ala Met Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr
705 710 715 720
Gly Gly Val Asn Leu Asp Asn Val Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val
725 730 735
Leu Ala Val Gly Val Gly Ser Ala Leu Val Lys Gly Thr Pro Asp Glu
740 745 750
Val Arg Glu Lys Ala Lys Ala Phe Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr
755 760 765

Glu

<210> 74
<211> 730
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> DS-Cav1-I53-50A
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(25)
<223> optionally absent
<400> 74

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

35 40 45
Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

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

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

 180 185 190
 Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn
 195 200 205
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220
 Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240
 Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255

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

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg

325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe

340 345 350

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

355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val

370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly

450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro

465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn

485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Gly Gly Ser Gly Gly

500 505 510

Ser Gly Ser Glu Lys Ala Ala Lys Ala Glu Glu Ala Ala Arg Lys Met

515 520 525

Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu Arg Ala Asn

530 535 540

Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe Ala Gly Gly

545 550 555 560

Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala Asp Thr Val

565 570 575
 Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala Ile Ile Gly Ala
 580 585 590
 Gly Thr Val Thr Ser Val Glu Gln Cys Arg Lys Ala Val Glu Ser Gly
 595 600 605
 Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp Glu Glu Ile Ser Gln Phe

610 615 620
 Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly Val Met Thr Pro Thr
 625 630 635 640
 Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His Thr Ile Leu Lys Leu Phe
 645 650 655
 Pro Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe Val Lys Ala Met Lys Gly Pro
 660 665 670
 Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly Val Asn Leu Asp Asn
 675 680 685

Val Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu Ala Val Gly Val Gly Ser
 690 695 700
 Ala Leu Val Lys Gly Thr Pro Asp Glu Val Arg Glu Lys Ala Lys Ala
 705 710 715 720
 Phe Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu
 725 730

<210> 75
 <211> 676
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> DS-Cav1-I32-28A
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(25)
 <223> optionally absent

<400> 75
 Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val
180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn
195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln

210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285

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

 355 360 365
 Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380
 Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400
 Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415
 Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430

 Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445
 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu

 500 505 510
 Leu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Asp Asp Ala Arg Ile Ala Ala

515 520 525
 Ile Gly Asp Val Asp Glu Leu Asn Ser Gln Ile Gly Val Leu Leu Ala
 530 535 540
 Glu Pro Leu Pro Asp Asp Val Arg Ala Ala Leu Ser Ala Ile Gln His
 545 550 555 560
 Asp Leu Phe Asp Leu Gly Gly Glu Leu Cys Ile Pro Gly His Ala Ala
 565 570 575

 Ile Thr Glu Asp His Leu Leu Arg Leu Ala Leu Trp Leu Val His Tyr
 580 585 590
 Asn Gly Gln Leu Pro Pro Leu Glu Glu Phe Ile Leu Pro Gly Gly Ala
 595 600 605
 Arg Gly Ala Ala Leu Ala His Val Cys Arg Thr Val Cys Arg Arg Ala
 610 615 620
 Glu Arg Ser Ile Lys Ala Leu Gly Ala Ser Glu Pro Leu Asn Ile Ala
 625 630 635 640
 Pro Ala Ala Tyr Val Asn Leu Leu Ser Asp Leu Leu Phe Val Leu Ala

 645 650 655
 Arg Val Leu Asn Arg Ala Ala Gly Gly Ala Asp Val Leu Trp Asp Arg
 660 665 670
 Thr Arg Ala His
 675
 <210> 76
 <211> 730
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> DS-Cav1-8GS-HelExt-I53-50A (F10)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(25)
 <223> optionally absent
 <400> 76
 Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60

Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val
180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn
195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285
 Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300

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

 370 375 380
 Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400
 Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415
 Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430
 Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445

 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Gly Ser Gly Gly Ser
 500 505 510
 Gly Ser Gly Glu Lys Ala Ala Lys Ala Glu Glu Ala Ala Arg Lys Met

515 520 525
 Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu Arg Ala Asn
 530 535 540
 Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe Ala Gly Gly
 545 550 555 560
 Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala Asp Thr Val
 565 570 575
 Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala Ile Ile Gly Ala
 580 585 590

 Gly Thr Val Thr Ser Val Glu Gln Cys Arg Lys Ala Val Glu Ser Gly
 595 600 605
 Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp Glu Glu Ile Ser Gln Phe
 610 615 620
 Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly Val Met Thr Pro Thr
 625 630 635 640
 Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His Thr Ile Leu Lys Leu Phe
 645 650 655
 Pro Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe Val Lys Ala Met Lys Gly Pro

 660 665 670
 Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly Val Asn Leu Asp Asn
 675 680 685
 Val Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu Ala Val Gly Val Gly Ser
 690 695 700
 Ala Leu Val Lys Gly Thr Pro Asp Glu Val Arg Glu Lys Ala Lys Ala
 705 710 715 720
 Phe Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu
 725 730

<210

> 77

<211> 764

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> DS-Cav1-foldon-15GS-HelExt-I53-50A (F14)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(25)

<223> optionally absent

<400> 77

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

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

35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile

50 55 60

Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu

85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro

100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr

115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val

130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu

145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys

165 170 175

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

180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn

195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln

210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225 230 235 240
Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
260 265 270
Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
275 280 285
Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
290 295 300
Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305 310 315 320
Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
325 330 335
Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
340 345 350
Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
355 360 365
Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
370 375 380
Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385 390 395 400

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

465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Gly Tyr Ile Pro Glu
 500 505 510
 Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val
 515 520 525
 Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 530 535 540

 Gly Ser Gly Ser Gly Glu Lys Ala Ala Lys Ala Glu Glu Ala Ala Arg
 545 550 555 560
 Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu Arg
 565 570 575
 Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe Ala
 580 585 590
 Gly Gly Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala Asp
 595 600 605
 Thr Val Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala Ile Ile

 610 615 620
 Gly Ala Gly Thr Val Thr Ser Val Glu Gln Cys Arg Lys Ala Val Glu
 625 630 635 640
 Ser Gly Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp Glu Glu Ile Ser
 645 650 655
 Gln Phe Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly Val Met Thr
 660 665 670
 Pro Thr Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His Thr Ile Leu Lys
 675 680 685

 Leu Phe Pro Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe Val Lys Ala Met Lys
 690 695 700
 Gly Pro Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly Val Asn Leu
 705 710 715 720
 Asp Asn Val Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu Ala Val Gly Val

725 730 735
 Gly Ser Ala Leu Val Lys Gly Thr Pro Asp Glu Val Arg Glu Lys Ala
 740 745 750
 Lys Ala Phe Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu

755 760
 <210> 78
 <211> 774
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HMPV F wt_CAN97-83 strain-I53-50A
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(18)
 <223> optionally absent
 <400> 78

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

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

100 105 110
 Ala Thr Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
 115 120 125
 Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Lys Asn Ala Leu Lys Thr Thr
 130 135 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
 145 150 155 160
 Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
 165 170 175

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

 245 250 255
 Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
 260 265 270
 Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
 275 280 285
 Ala Pro Ser Cys Ser Gly Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
 290 295 300
 Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
 305 310 315 320

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

385 390 395 400
 Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
 405 410 415
 Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
 420 425 430
 Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
 435 440 445
 Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Asn Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
 450 455 460

 Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
 465 470 475 480
 Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Phe Ile Ile Val Ile Ile
 485 490 495
 Leu Ile Ala Val Leu Gly Ser Ser Met Ile Leu Val Ser Ile Phe Ile
 500 505 510
 Ile Ile Lys Lys Thr Lys Lys Pro Thr Gly Ala Pro Pro Glu Leu Ser
 515 520 525
 Gly Val Thr Asn Asn Gly Phe Ile Pro His Ser Gly Ser Gly Ser His

 530 535 540
 His His His His His His His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu
 545 550 555 560
 Lys Ala Ala Lys Ala Glu Glu Ala Ala Arg Lys Met Glu Glu Leu Phe
 565 570 575
 Lys Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu
 580 585 590
 Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe Ala Gly Gly Val His Leu Ile
 595 600 605

 Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu
 610 615 620
 Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala Ile Ile Gly Ala Gly Thr Val Thr
 625 630 635 640
 Ser Val Glu Gln Cys Arg Lys Ala Val Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile

645 650 655
Val Ser Pro His Leu Asp Glu Glu Ile Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys
660 665 670
Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly Val Met Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys

675 680 685
Ala Met Lys Leu Gly His Thr Ile Leu Lys Leu Phe Pro Gly Glu Val
690 695 700
Val Gly Pro Gln Phe Val Lys Ala Met Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val
705 710 715 720
Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly Val Asn Leu Asp Asn Val Cys Glu Trp
725 730 735
Phe Lys Ala Gly Val Leu Ala Val Gly Val Gly Ser Ala Leu Val Lys
740 745 750

Gly Thr Pro Asp Glu Val Arg Glu Lys Ala Lys Ala Phe Val Glu Lys
755 760 765
Ile Arg Gly Cys Thr Glu
770

<210> 79
<211> 725
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> HMPV F A113C_A339C_T160F_I177L-I53-50A
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(18)
<223> optionally absent
<400> 79

Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1 5 10 15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
20 25 30
Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
35 40 45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
50 55 60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65 70 75 80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
85 90 95

Asn Pro Arg Gln Ser Arg Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
100 105 110

Cys Thr Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
115 120 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Lys Asn Ala Leu Lys Thr Thr
130 135 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Phe
145 150 155 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
165 170 175

Leu Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
180 185 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
195 200 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
210 215 220

Ala Glu Leu Ala Arg Ala Val Ser Asn Met Pro Thr Ser Ala Gly Gln
225 230 235 240

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
245 250 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
260 265 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
275 280 285

Ala Pro Ser Cys Ser Gly Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg

290 295 300
 Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
 305 310 315 320
 Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
 325 330 335
 Thr Ala Cys Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
 340 345 350
 Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
 355 360 365
 Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys

 370 375 380
 Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
 385 390 395 400
 Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
 405 410 415
 Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
 420 425 430
 Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
 435 440 445

 Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Asn Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
 450 455 460
 Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
 465 470 475 480
 Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Gly Ser Gly Ser His His
 485 490 495
 His His His His His His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu Lys
 500 505 510
 Ala Ala Lys Ala Glu Glu Ala Ala Arg Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys

 515 520 525
 Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala
 530 535 540

Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe Ala Gly Gly Val His Leu Ile Glu
545 550 555 560
Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu Ser
565 570 575
Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala Ile Ile Gly Ala Gly Thr Val Thr Ser
580 585 590
Val Glu Gln Cys Arg Lys Ala Val Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile Val
595 600 605
Ser Pro His Leu Asp Glu Glu Ile Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys Gly
610 615 620
Val Phe Tyr Met Pro Gly Val Met Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys Ala
625 630 635 640
Met Lys Leu Gly His Thr Ile Leu Lys Leu Phe Pro Gly Glu Val Val
645 650 655
Gly Pro Gln Phe Val Lys Ala Met Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val Lys
660 665 670
Phe Val Pro Thr Gly Gly Val Asn Leu Asp Asn Val Cys Glu Trp Phe
675 680 685
Lys Ala Gly Val Leu Ala Val Gly Val Gly Ser Ala Leu Val Lys Gly
690 695 700
Thr Pro Asp Glu Val Arg Glu Lys Ala Lys Ala Phe Val Glu Lys Ile
705 710 715 720
Arg Gly Cys Thr Glu
725
<210> 80
<211> 725
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> HMPV F A113C_A339C_T160F_I177L_A120C, Q426C - I53-50A
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(18)
<223> optionally absent

<400> 80

Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln

1 5 10 15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr

20 25 30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe

35 40 45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Pro Arg Gln Ser Arg Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val

100 105 110

Cys Thr Ala Ala Ala Val Thr Cys Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile

115 120 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Lys Asn Ala Leu Lys Thr Thr

130 135 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Phe

145 150 155 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala

165 170 175

Leu Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser

180 185 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser

195 200 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp

210 215 220

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

225 230 235 240

Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe

245 250 255
Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln

260 265 270
Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala

275 280 285
Ala Pro Ser Cys Ser Gly Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg

290 295 300
Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr

305 310 315 320
Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp

325 330 335

Thr Ala Cys Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
340 345 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
355 360 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
370 375 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385 390 395 400

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

405 410 415
Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Cys Leu Ser Lys Val Glu Gly

420 425 430
Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro

435 440 445
Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Asn Val Ala Leu Asp Gln Val Phe

450 455 460
Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile

465 470 475 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Gly Ser Gly Ser His His
485 490 495

His His His His His His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu Lys

500 505 510

Ala Ala Lys Ala Glu Glu Ala Ala Arg Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys

515 520 525

Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala

530 535 540

Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe Ala Gly Gly Val His Leu Ile Glu

545 550 555 560

Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu Ser

565 570 575

Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala Ile Ile Gly Ala Gly Thr Val Thr Ser

580 585 590

Val Glu Gln Cys Arg Lys Ala Val Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile Val

595 600 605

Ser Pro His Leu Asp Glu Glu Ile Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys Gly

610 615 620

Val Phe Tyr Met Pro Gly Val Met Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys Ala

625 630 635 640

Met Lys Leu Gly His Thr Ile Leu Lys Leu Phe Pro Gly Glu Val Val

645 650 655

Gly Pro Gln Phe Val Lys Ala Met Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val Lys

660 665 670

Phe Val Pro Thr Gly Gly Val Asn Leu Asp Asn Val Cys Glu Trp Phe

675 680 685

Lys Ala Gly Val Leu Ala Val Gly Val Gly Ser Ala Leu Val Lys Gly

690 695 700

Thr Pro Asp Glu Val Arg Glu Lys Ala Lys Ala Phe Val Glu Lys Ile

705 710 715 720

Arg Gly Cys Thr Glu

725

<210> 81

<211> 703

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> sc-DS2-I53-50A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(25)

<223> optionally absent

<400> 81

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

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

35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile

50 55 60

Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu

85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Gly Ser Gly Ser Cys Ile Ala Ser Gly

100 105 110

Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile

115 120 125

Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser

165 170 175

Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu

180 185 190

Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val

195 200 205
 Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp
 210 215 220
 Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln

 225 230 235 240
 Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu
 245 250 255
 Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr
 260 265 270
 Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys
 275 280 285
 Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys
 290 295 300

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

 370 375 380
 Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys
 385 390 395 400
 Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr
 405 410 415
 Leu Tyr Cys Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly
 420 425 430
 Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu
 435 440 445

Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu
 450 455 460
 Ala Phe Ile Arg Gly Ser Gly Ser His His His His His His His His
 465 470 475 480
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu Lys Ala Ala Lys Ala Glu Glu
 485 490 495
 Ala Ala Arg Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val Ala
 500 505 510
 Val Leu Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala
 515 520 525
 Val Phe Ala Gly Gly Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro
 530 535 540
 Asp Ala Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly
 545 550 555 560
 Ala Ile Ile Gly Ala Gly Thr Val Thr Ser Val Glu Gln Cys Arg Lys
 565 570 575
 Ala Val Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp Glu
 580 585 590
 Glu Ile Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly
 595 600 605
 Val Met Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His Thr
 610 615 620
 Ile Leu Lys Leu Phe Pro Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe Val Lys
 625 630 635 640
 Ala Met Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly
 645 650 655
 Val Asn Leu Asp Asn Val Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu Ala
 660 665 670
 Val Gly Val Gly Ser Ala Leu Val Lys Gly Thr Pro Asp Glu Val Arg
 675 680 685
 Glu Lys Ala Lys Ala Phe Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu
 690 695 700

<210> 82
 <211> 742
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> tc-DS2-I53-50A
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(25)
 <223> optionally absent
 <400> 82

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

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

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu		
85	90	95
Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro		
100	105	110
Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr		
115	120	125
Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val		
130	135	140
Gly Ser Cys Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu		

145	150	155	160
Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys			
165	170	175	
Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val			

180	185	190
Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn		
195	200	205
Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln		
210	215	220
Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn		
225	230	235
240		
Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu		
245	250	255
Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys		
260	265	270
Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile		
275	280	285
Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro		
290	295	300
Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro		
305	310	315
320		
Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg		
325	330	335
Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe		
340	345	350
Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp		
355	360	365
Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val		
370	375	380
Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr		
385	390	395
400		
Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys		
405	410	415
Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile		
420	425	430

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

435 440 445

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

450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro

465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn

485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Gly Ser Gly Ser His

500 505 510

His His His His His His His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu

515 520 525

Lys Ala Ala Lys Ala Glu Glu Ala Ala Arg Lys Met Glu Glu Leu Phe

530 535 540

Lys Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu

545 550 555 560

Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe Ala Gly Gly Val His Leu Ile

565 570 575

Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu

580 585 590

Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala Ile Ile Gly Ala Gly Thr Val Thr

595 600 605

Ser Val Glu Gln Cys Arg Lys Ala Val Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile

610 615 620

Val Ser Pro His Leu Asp Glu Glu Ile Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys

625 630 635 640

Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly Val Met Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys

645 650 655

Ala Met Lys Leu Gly His Thr Ile Leu Lys Leu Phe Pro Gly Glu Val

660 665 670

Val Gly Pro Gln Phe Val Lys Ala Met Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val

675 680 685
Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly Val Asn Leu Asp Asn Val Cys Glu Trp
690 695 700
Phe Lys Ala Gly Val Leu Ala Val Gly Val Gly Ser Ala Leu Val Lys
705 710 715 720
Gly Thr Pro Asp Glu Val Arg Glu Lys Ala Lys Ala Phe Val Glu Lys

725 730 735
Ile Arg Gly Cys Thr Glu

740

<210> 83

<211> 734

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> DS-Cav1-12GS-HelExt-I53-50A (F11)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(25)

<223> optionally absent

<400> 83

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

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

35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile

50 55 60

Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu

85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro

100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125
 Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140
 Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160
 Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175
 Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val
 180 185 190
 Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn
 195 200 205
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220
 Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240
 Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255
 Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270
 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285
 Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300
 Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320
 Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335
 Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350
 Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
405 410 415

Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
420 425 430

Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
435 440 445

Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly

450 455 460

Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465 470 475 480

Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
485 490 495

Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Gly Ser Gly Gly Ser
500 505 510

Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Glu Lys Ala Ala Lys Ala Glu Glu Ala
515 520 525

Ala Arg Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val Ala Val
530 535 540

Leu Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala Val
545 550 555 560

Phe Ala Gly Gly Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp
565 570 575

Ala Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala
580 585 590

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

595 600 605

Val Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp Glu Glu

610 615 620
 Ile Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly Val
 625 630 635 640
 Met Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His Thr Ile
 645 650 655
 Leu Lys Leu Phe Pro Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe Val Lys Ala
 660 665 670

 Met Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly Val
 675 680 685
 Asn Leu Asp Asn Val Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu Ala Val
 690 695 700
 Gly Val Gly Ser Ala Leu Val Lys Gly Thr Pro Asp Glu Val Arg Glu
 705 710 715 720
 Lys Ala Lys Ala Phe Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu
 725 730

 <210> 84
 <211> 738

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> DS-Cav1-16GS-HelExt-I53-50A (F12)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(25)
 <223> optionally absent
 <400> 84

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

 Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
 65 70 75 80
 Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95
 Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
 100 105 110
 Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
 115 120 125
 Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
 130 135 140
 Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu
 145 150 155 160
 Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
 165 170 175
 Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val
 180 185 190
 Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn
 195 200 205
 Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
 210 215 220
 Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
 225 230 235 240
 Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
 245 250 255
 Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270
 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285
 Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300
 Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335

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

 405 410 415
 Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430
 Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445
 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480

 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Gly Ser Gly Gly Ser
 500 505 510
 Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Glu Lys Ala Ala Lys
 515 520 525
 Ala Glu Glu Ala Ala Arg Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys
 530 535 540
 Ile Val Ala Val Leu Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys

 545 550 555 560
 Ala Val Ala Val Phe Ala Gly Gly Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe

565 570 575
 Thr Val Pro Asp Ala Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys
 580 585 590
 Glu Lys Gly Ala Ile Ile Gly Ala Gly Thr Val Thr Ser Val Glu Gln
 595 600 605
 Cys Arg Lys Ala Val Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His
 610 615 620

 Leu Asp Glu Glu Ile Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr
 625 630 635 640
 Met Pro Gly Val Met Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu
 645 650 655
 Gly His Thr Ile Leu Lys Leu Phe Pro Gly Glu Val Val Gly Pro Gln
 660 665 670
 Phe Val Lys Ala Met Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro
 675 680 685
 Thr Gly Gly Val Asn Leu Asp Asn Val Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly

 690 695 700
 Val Leu Ala Val Gly Val Gly Ser Ala Leu Val Lys Gly Thr Pro Asp
 705 710 715 720
 Glu Val Arg Glu Lys Ala Lys Ala Phe Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys
 725 730 735
 Thr Glu

<210> 85

<211> 759

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> DS-Cav1-foldon-10GS-HelExt-I53-50A (F13)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(25)

<

223> optionally absent

<400> 85

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15
Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30
Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45
Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60
Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
65 70 75 80
Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95
Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110
Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
115 120 125
Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140
Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu
145 150 155 160
Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
165 170 175
Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val
180 185 190
Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn
195 200 205
Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
210 215 220
Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225 230 235 240
Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
 260 265 270
 Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
 275 280 285
 Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
 290 295 300
 Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
 305 310 315 320
 Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
 325 330 335
 Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
 340 345 350
 Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
 355 360 365
 Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
 370 375 380
 Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
 385 390 395 400
 Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
 405 410 415
 Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
 420 425 430
 Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445
 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Gly Tyr Ile Pro Glu

500 505 510
 Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val
 515 520 525
 Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 530 535 540
 Glu Lys Ala Ala Lys Ala Glu Glu Ala Ala Arg Lys Met Glu Glu Leu
 545 550 555 560
 Phe Lys Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu Arg Ala Asn Ser Val Glu

 565 570 575
 Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe Ala Gly Gly Val His Leu
 580 585 590
 Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala Asp Thr Val Ile Lys Ala
 595 600 605
 Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala Ile Ile Gly Ala Gly Thr Val
 610 615 620
 Thr Ser Val Glu Gln Cys Arg Lys Ala Val Glu Ser Gly Ala Glu Phe
 625 630 635 640

 Ile Val Ser Pro His Leu Asp Glu Glu Ile Ser Gln Phe Cys Lys Glu
 645 650 655
 Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly Val Met Thr Pro Thr Glu Leu Val
 660 665 670
 Lys Ala Met Lys Leu Gly His Thr Ile Leu Lys Leu Phe Pro Gly Glu
 675 680 685
 Val Val Gly Pro Gln Phe Val Lys Ala Met Lys Gly Pro Phe Pro Asn
 690 695 700
 Val Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly Val Asn Leu Asp Asn Val Cys Glu

 705 710 715 720
 Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu Ala Val Gly Val Gly Ser Ala Leu Val
 725 730 735
 Lys Gly Thr Pro Asp Glu Val Arg Glu Lys Ala Lys Ala Phe Val Glu
 740 745 750
 Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu

755

<210> 86

<211> 769

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> DS-Cav1-foldon-20GS-HelExt-I53-50A (F15)

<220

><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(25)

<223> optionally absent

<400> 86

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

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

35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile

50 55 60

Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu

85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro

100 105 110

Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr

115 120 125

Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val

130 135 140

Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu

145 150 155 160

Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys

165 170 175

Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val
180 185 190

Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn
195 200 205

Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
210 215 220

Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225 230 235 240

Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
245 250 255

Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
260 265 270

Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
275 280 285

Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
290 295 300

Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305 310 315 320

Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
325 330 335

Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
340 345 350

Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
355 360 365

Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
370 375 380

Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385 390 395 400

Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
405 410 415

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

420 425 430
 Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
 435 440 445
 Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
 450 455 460
 Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
 465 470 475 480
 Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn

 485 490 495
 Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Gly Tyr Ile Pro Glu
 500 505 510
 Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val
 515 520 525
 Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 530 535 540
 Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Ser Gly Ser Glu Lys Ala Ala Lys Ala
 545 550 555 560

 Glu Glu Ala Ala Arg Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile
 565 570 575
 Val Ala Val Leu Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala
 580 585 590
 Val Ala Val Phe Ala Gly Gly Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr
 595 600 605
 Val Pro Asp Ala Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu
 610 615 620
 Lys Gly Ala Ile Ile Gly Ala Gly Thr Val Thr Ser Val Glu Gln Cys

 625 630 635 640
 Arg Lys Ala Val Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu
 645 650 655
 Asp Glu Glu Ile Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met
 660 665 670
 Pro Gly Val Met Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly

675 680 685
His Thr Ile Leu Lys Leu Phe Pro Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe
690 695 700

Val Lys Ala Met Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr
705 710 715 720
Gly Gly Val Asn Leu Asp Asn Val Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val
725 730 735
Leu Ala Val Gly Val Gly Ser Ala Leu Val Lys Gly Thr Pro Asp Glu
740 745 750
Val Arg Glu Lys Ala Lys Ala Phe Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr
755 760 765
Glu

<210> 87
<211> 736
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> sc9-10 DS-Cav1 A149C Y458C-foldon-I53-50A embodiment
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(25)
<223> optionally absent
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (469)..(474)
<223> optionally absent
<400> 87

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

50	55	60	
Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys			
65	70	75	80
Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu			
	85	90	95
Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Gly Ser Gly Ser Ala Ile Cys Ser Gly			
	100	105	110
Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile			
	115	120	125
Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn			
	130	135	140
Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile			
145	150	155	160
Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser			
	165	170	175
Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu			
	180	185	190
Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val			
	195	200	205
Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp			
	210	215	220
Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln			
225	230	235	240
Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu			
	245	250	255
Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr			
	260	265	270
Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys			
	275	280	285
Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys			
	290	295	300

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

305 310 315 320

Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Arg Thr Leu

325 330 335

Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr

340 345 350

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

355 360 365

Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr

370 375 380

Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu

435 440 445

Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Leu Ser Thr Phe Leu Gly Ser Gly Ser His His His His His His His

500 505 510

His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu Lys Ala Ala Lys Ala Glu

515 520 525

Glu Ala Ala Arg Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val

530 535 540

Ala Val Leu Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val

545 550 555 560
 Ala Val Phe Ala Gly Gly Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val
 565 570 575
 Pro Asp Ala Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys
 580 585 590
 Gly Ala Ile Ile Gly Ala Gly Thr Val Thr Ser Val Glu Gln Cys Arg

 595 600 605
 Lys Ala Val Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp
 610 615 620
 Glu Glu Ile Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro
 625 630 635 640
 Gly Val Met Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His
 645 650 655
 Thr Ile Leu Lys Leu Phe Pro Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe Val
 660 665 670

Lys Ala Met Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly
 675 680 685
 Gly Val Asn Leu Asp Asn Val Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu
 690 695 700
 Ala Val Gly Val Gly Ser Ala Leu Val Lys Gly Thr Pro Asp Glu Val
 705 710 715 720
 Arg Glu Lys Ala Lys Ala Phe Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu
 725 730 735

<210> 88

<211

> 697

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> sc9-10 DS-Cav1 A149C Y458C - F10 embodiment

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(25)

<223> optionally absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (469)..(474)

<223> optionally absent

<400> 88

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

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

35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile

50 55 60

Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu

85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Gly Ser Gly Ser Ala Ile Cys Ser Gly

100 105 110

Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile

115 120 125

Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser

165 170 175

Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu

180 185 190

Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val

195 200 205

Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp

210 215 220

Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln

225 230 235 240
 Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu

 245 250 255
 Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr
 260 265 270
 Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys
 275 280 285
 Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys
 290 295 300
 Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys
 305 310 315 320

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

 385 390 395 400
 Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr
 405 410 415
 Leu Tyr Cys Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly
 420 425 430
 Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu
 435 440 445
 Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu
 450 455 460

 Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 465 470 475 480

Ser Gly Glu Lys Ala Ala Lys Ala Glu Glu Ala Ala Arg Lys Met Glu
485 490 495

Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu Arg Ala Asn Ser
500 505 510

Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe Ala Gly Gly Val
515 520 525

His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala Asp Thr Val Ile
530 535 540

Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala Ile Ile Gly Ala Gly
545 550 555 560

Thr Val Thr Ser Val Glu Gln Cys Arg Lys Ala Val Glu Ser Gly Ala
565 570 575

Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp Glu Glu Ile Ser Gln Phe Cys
580 585 590

Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly Val Met Thr Pro Thr Glu
595 600 605

Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His Thr Ile Leu Lys Leu Phe Pro
610 615 620

Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe Val Lys Ala Met Lys Gly Pro Phe
625 630 635 640

Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly Val Asn Leu Asp Asn Val
645 650 655

Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu Ala Val Gly Val Gly Ser Ala
660 665 670

Leu Val Lys Gly Thr Pro Asp Glu Val Arg Glu Lys Ala Lys Ala Phe
675 680 685

Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu
690 695

<210> 89
<211> 736
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> sc9-10 DS-Cav1 A149C Y458C S46G K465Q S215P E92D -foldon-I53-50A

embodiment

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(25)

<223> optionally absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (469)..(474)

<223> optionally absent

<400> 89

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

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

35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile

50 55 60

Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Asp Leu Gln Leu Leu

85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Gly Ser Gly Ser Ala Ile Cys Ser Gly

100 105 110

Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile

115 120 125

Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Pro

165 170 175

Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu

180	185	190	
Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val			
195	200	205	
Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp			
210	215	220	
Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln			
225	230	235	240
Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu			
245	250	255	
Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr			
260	265	270	
Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys			
275	280	285	
Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys			
290	295	300	
Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys			
305	310	315	320
Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Arg Thr Leu			
325	330	335	
Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr			
340	345	350	
Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val Ile			
355	360	365	
Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr			
370	375	380	
Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys			
385	390	395	400
Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr			
405	410	415	
Leu Tyr Cys Val Asn Lys Gln Glu Gly Gln Ser Leu Tyr Val Lys Gly			
420	425	430	

Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu

435

440

445

Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu

450

455

460

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

465

470

475

480

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

485

490

495

Leu Ser Thr Phe Leu Gly Ser Gly Ser His His His His His His His

500

505

510

His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu Lys Ala Ala Lys Ala Glu

515

520

525

Glu Ala Ala Arg Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val

530

535

540

Ala Val Leu Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val

545

550

555

560

Ala Val Phe Ala Gly Gly Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val

565

570

575

Pro Asp Ala Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys

580

585

590

Gly Ala Ile Ile Gly Ala Gly Thr Val Thr Ser Val Glu Gln Cys Arg

595

600

605

Lys Ala Val Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp

610

615

620

Glu Glu Ile Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro

625

630

635

640

Gly Val Met Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His

645

650

655

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

660

665

670

Lys Ala Met Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly

675 680 685
 Gly Val Asn Leu Asp Asn Val Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu
 690 695 700
 Ala Val Gly Val Gly Ser Ala Leu Val Lys Gly Thr Pro Asp Glu Val
 705 710 715 720
 Arg Glu Lys Ala Lys Ala Phe Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu

725 730 735
 <210> 90
 <211> 697
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> sc9-10 DS-Cav1 A149C Y458C S46G K465Q S215P E92D - F10 embodiment
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(25)
 <223> optionally absent
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (469)..(474)
 <223> optionally absent
 <400> 90

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15

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

85 90 95
 Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Gly Ser Gly Ser Ala Ile Cys Ser Gly

100	105	110	
Val Ala Val Cys Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile			
115	120	125	
Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn			
130	135	140	
Gly Val Ser Val Leu Thr Phe Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile			
145	150	155	160
Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Leu Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Pro			
165	170	175	
Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu			
180	185	190	
Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val			
195	200	205	
Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp			
210	215	220	
Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln			
225	230	235	240
Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Cys Ile Ile Lys Glu Glu			
245	250	255	
Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr			
260	265	270	
Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys			
275	280	285	
Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys			
290	295	300	
Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys			
305	310	315	320
Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Arg Thr Leu			
325	330	335	
Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr			
340	345	350	
Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val Ile			

355 360 365
Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr

370 375 380
Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys
385 390 395 400

Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr
405 410 415

Leu Tyr Cys Val Asn Lys Gln Glu Gly Gln Ser Leu Tyr Val Lys Gly
420 425 430

Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu
435 440 445

Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu
450 455 460

Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Gly Ser Gly Gly Ser Gly
465 470 475 480

Ser Gly Glu Lys Ala Ala Lys Ala Glu Glu Ala Ala Arg Lys Met Glu
485 490 495

Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu Arg Ala Asn Ser
500 505 510

Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe Ala Gly Gly Val

515 520 525
His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala Asp Thr Val Ile

530 535 540
Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala Ile Ile Gly Ala Gly

545 550 555 560
Thr Val Thr Ser Val Glu Gln Cys Arg Lys Ala Val Glu Ser Gly Ala

565 570 575
Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp Glu Glu Ile Ser Gln Phe Cys

580 585 590

Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly Val Met Thr Pro Thr Glu
595 600 605

Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His Thr Ile Leu Lys Leu Phe Pro
 610 615 620
 Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe Val Lys Ala Met Lys Gly Pro Phe
 625 630 635 640
 Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly Val Asn Leu Asp Asn Val
 645 650 655
 Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu Ala Val Gly Val Gly Ser Ala
 660 665 670
 Leu Val Lys Gly Thr Pro Asp Glu Val Arg Glu Lys Ala Lys Ala Phe
 675 680 685
 Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu
 690 695
 <210> 91
 <211> 753
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SC-DM (N67I, S215P) - foldon-I53-50A embodiment
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(25)
 <223> optionally absent
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (486)..(491)
 <223> optionally absent
 <400> 91
 Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15
 Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30
 Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45
 Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

Lys Lys Ile Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Ile Lys Leu Ile Lys
 65 70 75 80
 Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95
 Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
 100 105 110
 Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
 115 120 125
 Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140
 Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160
 Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
 165 170 175
 Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
 180 185 190
 Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu
 195 200 205
 Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
 210 215 220
 Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
 225 230 235 240
 Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255
 Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270
 Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285
 Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300
 Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr
 305 310 315 320

Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335
 Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350

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

 420 425 430
 Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445
 Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460
 Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
 465 470 475 480
 Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Gly Tyr Ile Pro Glu
 485 490 495

 Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val
 500 505 510
 Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Ser Gly Ser His His His His His His
 515 520 525
 His His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu Lys Ala Ala Lys Ala
 530 535 540
 Glu Glu Ala Ala Arg Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile
 545 550 555 560
 Val Ala Val Leu Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala

565 570 575
 Val Ala Val Phe Ala Gly Gly Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr
 580 585 590
 Val Pro Asp Ala Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu
 595 600 605
 Lys Gly Ala Ile Ile Gly Ala Gly Thr Val Thr Ser Val Glu Gln Cys
 610 615 620
 Arg Lys Ala Val Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu
 625 630 635 640

 Asp Glu Glu Ile Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met
 645 650 655
 Pro Gly Val Met Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly
 660 665 670
 His Thr Ile Leu Lys Leu Phe Pro Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe
 675 680 685
 Val Lys Ala Met Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr
 690 695 700
 Gly Gly Val Asn Leu Asp Asn Val Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val

 705 710 715 720
 Leu Ala Val Gly Val Gly Ser Ala Leu Val Lys Gly Thr Pro Asp Glu
 725 730 735
 Val Arg Glu Lys Ala Lys Ala Phe Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr
 740 745 750
 Glu

<210> 92

<211> 714

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> SC-DM (N67I, S215P) - F10 embodiment

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(25)

<223>

optionally absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (486)..(491)

<223> optionally absent

<400> 92

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe

20 25 30

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

35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile

50 55 60

Lys Lys Ile Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Ile Lys Leu Ile Lys

65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu

85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser

100 105 110

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

115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys

130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser

145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr

165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile

180 185 190

Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu

195 200 205

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

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

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

 340 345 350
 Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365
 Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380
 Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400
 Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

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

465 470 475 480
 Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Gly Ser Gly Gly Ser

 485 490 495
 Gly Ser Gly Glu Lys Ala Ala Lys Ala Glu Glu Ala Ala Arg Lys Met
 500 505 510
 Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu Arg Ala Asn
 515 520 525
 Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe Ala Gly Gly
 530 535 540
 Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala Asp Thr Val
 545 550 555 560

 Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala Ile Ile Gly Ala
 565 570 575
 Gly Thr Val Thr Ser Val Glu Gln Cys Arg Lys Ala Val Glu Ser Gly
 580 585 590
 Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp Glu Glu Ile Ser Gln Phe
 595 600 605
 Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly Val Met Thr Pro Thr
 610 615 620
 Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His Thr Ile Leu Lys Leu Phe

 625 630 635 640
 Pro Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe Val Lys Ala Met Lys Gly Pro
 645 650 655
 Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly Val Asn Leu Asp Asn
 660 665 670
 Val Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu Ala Val Gly Val Gly Ser
 675 680 685
 Ala Leu Val Lys Gly Thr Pro Asp Glu Val Arg Glu Lys Ala Lys Ala
 690 695 700

 Phe Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu
 705 710

<210> 93
 <211> 753
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SC-TM (N67I, S215P, and E487Q) - foldon-I53-50A embodiment
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(25)
 <223> optionally absent
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (486)..(491)
 <223> optionally absent
 <400> 93

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1 5 10 15

Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
 20 25 30

Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
 35 40 45

Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
 50 55 60

Lys Lys Ile Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Ile Lys Leu Ile Lys
 65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
 85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
 100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
 115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
 130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser
 145 150 155 160

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

 225 230 235 240
 Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
 245 250 255
 Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
 260 265 270
 Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
 275 280 285
 Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr
 290 295 300

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

 370 375 380
 Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400
 Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415

Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430
 Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys
 435 440 445

 Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460
 Gln Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
 465 470 475 480
 Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Gly Tyr Ile Pro Glu
 485 490 495
 Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val
 500 505 510
 Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly Ser Gly Ser His His His His His His

 515 520 525
 His His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu Lys Ala Ala Lys Ala
 530 535 540
 Glu Glu Ala Ala Arg Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile
 545 550 555 560
 Val Ala Val Leu Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala
 565 570 575
 Val Ala Val Phe Ala Gly Gly Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr
 580 585 590

 Val Pro Asp Ala Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu
 595 600 605
 Lys Gly Ala Ile Ile Gly Ala Gly Thr Val Thr Ser Val Glu Gln Cys
 610 615 620
 Arg Lys Ala Val Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu
 625 630 635 640
 Asp Glu Glu Ile Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met
 645 650 655
 Pro Gly Val Met Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly

660 665 670
 His Thr Ile Leu Lys Leu Phe Pro Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe
 675 680 685
 Val Lys Ala Met Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr
 690 695 700
 Gly Gly Val Asn Leu Asp Asn Val Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val
 705 710 715 720
 Leu Ala Val Gly Val Gly Ser Ala Leu Val Lys Gly Thr Pro Asp Glu
 725 730 735

 Val Arg Glu Lys Ala Lys Ala Phe Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr
 740 745 750
 Glu

<210> 94
 <211> 714
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> SC-TM (N67I, S215P, and E487Q)-I53-50A - F10 embodiment
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(25)
 <223> optionally absent
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (486)..(491)
 <223> optionally absent
 <400> 94

Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr

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

Lys Lys Ile Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Ile Lys Leu Ile Lys
65 70 75 80

Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95

Met Gln Ser Thr Pro Ala Thr Asn Asn Gln Ala Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Arg Ser Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser
115 120 125

Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys
130 135 140

Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys Ala Val Val Ser Leu Ser

145 150 155 160

Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr
165 170 175

Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile
180 185 190

Pro Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu
195 200 205

Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro
210 215 220

Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn
225 230 235 240

Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn Val
245 250 255

Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu
260 265 270

Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp
275 280 285

Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr

290 295 300

Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr

305 310 315 320
 Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys
 325 330 335
 Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr
 340 345 350
 Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys
 355 360 365

 Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr Asp Val Ser Ser Ser Val
 370 375 380
 Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys
 385 390 395 400
 Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly
 405 410 415
 Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp Thr Val Ser Val Gly Asn
 420 425 430
 Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys

 435 440 445
 Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp
 450 455 460
 Gln Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser
 465 470 475 480
 Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu Gly Ser Gly Gly Ser
 485 490 495
 Gly Ser Gly Glu Lys Ala Ala Lys Ala Glu Glu Ala Ala Arg Lys Met
 500 505 510

 Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu Arg Ala Asn
 515 520 525
 Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe Ala Gly Gly
 530 535 540
 Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala Asp Thr Val
 545 550 555 560
 Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala Ile Ile Gly Ala

565 570 575
Gly Thr Val Thr Ser Val Glu Gln Cys Arg Lys Ala Val Glu Ser Gly

580 585 590
Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp Glu Glu Ile Ser Gln Phe

595 600 605
Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly Val Met Thr Pro Thr

610 615 620
Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His Thr Ile Leu Lys Leu Phe

625 630 635 640
Pro Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe Val Lys Ala Met Lys Gly Pro

645 650 655

Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly Val Asn Leu Asp Asn

660 665 670

Val Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu Ala Val Gly Val Gly Ser

675 680 685

Ala Leu Val Lys Gly Thr Pro Asp Glu Val Arg Glu Lys Ala Lys Ala

690 695 700

Phe Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu

705 710

<210> 95

<211> 752

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HMPV-F with A113C, A339C, T160F, I177L - foldon-I53-50A
embodiment

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(18)

<223> optionally absent

<400> 95

Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln

1 5 10 15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr

20 25 30
 Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
 35 40 45

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

 115 120 125
 Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Lys Asn Ala Leu Lys Thr Thr
 130 135 140
 Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Phe
 145 150 155 160
 Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
 165 170 175
 Leu Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
 180 185 190

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

 260 265 270

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

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

 405 410 415
 Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
 420 425 430
 Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
 435 440 445
 Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Asn Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
 450 455 460
 Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
 465 470 475 480

 Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala
 485 490 495
 Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu
 500 505 510
 Leu Ser Thr Phe Leu Gly Ser Gly Ser His His His His His His His
 515 520 525

His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu Lys Ala Ala Lys Ala Glu

530 535 540

Glu Ala Ala Arg Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val

545 550 555 560

Ala Val Leu Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val

565 570 575

Ala Val Phe Ala Gly Gly Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val

580 585 590

Pro Asp Ala Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys

595 600 605

Gly Ala Ile Ile Gly Ala Gly Thr Val Thr Ser Val Glu Gln Cys Arg

610 615 620

Lys Ala Val Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp

625 630 635 640

Glu Glu Ile Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro

645 650 655

Gly Val Met Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His

660 665 670

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

675 680 685

Lys Ala Met Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly

690 695 700

Gly Val Asn Leu Asp Asn Val Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu

705 710 715 720

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

725 730 735

Arg Glu Lys Ala Lys Ala Phe Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu

740 745 750

<210> 96

<211> 713

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> HMPV-F with A113C, A339C, T160F, I177L-I53-50A F10 embodiment

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(18)

<223> optionally absent

<400> 96

Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln

1 5 10 15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr

20 25 30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe

35 40 45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Pro Arg Gln Ser Arg Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val

100 105 110

Cys Thr Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile

115 120 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Lys Asn Ala Leu Lys Thr Thr

130 135 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Phe

145 150 155 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala

165 170 175

Leu Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Asp Asp Leu Lys Met Ala Val Ser

180 185 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser

195 200 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
 210 215 220
 Ala Glu Leu Ala Arg Ala Val Ser Asn Met Pro Thr Ser Ala Gly Gln
 225 230 235 240
 Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
 245 250 255
 Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
 260 265 270
 Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
 275 280 285
 Ala Pro Ser Cys Ser Gly Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
 290 295 300
 Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
 305 310 315 320
 Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
 325 330 335
 Thr Ala Cys Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
 340 345 350
 Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
 355 360 365
 Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
 370 375 380
 Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
 385 390 395 400
 Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
 405 410 415
 Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
 420 425 430
 Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
 435 440 445
 Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Asn Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
 450 455 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465 470 475 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
485 490 495

Ser Gly Glu Lys Ala Ala Lys Ala Glu Glu Ala Ala Arg Lys Met Glu
500 505 510

Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu Arg Ala Asn Ser
515 520 525

Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe Ala Gly Gly Val
530 535 540

His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala Asp Thr Val Ile

545 550 555 560

Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala Ile Ile Gly Ala Gly
565 570 575

Thr Val Thr Ser Val Glu Gln Cys Arg Lys Ala Val Glu Ser Gly Ala
580 585 590

Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp Glu Glu Ile Ser Gln Phe Cys
595 600 605

Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly Val Met Thr Pro Thr Glu
610 615 620

Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His Thr Ile Leu Lys Leu Phe Pro
625 630 635 640

Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe Val Lys Ala Met Lys Gly Pro Phe
645 650 655

Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly Val Asn Leu Asp Asn Val
660 665 670

Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu Ala Val Gly Val Gly Ser Ala
675 680 685

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

690 695 700

Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu

705 710

<210> 97

<211> 752

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HMPV-F with A113C, A120C, A339C, T160F, I177L, and Q426C -
foldon-I53-50A embodiment

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(18)

<223> optionally absent

<400> 97

Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1 5 10 15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
20 25 30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
35 40 45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
50 55 60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65 70 75 80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
85 90 95

Asn Pro Arg Gln Ser Arg Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
100 105 110

Cys Thr Ala Ala Ala Val Thr Cys Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
115 120 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Lys Asn Ala Leu Lys Thr Thr
130 135 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Phe
145 150 155 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala

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

 225 230 235 240
 Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
 245 250 255
 Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
 260 265 270
 Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
 275 280 285
 Ala Pro Ser Cys Ser Gly Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
 290 295 300

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

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

420 425 430
 Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
 435 440 445

Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Asn Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
 450 455 460

Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
 465 470 475 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Gly Tyr Ile Pro Glu Ala
 485 490 495

Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu
 500 505 510

Leu Ser Thr Phe Leu Gly Ser Gly Ser His His His His His His His

515 520 525
 His Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu Lys Ala Ala Lys Ala Glu
 530 535 540

Glu Ala Ala Arg Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val
 545 550 555 560

Ala Val Leu Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val
 565 570 575

Ala Val Phe Ala Gly Gly Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val
 580 585 590

Pro Asp Ala Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys
 595 600 605

Gly Ala Ile Ile Gly Ala Gly Thr Val Thr Ser Val Glu Gln Cys Arg
 610 615 620

Lys Ala Val Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp
 625 630 635 640

Glu Glu Ile Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro
 645 650 655

Gly Val Met Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His
 660 665 670

Thr Ile Leu Lys Leu Phe Pro Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe Val
675 680 685
Lys Ala Met Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly
690 695 700
Gly Val Asn Leu Asp Asn Val Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu
705 710 715 720
Ala Val Gly Val Gly Ser Ala Leu Val Lys Gly Thr Pro Asp Glu Val
725 730 735

Arg Glu Lys Ala Lys Ala Phe Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu
740 745 750

<210> 98

<211> 713

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HMPV-F with A113C, A120C, A339C, T160F, I177L, and Q426C - F10
embodiment

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(18)

<223> optionally absent

<400> 98

Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1 5 10 15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
20 25 30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
35 40 45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ser Asp Gly Pro
50 55 60

Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65 70 75 80

Leu Lys Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
85 90 95

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

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

 225 230 235 240
 Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
 245 250 255
 Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
 260 265 270
 Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
 275 280 285
 Ala Pro Ser Cys Ser Gly Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
 290 295 300

 Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
 305 310 315 320
 Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
 325 330 335
 Thr Ala Cys Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
 340 345 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
 355 360 365
 Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
 370 375 380
 Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
 385 390 395 400
 Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
 405 410 415
 Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Cys Leu Ser Lys Val Glu Gly
 420 425 430
 Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
 435 440 445
 Ile Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Asn Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
 450 455 460
 Glu Asn Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
 465 470 475 480
 Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 485 490 495
 Ser Gly Glu Lys Ala Ala Lys Ala Glu Glu Ala Ala Arg Lys Met Glu
 500 505 510
 Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu Arg Ala Asn Ser
 515 520 525
 Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe Ala Gly Gly Val
 530 535 540
 His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala Asp Thr Val Ile
 545 550 555 560
 Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala Ile Ile Gly Ala Gly
 565 570 575
 Thr Val Thr Ser Val Glu Gln Cys Arg Lys Ala Val Glu Ser Gly Ala
 580 585 590
 Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp Glu Glu Ile Ser Gln Phe Cys

595 600 605
Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly Val Met Thr Pro Thr Glu
610 615 620
Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His Thr Ile Leu Lys Leu Phe Pro
625 630 635 640
Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe Val Lys Ala Met Lys Gly Pro Phe
645 650 655
Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly Val Asn Leu Asp Asn Val

660 665 670
Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu Ala Val Gly Val Gly Ser Ala
675 680 685
Leu Val Lys Gly Thr Pro Asp Glu Val Arg Glu Lys Ala Lys Ala Phe
690 695 700
Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu

705 710
<210> 99
<211> 751
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> HMPV-F 115-BV (A185P) -foldon-I53-50A embodiment
<220>

><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(18)
<223> optionally absent
<400> 99

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

50 55 60

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

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

 195 200 205
 Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
 210 215 220
 Ala Glu Leu Ala Arg Ala Val Ser Asn Met Pro Thr Ser Ala Gly Gln
 225 230 235 240
 Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
 245 250 255
 Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
 260 265 270

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

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
325 330 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
340 345 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
355 360 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
370 375 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385 390 395 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
405 410 415

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

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
435 440 445

Val Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Asn Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
450 455 460

Glu Ser Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465 470 475 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro
485 490 495

Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu
500 505 510

Ser Thr Phe Leu Gly Ser Gly Ser His His His His His His His His
515 520 525

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Glu Lys Ala Ala Lys Ala Glu Glu
530 535 540

Ala Ala Arg Lys Met Glu Glu Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val Ala
545 550 555 560

Val Leu Arg Ala Asn Ser Val Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala

565 570 575
Val Phe Ala Gly Gly Val His Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro
580 585 590
Asp Ala Asp Thr Val Ile Lys Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly
595 600 605
Ala Ile Ile Gly Ala Gly Thr Val Thr Ser Val Glu Gln Cys Arg Lys
610 615 620
Ala Val Glu Ser Gly Ala Glu Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp Glu

625 630 635 640
Glu Ile Ser Gln Phe Cys Lys Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly
645 650 655
Val Met Thr Pro Thr Glu Leu Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His Thr
660 665 670
Ile Leu Lys Leu Phe Pro Gly Glu Val Val Gly Pro Gln Phe Val Lys
675 680 685
Ala Met Lys Gly Pro Phe Pro Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly
690 695 700

Val Asn Leu Asp Asn Val Cys Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu Ala
705 710 715 720
Val Gly Val Gly Ser Ala Leu Val Lys Gly Thr Pro Asp Glu Val Arg
725 730 735
Glu Lys Ala Lys Ala Phe Val Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu
740 745 750

<210> 100

<211> 712

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HMPV-F 115-BV (A185P)-I53-50A - F10 embodiment

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(18)

<223> optionally absent

<400> 100

Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln
1 5 10 15
His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr
20 25 30
Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe
35 40 45
Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ala Asp Gly Pro
50 55 60
Ser Leu Ile Lys Thr Glu Leu Asp Leu Thr Lys Ser Ala Leu Arg Glu
65 70 75 80
Leu Arg Thr Val Ser Ala Asp Gln Leu Ala Arg Glu Glu Gln Ile Glu
85 90 95
Asn Pro Arg Arg Arg Arg Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val
100 105 110
Ala Thr Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile
115 120 125
Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Lys Asn Ala Leu Lys Lys Thr
130 135 140
Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr
145 150 155 160
Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala
165 170 175
Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Pro Asp Leu Lys Met Ala Val Ser
180 185 190
Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser
195 200 205
Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp
210 215 220
Ala Glu Leu Ala Arg Ala Val Ser Asn Met Pro Thr Ser Ala Gly Gln
225 230 235 240
Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
245 250 255

Gly Ile Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
260 265 270

Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
275 280 285

Ala Pro Ser Cys Ser Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
290 295 300

Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305 310 315 320

Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
325 330 335

Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
340 345 350

Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
355 360 365

Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
370 375 380

Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385 390 395 400

Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
405 410 415

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

Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
435 440 445

Val Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Asn Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
450 455 460

Glu Ser Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile
465 470 475 480

Leu Ser Ser Ala Glu Lys Gly Asn Thr Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser
485 490 495

Gly Glu Lys Ala Ala Lys Ala Glu Glu Ala Ala Arg Lys Met Glu Glu

500 505 510
 Leu Phe Lys Lys His Lys Ile Val Ala Val Leu Arg Ala Asn Ser Val
 515 520 525
 Glu Glu Ala Ile Glu Lys Ala Val Ala Val Phe Ala Gly Gly Val His
 530 535 540
 Leu Ile Glu Ile Thr Phe Thr Val Pro Asp Ala Asp Thr Val Ile Lys
 545 550 555 560

Ala Leu Ser Val Leu Lys Glu Lys Gly Ala Ile Ile Gly Ala Gly Thr
 565 570 575
 Val Thr Ser Val Glu Gln Cys Arg Lys Ala Val Glu Ser Gly Ala Glu
 580 585 590
 Phe Ile Val Ser Pro His Leu Asp Glu Glu Ile Ser Gln Phe Cys Lys
 595 600 605
 Glu Lys Gly Val Phe Tyr Met Pro Gly Val Met Thr Pro Thr Glu Leu
 610 615 620
 Val Lys Ala Met Lys Leu Gly His Thr Ile Leu Lys Leu Phe Pro Gly

625 630 635 640
 Glu Val Val Gly Pro Gln Phe Val Lys Ala Met Lys Gly Pro Phe Pro
 645 650 655
 Asn Val Lys Phe Val Pro Thr Gly Gly Val Asn Leu Asp Asn Val Cys
 660 665 670
 Glu Trp Phe Lys Ala Gly Val Leu Ala Val Gly Val Gly Ser Ala Leu
 675 680 685
 Val Lys Gly Thr Pro Asp Glu Val Arg Glu Lys Ala Lys Ala Phe Val
 690 695 700

Glu Lys Ile Arg Gly Cys Thr Glu

705 710

<210> 101

<211> 490

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HMPV F >AAK62968.2 fusion protein [Human metapneumovirus]

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(18)

<223> optionally absent

<400> 101

Met Ser Trp Lys Val Val Ile Ile Phe Ser Leu Leu Ile Thr Pro Gln

1 5 10 15

His Gly Leu Lys Glu Ser Tyr Leu Glu Glu Ser Cys Ser Thr Ile Thr

20 25 30

Glu Gly Tyr Leu Ser Val Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Asn Val Phe

35 40 45

Thr Leu Glu Val Gly Asp Val Glu Asn Leu Thr Cys Ala Asp Gly Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Pro Arg Gln Ser Arg Phe Val Leu Gly Ala Ile Ala Leu Gly Val

100 105 110

Ala Thr Ala Ala Ala Val Thr Ala Gly Val Ala Ile Ala Lys Thr Ile

115 120 125

Arg Leu Glu Ser Glu Val Thr Ala Ile Lys Asn Ala Leu Lys Lys Thr

130 135 140

Asn Glu Ala Val Ser Thr Leu Gly Asn Gly Val Arg Val Leu Ala Thr

145 150 155 160

Ala Val Arg Glu Leu Lys Asp Phe Val Ser Lys Asn Leu Thr Arg Ala

165 170 175

Ile Asn Lys Asn Lys Cys Asp Ile Ala Asp Leu Lys Met Ala Val Ser

180 185 190

Phe Ser Gln Phe Asn Arg Arg Phe Leu Asn Val Val Arg Gln Phe Ser

195 200 205

Asp Asn Ala Gly Ile Thr Pro Ala Ile Ser Leu Asp Leu Met Thr Asp

210 215 220

Ala Glu Leu Ala Arg Ala Val Ser Asn Met Pro Thr Ser Ala Gly Gln
225 230 235 240
Ile Lys Leu Met Leu Glu Asn Arg Ala Met Val Arg Arg Lys Gly Phe
245 250 255
Gly Phe Leu Ile Gly Val Tyr Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met Val Gln
260 265 270
Leu Pro Ile Phe Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Ile Val Lys Ala
275 280 285
Ala Pro Ser Cys Ser Gly Lys Lys Gly Asn Tyr Ala Cys Leu Leu Arg
290 295 300
Glu Asp Gln Gly Trp Tyr Cys Gln Asn Ala Gly Ser Thr Val Tyr Tyr
305 310 315 320
Pro Asn Glu Lys Asp Cys Glu Thr Arg Gly Asp His Val Phe Cys Asp
325 330 335
Thr Ala Ala Gly Ile Asn Val Ala Glu Gln Ser Lys Glu Cys Asn Ile
340 345 350
Asn Ile Ser Thr Thr Asn Tyr Pro Cys Lys Val Ser Thr Gly Arg His
355 360 365
Pro Ile Ser Met Val Ala Leu Ser Pro Leu Gly Ala Leu Val Ala Cys
370 375 380
Tyr Lys Gly Val Ser Cys Ser Ile Gly Ser Asn Arg Val Gly Ile Ile
385 390 395 400
Lys Gln Leu Asn Lys Gly Cys Ser Tyr Ile Thr Asn Gln Asp Ala Asp
405 410 415
Thr Val Thr Ile Asp Asn Thr Val Tyr Gln Leu Ser Lys Val Glu Gly
420 425 430
Glu Gln His Val Ile Lys Gly Arg Pro Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro
435 440 445
Val Lys Phe Pro Glu Asp Gln Phe Asn Val Ala Leu Asp Gln Val Phe
450 455 460
Glu Ser Ile Glu Asn Ser Gln Ala Leu Val Asp Gln Ser Asn Arg Ile

465		470		475		480
Leu	Ser	Ser	Ala	Glu	Lys	Gly
				Asn	Thr	Gly
		485		490		