



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0052941
(43) 공개일자 2022년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/569 (2017.01) C12N 5/0783 (2010.01)
G01N 33/554 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/56977 (2013.01)
C12N 5/0636 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7006937
(22) 출원일자(국제) 2020년07월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년02월28일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/057176
(87) 국제공개번호 WO 2021/019476
국제공개일자 2021년02월04일
(30) 우선권주장
62/880,492 2019년07월30일 미국(US)
63/029,103 2020년05월22일 미국(US)

(71) 출원인
유니버시티 헬스 네트워크
캐나다 온타리오 엠5취 2썸4 토론토 엘리자베스
스트리트 190 알. 프레이저 엘리엇 빌딩-룸 1
에스-417
(72) 발명자
히라노, 나오토
캐나다 온타리오 엠5취 1엘7 토론토 유닛 150 콜
리지 스트리트 101
나카츠가와, 무네히데
캐나다 온타리오 엠5취 1엘7 토론토 유닛 150 콜
리지 스트리트 101
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인충현

전체 청구항 수 : 총 100 항

(54) 발명의 명칭 T 세포 수용체 동정 방법

(57) 요약

본 발명은 MHC 클래스 II-특이적 T 세포 수용체 ("TCR")를 식별하는 방법에 관한 것이다. 특정 측면들에서, 이 방법은 T 세포를 (i) 자연 발생 MHC 클래스 II 분자 보다 높은 CD4에 대한 친화도를 갖는 MHC 클래스 II 분자 및 (ii) 펩티드, 예를 들어, 에피토프를 포함하는 복합체와 접촉시키는 단계를 포함한다. 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 야생형 베타 사슬 서열에 비해 하나 이상의 돌연변이를 갖는 베타 사슬을 포함한다.

(52) CPC특허분류

G01N 33/554 (2013.01)

G01N 2333/7051 (2013.01)

G01N 2333/70539 (2013.01)

(72) 발명자

야마시타, 유키

캐나다 온타리오 엠5취 1엘7 토론토 유닛 150 콜리
지 스트리트 101

수가타, 켄지

캐나다 온타리오 엠5취 1엘7 토론토 유닛 150 콜리
지 스트리트 101

라만, 무함메드 아시크

캐나다 온타리오 엠5취 1엘7 토론토 유닛 150 콜리
지 스트리트 101

명세서

청구범위

청구항 1

MHC 클래스 II-특이적 T 세포 수용체 (TCR)의 식별 방법으로서, 이 방법은 T 세포를 MHC 클래스 II 분자 및 펩티드를 포함하는 복합체와 접촉시키는 단계를 포함하고;

이때 T 세포는 CD4 및 하나 이상의 TCR을 발현하며;

이때 MHC 클래스 II 분자는 알파 사슬 및 베타 사슬을 포함하고, MHC 클래스 II 분자는 자연 발생 MHC 클래스 II 분자가 CD4에 대해 갖는 것 보다 CD4에 대해 더 높은 친화도를 가지며; 그리고

이때 MHC 클래스 II-특이적 TCR은 MHC 클래스 II 분자 및 펩티드를 포함하는 복합체에 특이적으로 결합하는, 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 MHC 클래스 II 분자의 야생형 베타 사슬에 비해 하나 이상의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬은 MHC 클래스 II 분자의 야생형 알파 사슬에 비해 하나 이상의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 4

청구항 2 또는 3에 있어서, 하나 이상의 돌연변이는 치환 돌연변이를 포함하는, 방법.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자는 HLA-DP, HLA-DQ, 또는 HLA-DR 대립유전자, 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, (i) HLA 클래스 II 분자의 베타 사슬은 HLA-DP 대립유전자이거나, (ii) HLA 클래스 II 분자의 알파 사슬은 HLA-DP 대립유전자이거나, 또는 (iii) (i) 및 (ii) 모두인, 방법.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, HLA 클래스 II 분자의 베타 사슬은 DP1, DP2, DP3, DP4, DP5, DP6, DP8, 또는 DP9 대립유전자인, 방법.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 DPB1*01, DPB1*02, DPB1*03, DPB1*04, DPB1*05, DPB1*06, DPB1*08, DPB1*09, DPB1*10, DPB1*100, DPB1*101, DPB1*102, DPB1*103, DPB1*104, DPB1*105, DPB1*106, DPB1*107, DPB1*108, DPB1*109, DPB1*110, DPB1*111, DPB1*112, DPB1*113, DPB1*114, DPB1*115, DPB1*116, DPB1*117, DPB1*118, DPB1*119, DPB1*11, DPB1*120, DPB1*121, DPB1*122, DPB1*123, DPB1*124, DPB1*125, DPB1*126, DPB1*127, DPB1*128, DPB1*129, DPB1*130, DPB1*131, DPB1*132, DPB1*133, DPB1*134, DPB1*135, DPB1*136, DPB1*137, DPB1*138, DPB1*139, DPB1*13, DPB1*140, DPB1*141, DPB1*142, DPB1*143, DPB1*144, DPB1*145, DPB1*146, DPB1*147, DPB1*148, DPB1*149, DPB1*14, DPB1*150, DPB1*151, DPB1*152, DPB1*153, DPB1*154, DPB1*155, DPB1*156, DPB1*157, DPB1*158, DPB1*159, DPB1*15, DPB1*160, DPB1*161, DPB1*162, DPB1*163, DPB1*164, DPB1*165, DPB1*166, DPB1*167, DPB1*168, DPB1*169, DPB1*16, DPB1*170, DPB1*171, DPB1*172, DPB1*173, DPB1*174, DPB1*175, DPB1*176, DPB1*177, DPB1*178, DPB1*179, DPB1*17, DPB1*180, DPB1*181, DPB1*182, DPB1*183, DPB1*184, DPB1*185, DPB1*186, DPB1*187,

DPB1*188,	DPB1*189,	DPB1*18,	DPB1*190,	DPB1*191,	DPB1*192,	DPB1*193,	DPB1*194,	DPB1*195,	DPB1*196,
DPB1*197,	DPB1*198,	DPB1*199,	DPB1*19,	DPB1*200,	DPB1*201,	DPB1*202,	DPB1*203,	DPB1*204,	DPB1*205,
DPB1*206,	DPB1*207,	DPB1*208,	DPB1*209,	DPB1*20,	DPB1*210,	DPB1*211,	DPB1*212,	DPB1*213,	DPB1*214,
DPB1*215,	DPB1*216,	DPB1*217,	DPB1*218,	DPB1*219,	DPB1*21,	DPB1*220,	DPB1*221,	DPB1*222,	DPB1*223,
DPB1*224,	DPB1*225,	DPB1*226,	DPB1*227,	DPB1*228,	DPB1*229,	DPB1*22,	DPB1*230,	DPB1*231,	DPB1*232,
DPB1*233,	DPB1*234,	DPB1*235,	DPB1*236,	DPB1*237,	DPB1*238,	DPB1*239,	DPB1*23,	DPB1*240,	DPB1*241,
DPB1*242,	DPB1*243,	DPB1*244,	DPB1*245,	DPB1*246,	DPB1*247,	DPB1*248,	DPB1*249,	DPB1*24,	DPB1*250,
DPB1*251,	DPB1*252,	DPB1*253,	DPB1*254,	DPB1*255,	DPB1*256,	DPB1*257,	DPB1*258,	DPB1*259,	DPB1*25,
DPB1*260,	DPB1*261,	DPB1*262,	DPB1*263,	DPB1*264,	DPB1*265,	DPB1*266,	DPB1*267,	DPB1*268,	DPB1*269,
DPB1*26,	DPB1*270,	DPB1*271,	DPB1*272,	DPB1*273,	DPB1*274,	DPB1*275,	DPB1*276,	DPB1*277,	DPB1*278,
DPB1*279,	DPB1*27,	DPB1*280,	DPB1*281,	DPB1*282,	DPB1*283,	DPB1*284,	DPB1*285,	DPB1*286,	DPB1*287,
DPB1*288,	DPB1*289,	DPB1*28,	DPB1*290,	DPB1*291,	DPB1*292,	DPB1*293,	DPB1*294,	DPB1*295,	DPB1*296,
DPB1*297,	DPB1*298,	DPB1*299,	DPB1*29,	DPB1*300,	DPB1*301,	DPB1*302,	DPB1*303,	DPB1*304,	DPB1*305,
DPB1*306,	DPB1*307,	DPB1*308,	DPB1*309,	DPB1*30,	DPB1*310,	DPB1*311,	DPB1*312,	DPB1*313,	DPB1*314,
DPB1*315,	DPB1*316,	DPB1*317,	DPB1*318,	DPB1*319,	DPB1*31,	DPB1*320,	DPB1*321,	DPB1*322,	DPB1*323,
DPB1*324,	DPB1*325,	DPB1*326,	DPB1*327,	DPB1*328,	DPB1*329,	DPB1*32,	DPB1*330,	DPB1*331,	DPB1*332,
DPB1*333,	DPB1*334,	DPB1*335,	DPB1*336,	DPB1*337,	DPB1*338,	DPB1*339,	DPB1*33,	DPB1*340,	DPB1*341,
DPB1*342,	DPB1*343,	DPB1*344,	DPB1*345,	DPB1*346,	DPB1*347,	DPB1*348,	DPB1*349,	DPB1*34,	DPB1*350,
DPB1*351,	DPB1*352,	DPB1*353,	DPB1*354,	DPB1*355,	DPB1*356,	DPB1*357,	DPB1*358,	DPB1*359,	DPB1*35,
DPB1*360,	DPB1*361,	DPB1*362,	DPB1*363,	DPB1*364,	DPB1*365,	DPB1*366,	DPB1*367,	DPB1*368,	DPB1*369,
DPB1*36,	DPB1*370,	DPB1*371,	DPB1*372,	DPB1*373,	DPB1*374,	DPB1*375,	DPB1*376,	DPB1*377,	DPB1*378,
DPB1*379,	DPB1*37,	DPB1*380,	DPB1*381,	DPB1*382,	DPB1*383,	DPB1*384,	DPB1*385,	DPB1*386,	DPB1*387,
DPB1*388,	DPB1*389,	DPB1*38,	DPB1*390,	DPB1*391,	DPB1*392,	DPB1*393,	DPB1*394,	DPB1*395,	DPB1*396,
DPB1*397,	DPB1*398,	DPB1*399,	DPB1*39,	DPB1*400,	DPB1*401,	DPB1*402,	DPB1*403,	DPB1*404,	DPB1*405,
DPB1*406,	DPB1*407,	DPB1*408,	DPB1*409,	DPB1*40,	DPB1*410,	DPB1*411,	DPB1*412,	DPB1*413,	DPB1*414,
DPB1*415,	DPB1*416,	DPB1*417,	DPB1*418,	DPB1*419,	DPB1*41,	DPB1*420,	DPB1*421,	DPB1*422,	DPB1*423,
DPB1*424,	DPB1*425,	DPB1*426,	DPB1*427,	DPB1*428,	DPB1*429,	DPB1*430,	DPB1*431,	DPB1*432,	DPB1*433,
DPB1*434,	DPB1*435,	DPB1*436,	DPB1*437,	DPB1*438,	DPB1*439,	DPB1*440,	DPB1*441,	DPB1*442,	DPB1*443,
DPB1*444,	DPB1*445,	DPB1*446,	DPB1*447,	DPB1*448,	DPB1*449,	DPB1*44,	DPB1*450,	DPB1*451,	DPB1*452,
DPB1*453,	DPB1*454,	DPB1*455,	DPB1*456,	DPB1*457,	DPB1*458,	DPB1*459,	DPB1*45,	DPB1*460,	DPB1*461,
DPB1*462,	DPB1*463,	DPB1*464,	DPB1*465,	DPB1*466,	DPB1*467,	DPB1*468,	DPB1*469,	DPB1*46,	DPB1*470,
DPB1*471,	DPB1*472,	DPB1*473,	DPB1*474,	DPB1*475,	DPB1*476,	DPB1*477,	DPB1*478,	DPB1*479,	DPB1*47,
DPB1*480,	DPB1*481,	DPB1*482,	DPB1*483,	DPB1*484,	DPB1*485,	DPB1*486,	DPB1*487,	DPB1*488,	DPB1*489,
DPB1*48,	DPB1*490,	DPB1							

DPB1*653, DPB1*654, DPB1*655, DPB1*656, DPB1*657, DPB1*658, DPB1*659, DPB1*65, DPB1*660, DPB1*661, DPB1*662, DPB1*663, DPB1*664, DPB1*665, DPB1*666, DPB1*667, DPB1*668, DPB1*669, DPB1*66, DPB1*670, DPB1*671, DPB1*672, DPB1*673, DPB1*674, DPB1*675, DPB1*676, DPB1*677, DPB1*678, DPB1*679, DPB1*67, DPB1*680, DPB1*681, DPB1*682, DPB1*683, DPB1*684, DPB1*685, DPB1*686, DPB1*687, DPB1*688, DPB1*689, DPB1*68, DPB1*690, DPB1*691, DPB1*692, DPB1*693, DPB1*694, DPB1*695, DPB1*696, DPB1*697, DPB1*698, DPB1*699, DPB1*69, DPB1*700, DPB1*701, DPB1*702, DPB1*703, DPB1*704, DPB1*705, DPB1*706, DPB1*707, DPB1*708, DPB1*709, DPB1*70, DPB1*710, DPB1*711, DPB1*712, DPB1*713, DPB1*714, DPB1*715, DPB1*716, DPB1*717, DPB1*718, DPB1*719, DPB1*71, DPB1*720, DPB1*721, DPB1*722, DPB1*723, DPB1*724, DPB1*725, DPB1*726, DPB1*727, DPB1*728, DPB1*729, DPB1*72, DPB1*730, DPB1*731, DPB1*732, DPB1*733, DPB1*734, DPB1*735, DPB1*736, DPB1*737, DPB1*738, DPB1*739, DPB1*73, DPB1*740, DPB1*741, DPB1*742, DPB1*743, DPB1*744, DPB1*745, DPB1*746, DPB1*747, DPB1*748, DPB1*749, DPB1*74, DPB1*750, DPB1*751, DPB1*752, DPB1*753, DPB1*754, DPB1*755, DPB1*756, DPB1*757, DPB1*758, DPB1*759, DPB1*75, DPB1*760, DPB1*761, DPB1*762, DPB1*763, DPB1*764, DPB1*765, DPB1*766, DPB1*767, DPB1*768, DPB1*769, DPB1*76, DPB1*770, DPB1*771, DPB1*772, DPB1*773, DPB1*774, DPB1*775, DPB1*776, DPB1*777, DPB1*778, DPB1*779, DPB1*77, DPB1*780, DPB1*781, DPB1*782, DPB1*783, DPB1*784, DPB1*785, DPB1*786, DPB1*787, DPB1*788, DPB1*789, DPB1*78, DPB1*790, DPB1*791, DPB1*792, DPB1*794, DPB1*795, DPB1*796, DPB1*797, DPB1*798, DPB1*799, DPB1*79, DPB1*800, DPB1*801, DPB1*802, DPB1*803, DPB1*804, DPB1*805, DPB1*806, DPB1*807, DPB1*808, DPB1*809, DPB1*80, DPB1*810, DPB1*811, DPB1*812, DPB1*813, DPB1*814, DPB1*815, DPB1*816, DPB1*817, DPB1*818, DPB1*819, DPB1*81, DPB1*820, DPB1*821, DPB1*822, DPB1*823, DPB1*824, DPB1*825, DPB1*826, DPB1*827, DPB1*828, DPB1*829, DPB1*82, DPB1*830, DPB1*831, DPB1*832, DPB1*833, DPB1*834, DPB1*835, DPB1*836, DPB1*837, DPB1*838, DPB1*839, DPB1*83, DPB1*840, DPB1*841, DPB1*842, DPB1*843, DPB1*844, DPB1*845, DPB1*846, DPB1*847, DPB1*848, DPB1*849, DPB1*84, DPB1*850, DPB1*851, DPB1*852, DPB1*853, DPB1*854, DPB1*855, DPB1*856, DPB1*857, DPB1*858, DPB1*859, DPB1*85, DPB1*860, DPB1*861, DPB1*862, DPB1*863, DPB1*864, DPB1*865, DPB1*866, DPB1*867, DPB1*868, DPB1*869, DPB1*86, DPB1*870, DPB1*871, DPB1*872, DPB1*873, DPB1*874, DPB1*875, DPB1*876, DPB1*877, DPB1*878, DPB1*879, DPB1*87, DPB1*880, DPB1*881, DPB1*882, DPB1*883, DPB1*884, DPB1*885, DPB1*886, DPB1*887, DPB1*888, DPB1*889, DPB1*88, DPB1*890, DPB1*891, DPB1*892, DPB1*893, DPB1*894, DPB1*895, DPB1*896, DPB1*897, DPB1*898, DPB1*899, DPB1*89, DPB1*900, DPB1*901, DPB1*902, DPB1*903, DPB1*904, DPB1*905, DPB1*906, DPB1*907, DPB1*908, DPB1*909, DPB1*90, DPB1*910, DPB1*911, DPB1*912, DPB1*913, DPB1*914, DPB1*915, DPB1*916, DPB1*917, DPB1*918, DPB1*919, DPB1*91, DPB1*920, DPB1*921, DPB1*922, DPB1*923, DPB1*924, DPB1*925, DPB1*926, DPB1*927, DPB1*928, DPB1*929, DPB1*92, DPB1*930, DPB1*931, DPB1*932, DPB1*933, DPB1*934, DPB1*935, DPB1*936, DPB1*937, DPB1*938, DPB1*939, DPB1*93, DPB1*940, DPB1*941, DPB1*942, DPB1*943, DPB1*944, DPB1*945, DPB1*946, DPB1*947, DPB1*948, DPB1*949, DPB1*94, DPB1*950, DPB1*951, DPB1*952, DPB1*953, DPB1*954, DPB1*955, DPB1*956, DPB1*957, DPB1*958, DPB1*959, DPB1*95, DPB1*960, DPB1*961, DPB1*962, DPB1*963, DPB1*964, DPB1*965, DPB1*96, DPB1*97, DPB1*98, 및 DPB1*99 대립유전자로 구성된 군으로부터 선택된 HLA 대립유전자를 포함하는, 방법.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬은 HLA-DPA1*01, HLA-DPA1*02, HLA-DPA1*03 또는 HLA-DPA1*04 대립유전자를 포함하는, 방법.

청구항 10

청구항 6 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 11

청구항 6 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 12

MHC 클래스 II-특이적 T 세포 수용체 (TCR)의 식별 방법으로서, 이 방법은 T 세포를 MHC 클래스 II 분자 및 펩티드를 포함하는 복합체와 접촉시키는 단계를 포함하고;

이때 T 세포는 CD4 및 하나 이상의 TCR을 발현하며;

여기서 MHC 클래스 II 분자는 알파 사슬 및 베타 사슬을 포함하고, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을, 또는 (iii) (i) 및 (ii) 둘 모두를 포함하고; 그리고

이때 MHC 클래스 II-특이적 TCR은 MHC 클래스 II 분자 및 펩티드를 포함하는 복합체에 특이적으로 결합하는, 방법.

청구항 13

청구항 12에 있어서, MHC 클래스 II 분자는 자연 발생 MHC 클래스 II 분자가 CD4에 대해 갖는 것보다 CD4에 대해 더 높은 친화도를 갖는, 방법.

청구항 14

청구항 10 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는, 방법.

청구항 15

청구항 10 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 16

청구항 10 내지 15 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판인, 방법.

청구항 17

청구항 10 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는, 방법.

청구항 18

청구항 10 내지 17 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택되는, 방법.

청구항 19

청구항 10 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌인, 방법.

청구항 20

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, (i) HLA 클래스 II 분자의 베타 사슬은 HLA-DQ 대립유전자이거나, (ii) HLA 클래스 II 분자의 알파 사슬은 HLA-DQ 대립유전자이거나, 또는 (iii) (i) 및 (ii) 모두인, 방법.

청구항 21

청구항 20에 있어서, HLA 클래스 II 분자의 베타 사슬은 DQ2, DQ3, DQ4, DQ5, 또는 DQ6 대립유전자를 포함하는, 방법.

청구항 22

청구항 20 또는 21에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 HLA-DQB1*02, HLA-DQB1*03, HLA-DQB1*04,

HLA-DQB1*05, 또는 HLA-DQB1*06 대립유전자를 포함하는, 방법.

청구항 23

청구항 20 내지 22 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬은 HLA-DQA1*01, HLA-DQA1*02, HLA-DQA1*03, HLA-DQA1*04, HLA-DQA1*05, 또는 HLA-DQA1*06 대립유전자를 포함하는, 방법.

청구항 24

청구항 20 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 다음을 포함하는, 방법:

- (a) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산;
- (b) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; 그리고
- (c) 다음 중 적어도 3개:
 - (i) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산,
 - (ii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산,
 - (iii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, 그리고
 - (iv) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산.

청구항 25

청구항 20 내지 24 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 다음을 포함하는, 방법:

- (a) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산;
- (b) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산;
- (c) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산;
- (d) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산;
- (e) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산; 그리고
- (f) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산.

청구항 26

청구항 24 또는 25에 있어서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는, 방법.

청구항 27

청구항 24 내지 26 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 28

청구항 24 내지 27 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판인, 방법.

청구항 29

청구항 24 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는, 방법.

청구항 30

청구항 24 내지 29 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이

외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택되는, 방법.

청구항 31

청구항 24 내지 30 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌인, 방법.

청구항 32

청구항 20 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 33

청구항 24 내지 32 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택되는, 방법.

청구항 34

청구항 24 내지 33 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 글루타민인, 방법.

청구항 35

청구항 20 내지 33 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 36

청구항 24 내지 35 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택되는, 방법.

청구항 37

청구항 24 내지 36 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 발린인, 방법.

청구항 38

청구항 20 내지 37 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 39

청구항 24 내지 38 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌, 히스티딘 및 리신으로부터 선택되는, 방법.

청구항 40

청구항 24 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 히스티딘인, 방법.

청구항 41

청구항 20 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 42

청구항 24 내지 41 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 및 글루타민으로부터 선택되는, 방법.

청구항 43

청구항 24 내지 42 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 글루타민인, 방법.

청구항 44

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, (i) HLA 클래스 II 분자의 베타 사슬은 HLA-DR 대립유전자이거나, (ii) HLA 클래스 II 분자의 알파 사슬은 HLA-DR 대립유전자이거나, 또는 (iii) (i) 및 (ii) 모두인, 방법.

청구항 45

청구항 44에 있어서, HLA 클래스 II 분자의 베타 사슬은 DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, DR7, DR8, DR9, DR10, DR11, DR12, DR13, DR14, DR15, 또는 DR16 대립유전자를 포함하는, 방법.

청구항 46

청구항 44 또는 45에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 DRB1*01, DRB1*03, DRB1*04, DRB1*07, DRB1*08, DRB1*09, DRB1*10, DRB1*11, DRB1*12, DRB1*13, DRB1*14, DRB1*15, 및 DRB1*16으로 구성된 군으로부터 선택된 HLA 대립유전자를 포함하는, 방법.

청구항 47

청구항 44 내지 46 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬은 HLA-DRA1*01 대립유전자를 포함하는, 방법.

청구항 48

청구항 44 내지 47 중 어느 한 항에 있어서, 베타 사슬은 다음을 포함하는, 방법:

- (a) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산;
- (b) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; 그리고
- (c) 다음 중 적어도 2개:
 - (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산,
 - (ii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산,
 - (iii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산,
 - (iv) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산,
 - (v) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및
 - (vi) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

청구항 49

청구항 48에 있어서, 베타 사슬은 다음을 포함하는, 방법:

- (c) 다음 중 적어도 3개:
 - (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산,
 - (ii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산,
 - (iii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산,
 - (iv) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산,
 - (v) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및
 - (vi) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

청구항 50

청구항 48 또는 49에 있어서, 베타 사슬은 다음을 포함하는, 방법:

(c) 다음 중 적어도 4개:

- (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산,
- (ii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산,
- (iii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산,
- (iv) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산,
- (v) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및
- (vi) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

청구항 51

청구항 44 내지 50 중 어느 한 항에 있어서, 베타 사슬은 다음을 포함하는, 방법:

- (a) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산,
- (b) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산,
- (c) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, 그리고
- (d) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산.

청구항 52

청구항 44 내지 51 중 어느 한 항에 있어서, 베타 사슬은 다음을 포함하는, 방법:

- (a) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산,
- (b) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산,
- (c) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산,
- (d) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산,
- (e) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산,
- (f) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산,
- (g) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및
- (h) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

청구항 53

청구항 48 내지 52 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는, 방법.

청구항 54

청구항 48 내지 53 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 55

청구항 48 내지 54 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판인, 방법.

청구항 56

청구항 48 내지 55 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는, 방법.

청구항 57

청구항 48 내지 56 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택되는, 방법.

청구항 58

청구항 48 내지 57 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌인, 방법.

청구항 59

청구항 44 내지 58 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 60

청구항 48 내지 59 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌, 히스티딘 및 리신으로부터 선택되는, 방법.

청구항 61

청구항 48 내지 60 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 히스티딘인, 방법.

청구항 62

청구항 44 내지 61 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 63

청구항 48 내지 62 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택되는, 방법.

청구항 64

청구항 48 내지 63 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 트레오닌인, 방법.

청구항 65

청구항 44 내지 64 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 66

청구항 48 내지 65 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 세린, 아스파라긴, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택되는, 방법.

청구항 67

청구항 48 내지 66 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 글루타민인, 방법.

청구항 68

청구항 44 내지 67 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 69

청구항 48 내지 68 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택되는, 방법.

청구항 70

청구항 48 내지 69 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 이소류신인, 방법.

청구항 71

청구항 44 내지 70 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 72

청구항 48 내지 71 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택되는, 방법.

청구항 73

청구항 48 내지 72 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 메티오닌인, 방법.

청구항 74

청구항 44 내지 73 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 75

청구항 48 내지 74 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 세린, 아스파라긴, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택되는, 방법.

청구항 76

청구항 48 내지 75 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 트레오닌인, 방법.

청구항 77

청구항 44 내지 76 중 어느 한 항에 있어서, 베타 사슬은 다음을 포함하는, 방법:

- (a) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판,
- (b) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌,
- (c) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘, 및
- (d) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 이소류신.

청구항 78

청구항 1 내지 11 및 13 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, 자연 발생 MHC 클래스 II 분자는 다음을 포함하는, 방법:

- (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112 또는 서열 번호: 11 또는 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신,
- (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141 또는 서열 번호: 11 또는 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린,
- (c) (a) 및 (b) 모두.

청구항 79

청구항 1 내지 11 및 13 내지 78 중 어느 한 항에 있어서, 자연 발생 MHC 클래스 II 분자는 다음을 포함하는, 방법:

- (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112 또는 서열 번호: 11 또는 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신,
- (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141 또는 서열 번호: 11 또는 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린,
- (c) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴;
- (d) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신;
- (e) 서열 번호: 11 또는 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린; 및
- (f) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린,
- (g) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신,
- (h) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신,
- (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌,
- (j) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌,
- (k) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린, 또는
- (l) (a) 내지 (k)의 임의의 조합.

청구항 80

청구항 1 내지 79 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자는 이량체인, 방법.

청구항 81

청구항 1 내지 80 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자는 삼량체인, 방법.

청구항 82

청구항 1 내지 81 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자는 사량체인, 방법.

청구항 83

청구항 1 내지 82 중 어느 한 항에 있어서, 펩티드는 단백질의 단편을 포함하는, 방법.

청구항 84

청구항 83에 있어서, 단백질은 질병 세포에 의해 발현되는, 방법.

청구항 85

청구항 83 또는 84에 있어서, 단백질은 종양 세포에 의해 발현되는, 방법.

청구항 86

청구항 1 내지 85 중 어느 한 항에 있어서, 펩티드는 적어도 약 10개 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 87

청구항 86에 있어서, 펩티드는 약 10 내지 약 100 개 아미노산, 약 10 내지 약 90 개 아미노산, 약 10 내지 약 80 개 아미노산, 약 10 내지 약 70 개 아미노산, 약 10 내지 약 60 개 아미노산, 약 10 내지 약 50 개 아미노산, 약 10 내지 약 40 개 아미노산, 약 10 내지 약 30 개 아미노산, 약 10 내지 약 25 개 아미노산, 약 10 내지 약 20 개 아미노산, 약 10 내지 약 15 개 아미노산, 약 15 내지 약 100 개 아미노산, 20 내지 약 100 개 아미노산, 25 내지 약 100 개 아미노산, 30 내지 약 100 개 아미노산, 35 내지 약 100 개 아미노산, 40 내지 약 100 개 아미노산, 50 내지 약 100 개 아미노산, 60 내지 약 100 개 아미노산, 70 내지 약 100 개 아미노산, 80 내지 약 100 개 아미노산, 또는 90 내지 약 100 개 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 88

청구항 86 또는 87에 있어서, 펩티드는 약 10 개 아미노산, 약 11 개 아미노산, 약 12 개 아미노산, 약 13 개 아미노산, 약 14 개 아미노산, 약 15 개 아미노산, 약 16 개 아미노산, 약 17 개 아미노산, 약 18 개 아미노산, 약 19 개 아미노산, 약 20 개 아미노산, 약 25 개 아미노산, 약 30 개 아미노산, 약 35 개 아미노산, 약 40 개 아미노산, 약 45 개 아미노산, 약 50 개 아미노산, 약 55 개 아미노산, 약 60 개 아미노산, 약 65 개 아미노산, 약 70 개 아미노산, 약 75 개 아미노산, 약 80 개 아미노산, 약 85 개 아미노산, 약 90 개 아미노산, 약 95 개 아미노산, 또는 약 100 개 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 89

청구항 1 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자는 항원 제시 세포의 표면에서 발현되는, 방법.

청구항 90

청구항 1 내지 89 중 어느 한 항에 있어서, T 세포는 인간 대상체로부터 획득되는, 방법.

청구항 91

청구항 1 내지 90 중 어느 한 항에 있어서, T 세포는 종양 침윤 림프구 (TIL)인, 방법.

청구항 92

청구항 1 내지 91 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자는 자연 발생 MHC 클래스 II 분자의 CD4에 대한 결합 친화도 보다 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7 배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 25배, 적어도 약 30배, 적어도 약 35배, 적어도 약 40배, 적어도 약 45배, 적어도 약 50배, 적어도 약 60배, 적어도 약 70배, 적어도 약 80배, 적어도 약 90배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 300배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배, 또는 적어도 약 100배 높은 CD4에 대한 친화도를 가지는, 방법.

청구항 93

청구항 1 내지 92 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자에 의해 결합되는 T 세포를 선택하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 94

청구항 1 내지 93 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자에 결합되는 TCR을 단리하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 95

청구항 94에 있어서, TCR을 시퀀싱하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 96

청구항 94 또는 95에 있어서, TCR을 클로닝하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 97

청구항 94 내지 96 중 어느 한 항에 있어서, 숙주 세포에서 TCR을 재조합적으로 발현하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 98

청구항 1 내지 97 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자는 약 100 μM 미만, 약 50 μM 미만, 약 20 μM 미만, 또는 약 10 μM 미만의 K_D 로 CD4에 결합하는, 방법.

청구항 99

청구항 1 내지 97 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자는 약 14 μM 이하의 K_D 로 CD4에 결합하는, 방법.

청구항 100

청구항 1 내지 97 중 어느 한 항에 있어서, MHC 클래스 II 분자는 약 8.9 μM 이하의 K_D 로 CD4에 결합하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 이 PCT 출원은 2019년 7월 30일에 출원된 미국 가출원 번호 62/880,492 및 2020년 5월 22일에 출원된 미국 가출원 번호 63/029,103의 우선권을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 여기에 참조로 포함된다.

[0003] EFS-Web을 통하여 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 설명

[0004] 전자적으로 제출되는 서열 목록 (파일명: 4285.009PC02_SL_ST25.txt, 크기:291,794 바이트; 및 생성일자: 2020년 7월 28일)의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 MHC 클래스 II-특이적 T 세포 수용체 ("TCR")를 식별하는 방법을 제공한다.

배경 기술

[0007] 발명의 배경

[0008] 면역요법은 암을 비롯한 다양한 질병과의 전쟁에서 중요한 도구로 부상했다. T 세포 요법은 면역요법 개발의 최전선에 있으며 항종양 T 세포의 입양 전달은 암 환자에서 임상 반응을 유도하는 것으로 나타났다. 많은 T 세포 요법이 돌연변이된 종양 항원을 표적으로 하지만, 대부분의 신생항원은 공유되지 않고 각 환자에게 고유하다.

[0009] 잠재적인 비돌연변이 항원은 돌연변이 항원보다 몇 배나 많다. 공유 항원에서 파생된 T 세포 에피토프의 규명은 더 많은 암 환자 코호트가 쉽게 이용할 수 있는 효과적이고 안전한 입양 T 세포 요법의 강력한 개발을 촉진할 수 있다. 그러나 순수하게 돌연변이되지 않은 항원의 수와 HLA 유전자의 높은 다형성은 돌연변이되지 않은 항원에 대한 항종양 T 세포 반응의 특이성에 대한 포괄적인 분석을 방해했을 수 있다.

발명의 내용

[0010] 발명의 요약

[0011] 본 발명의 특정 측면은 T 세포를 MHC 클래스 II 분자 및 펩티드를 포함하는 복합체와 접촉시키는 단계를 포함하는 MHC 클래스 II-특이적 T 세포 수용체 (TCR)을 식별하는 방법에 관한 것이며; 여기서 T 세포는 CD4 및 하나 이상의 TCR을 발현하고; MHC 클래스 II 분자는 알파 사슬 및 베타 사슬을 포함하고, MHC 클래스 II 분자는 자연 발생 MHC 클래스 II 분자가 CD4에 대해 갖는 것보다 CD4에 대해 더 높은 친화도를 갖고; MHC 클래스 II-특이적

TCR은 MHC 클래스 II 분자 및 펩티드를 포함하는 복합체에 특이적으로 결합한다.

[0012] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 MHC 클래스 II 분자의 야생형 베타 사슬에 비해 하나 이상의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬은 MHC 클래스 II 분자의 야생형 알파 사슬에 비해 하나 이상의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 하나 이상의 돌연변이는 치환 돌연변이를 포함한다.

[0013] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 HLA-DP, HLA-DQ, 또는 HLA-DR 대립유전자, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 측면에서, (i) HLA 클래스 II 분자의 베타 사슬은 HLA-DP 대립유전자이거나, (ii) HLA 클래스 II 분자의 알파 사슬은 HLA-DP 대립유전자이거나, 또는 (iii) (i) 및 (ii) 모두이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자의 베타 사슬은 DP1, DP2, DP3, DP4, DP5, DP6, DP8, 또는 DP9 대립유전자이다.

[0014] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 DPB1*01, DPB1*02, DPB1*03, DPB1*04, DPB1*05, DPB1*06, DPB1*08, DPB1*09, DPB1*10, DPB1*100, DPB1*101, DPB1*102, DPB1*103, DPB1*104, DPB1*105, DPB1*106, DPB1*107, DPB1*108, DPB1*109, DPB1*110, DPB1*111, DPB1*112, DPB1*113, DPB1*114, DPB1*115, DPB1*116, DPB1*117, DPB1*118, DPB1*119, DPB1*11, DPB1*120, DPB1*121, DPB1*122, DPB1*123, DPB1*124, DPB1*125, DPB1*126, DPB1*127, DPB1*128, DPB1*129, DPB1*130, DPB1*131, DPB1*132, DPB1*133, DPB1*134, DPB1*135, DPB1*136, DPB1*137, DPB1*138, DPB1*139, DPB1*13, DPB1*140, DPB1*141, DPB1*142, DPB1*143, DPB1*144, DPB1*145, DPB1*146, DPB1*147, DPB1*148, DPB1*149, DPB1*14, DPB1*150, DPB1*151, DPB1*152, DPB1*153, DPB1*154, DPB1*155, DPB1*156, DPB1*157, DPB1*158, DPB1*159, DPB1*15, DPB1*160, DPB1*161, DPB1*162, DPB1*163, DPB1*164, DPB1*165, DPB1*166, DPB1*167, DPB1*168, DPB1*169, DPB1*16, DPB1*170, DPB1*171, DPB1*172, DPB1*173, DPB1*174, DPB1*175, DPB1*176, DPB1*177, DPB1*178, DPB1*179, DPB1*17, DPB1*180, DPB1*181, DPB1*182, DPB1*183, DPB1*184, DPB1*185, DPB1*186, DPB1*187, DPB1*188, DPB1*189, DPB1*18, DPB1*190, DPB1*191, DPB1*192, DPB1*193, DPB1*194, DPB1*195, DPB1*196, DPB1*197, DPB1*198, DPB1*199, DPB1*19, DPB1*200, DPB1*201, DPB1*202, DPB1*203, DPB1*204, DPB1*205, DPB1*206, DPB1*207, DPB1*208, DPB1*209, DPB1*20, DPB1*210, DPB1*211, DPB1*212, DPB1*213, DPB1*214, DPB1*215, DPB1*216, DPB1*217, DPB1*218, DPB1*219, DPB1*21, DPB1*220, DPB1*221, DPB1*222, DPB1*223, DPB1*224, DPB1*225, DPB1*226, DPB1*227, DPB1*228, DPB1*229, DPB1*22, DPB1*230, DPB1*231, DPB1*232, DPB1*233, DPB1*234, DPB1*235, DPB1*236, DPB1*237, DPB1*238, DPB1*239, DPB1*23, DPB1*240, DPB1*241, DPB1*242, DPB1*243, DPB1*244, DPB1*245, DPB1*246, DPB1*247, DPB1*248, DPB1*249, DPB1*24, DPB1*250, DPB1*251, DPB1*252, DPB1*253, DPB1*254, DPB1*255, DPB1*256, DPB1*257, DPB1*258, DPB1*259, DPB1*25, DPB1*260, DPB1*261, DPB1*262, DPB1*263, DPB1*264, DPB1*265, DPB1*266, DPB1*267, DPB1*268, DPB1*269, DPB1*26, DPB1*270, DPB1*271, DPB1*272, DPB1*273, DPB1*274, DPB1*275, DPB1*276, DPB1*277, DPB1*278, DPB1*279, DPB1*27, DPB1*280, DPB1*281, DPB1*282, DPB1*283, DPB1*284, DPB1*285, DPB1*286, DPB1*287, DPB1*288, DPB1*289, DPB1*28, DPB1*290, DPB1*291, DPB1*292, DPB1*293, DPB1*294, DPB1*295, DPB1*296, DPB1*297, DPB1*298, DPB1*299, DPB1*29, DPB1*300, DPB1*301, DPB1*302, DPB1*303, DPB1*304, DPB1*305, DPB1*306, DPB1*307, DPB1*308, DPB1*309, DPB1*30, DPB1*310, DPB1*311, DPB1*312, DPB1*313, DPB1*314, DPB1*315, DPB1*316, DPB1*317, DPB1*318, DPB1*319, DPB1*31, DPB1*320, DPB1*321, DPB1*322, DPB1*323, DPB1*324, DPB1*325, DPB1*326, DPB1*327, DPB1*328, DPB1*329, DPB1*32, DPB1*330, DPB1*331, DPB1*332, DPB1*333, DPB1*334, DPB1*335, DPB1*336, DPB1*337, DPB1*338, DPB1*339, DPB1*33, DPB1*340, DPB1*341, DPB1*342, DPB1*343, DPB1*344, DPB1*345, DPB1*346, DPB1*347, DPB1*348, DPB1*349, DPB1*34, DPB1*350, DPB1*351, DPB1*352, DPB1*353, DPB1*354, DPB1*355, DPB1*356, DPB1*357, DPB1*358, DPB1*359, DPB1*35, DPB1*360, DPB1*361, DPB1*362, DPB1*363, DPB1*364, DPB1*365, DPB1*366, DPB1*367, DPB1*368, DPB1*369, DPB1*36, DPB1*370, DPB1*371, DPB1*372, DPB1*373, DPB1*374, DPB1*375, DPB1*376, DPB1*377, DPB1*378, DPB1*379, DPB1*37, DPB1*380, DPB1*381, DPB1*382, DPB1*383, DPB1*384, DPB1*385, DPB1*386, DPB1*387, DPB1*388, DPB1*389, DPB1*38, DPB1*390, DPB1*391, DPB1*392, DPB1*393, DPB1*394, DPB1*395, DPB1*396, DPB1*397, DPB1*398, DPB1*399, DPB1*39, DPB1*400, DPB1*401, DPB1*402, DPB1*403, DPB1*404, DPB1*405, DPB1*406, DPB1*407, DPB1*408, DPB1*409, DPB1*40, DPB1*410, DPB1*411, DPB1*412, DPB1*413, DPB1*414, DPB1*415, DPB1*416, DPB1*417, DPB1*418, DPB1*419, DPB1*41, DPB1*420, DPB1*421, DPB1*422, DPB1*423, DPB1*424, DPB1*425, DPB1*426, DPB1*427, DPB1*428, DPB1*429, DPB1*430, DPB1*431, DPB1*432, DPB1*433, DPB1*434, DPB1*435, DPB1*436, DPB1*437, DPB1*438, DPB1*439, DPB1*440, DPB1*441, DPB1*442, DPB1*443, DPB1*444, DPB1*445, DPB1*446, DPB1*447, DPB1*448, DPB1*449, DPB1*44, DPB1*450, DPB1*451, DPB1*452, DPB1*453, DPB1*454, DPB1*455, DPB1*456, DPB1*457, DPB1*458, DPB1*459, DPB1*45, DPB1*460, DPB1*461, DPB1*462, DPB1*463, DPB1*464,

DPB1*465,	DPB1*466,	DPB1*467,	DPB1*468,	DPB1*469,	DPB1*46,	DPB1*470,	DPB1*471,	DPB1*472,	DPB1*473,
DPB1*474,	DPB1*475,	DPB1*476,	DPB1*477,	DPB1*478,	DPB1*479,	DPB1*47,	DPB1*480,	DPB1*481,	DPB1*482,
DPB1*483,	DPB1*484,	DPB1*485,	DPB1*486,	DPB1*487,	DPB1*488,	DPB1*489,	DPB1*48,	DPB1*490,	DPB1*491,
DPB1*492,	DPB1*493,	DPB1*494,	DPB1*495,	DPB1*496,	DPB1*497,	DPB1*498,	DPB1*499,	DPB1*49,	DPB1*500,
DPB1*501,	DPB1*502,	DPB1*503,	DPB1*504,	DPB1*505,	DPB1*506,	DPB1*507,	DPB1*508,	DPB1*509,	DPB1*50,
DPB1*510,	DPB1*511,	DPB1*512,	DPB1*513,	DPB1*514,	DPB1*515,	DPB1*516,	DPB1*517,	DPB1*518,	DPB1*519,
DPB1*51,	DPB1*520,	DPB1*521,	DPB1*522,	DPB1*523,	DPB1*524,	DPB1*525,	DPB1*526,	DPB1*527,	DPB1*528,
DPB1*529,	DPB1*52,	DPB1*530,	DPB1*531,	DPB1*532,	DPB1*533,	DPB1*534,	DPB1*535,	DPB1*536,	DPB1*537,
DPB1*538,	DPB1*539,	DPB1*53,	DPB1*540,	DPB1*541,	DPB1*542,	DPB1*543,	DPB1*544,	DPB1*545,	DPB1*546,
DPB1*547,	DPB1*548,	DPB1*549,	DPB1*54,	DPB1*550,	DPB1*551,	DPB1*552,	DPB1*553,	DPB1*554,	DPB1*555,
DPB1*556,	DPB1*557,	DPB1*558,	DPB1*559,	DPB1*55,	DPB1*560,	DPB1*561,	DPB1*562,	DPB1*563,	DPB1*564,
DPB1*565,	DPB1*566,	DPB1*567,	DPB1*568,	DPB1*569,	DPB1*56,	DPB1*570,	DPB1*571,	DPB1*572,	DPB1*573,
DPB1*574,	DPB1*575,	DPB1*576,	DPB1*577,	DPB1*578,	DPB1*579,	DPB1*57,	DPB1*580,	DPB1*581,	DPB1*582,
DPB1*583,	DPB1*584,	DPB1*585,	DPB1*586,	DPB1*587,	DPB1*588,	DPB1*589,	DPB1*58,	DPB1*590,	DPB1*591,
DPB1*592,	DPB1*593,	DPB1*594,	DPB1*595,	DPB1*596,	DPB1*597,	DPB1*598,	DPB1*599,	DPB1*59,	DPB1*600,
DPB1*601,	DPB1*602,	DPB1*603,	DPB1*604,	DPB1*605,	DPB1*606,	DPB1*607,	DPB1*608,	DPB1*609,	DPB1*60,
DPB1*610,	DPB1*611,	DPB1*612,	DPB1*613,	DPB1*614,	DPB1*615,	DPB1*616,	DPB1*617,	DPB1*618,	DPB1*619,
DPB1*61,	DPB1*620,	DPB1*621,	DPB1*622,	DPB1*623,	DPB1*624,	DPB1*625,	DPB1*626,	DPB1*627,	DPB1*628,
DPB1*629,	DPB1*62,	DPB1*630,	DPB1*631,	DPB1*632,	DPB1*633,	DPB1*634,	DPB1*635,	DPB1*636,	DPB1*637,
DPB1*638,	DPB1*639,	DPB1*63,	DPB1*640,	DPB1*641,	DPB1*642,	DPB1*643,	DPB1*644,	DPB1*645,	DPB1*646,
DPB1*647,	DPB1*648,	DPB1*649,	DPB1*64,	DPB1*650,	DPB1*651,	DPB1*652,	DPB1*653,	DPB1*654,	DPB1*655,
DPB1*656,	DPB1*657,	DPB1*658,	DPB1*659,	DPB1*65,	DPB1*660,	DPB1*661,	DPB1*662,	DPB1*663,	DPB1*664,
DPB1*665,	DPB1*666,	DPB1*667,	DPB1*668,	DPB1*669,	DPB1*66,	DPB1*670,	DPB1*671,	DPB1*672,	DPB1*673,
DPB1*674,	DPB1*675,	DPB1*676,	DPB1*677,	DPB1*678,	DPB1*679,	DPB1*67,	DPB1*680,	DPB1*681,	DPB1*682,
DPB1*683,	DPB1*684,	DPB1*685,	DPB1*686,	DPB1*687,	DPB1*688,	DPB1*689,	DPB1*68,	DPB1*690,	DPB1*691,
DPB1*692,	DPB1*693,	DPB1*694,	DPB1*695,	DPB1*696,	DPB1*697,	DPB1*698,	DPB1*699,	DPB1*69,	DPB1*700,
DPB1*701,	DPB1*702,	DPB1*703,	DPB1*704,	DPB1*705,	DPB1*706,	DPB1*707,	DPB1*708,	DPB1*709,	DPB1*70,
DPB1*710,	DPB1*711,	DPB1*712,	DPB1*713,	DPB1*714,	DPB1*715,	DPB1*716,	DPB1*717,	DPB1*718,	DPB1*719,
DPB1*71,	DPB1*720,	DPB1*721,	DPB1*722,	DPB1*723,	DPB1*724,	DPB1*725,	DPB1*726,	DPB1*727,	DPB1*728,
DPB1*729,	DPB1*72,	DPB1*730,	DPB1*731,	DPB1*732,	DPB1*733,	DPB1*734,	DPB1*735,	DPB1*736,	DPB1*737,
DPB1*738,	DPB1*739,	DPB1*73,	DPB1*740,	DPB1*741,	DPB1*742,	DPB1*743,	DPB1*744,	DPB1*745,	DPB1*746,
DPB1*747,	DPB1*748,	DPB1*749,	DPB1*74,	DPB1*750,	DPB1*751,	DPB1*752,	DPB1*753,	DPB1*754,	DPB1*755,
DPB1*756,	DPB1*757,	DPB1*758,	DPB1*759,	DPB1*75,	DPB1*760,	DPB1*761,	DPB1*762,	DPB1*763,	DPB1*764,
DPB1*765,	DPB1*766,	DPB1*							

DPB1*92, DPB1*930, DPB1*931, DPB1*932, DPB1*933, DPB1*934, DPB1*935, DPB1*936, DPB1*937, DPB1*938, DPB1*939, DPB1*93, DPB1*940, DPB1*941, DPB1*942, DPB1*943, DPB1*944, DPB1*945, DPB1*946, DPB1*947, DPB1*948, DPB1*949, DPB1*94, DPB1*950, DPB1*951, DPB1*952, DPB1*953, DPB1*954, DPB1*955, DPB1*956, DPB1*957, DPB1*958, DPB1*959, DPB1*95, DPB1*960, DPB1*961, DPB1*962, DPB1*963, DPB1*964, DPB1*965, DPB1*96, DPB1*97, DPB1*98, 및 DPB1*99 대립유전자로 구성된 군으로부터 선택된 HLA 대립유전자를 포함한다.

[0015] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬은 HLA-DPA1*01, HLA-DPA1*02, HLA-DPA1*03 또는 HLA-DPA1*04 대립유전자를 포함한다.

[0016] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다.

[0017] 본 발명의 특정 측면은 T 세포를 MHC 클래스 II 분자 및 펩티드를 포함하는 복합체에 접촉시키는 단계를 포함하는 MHC 클래스 II-특이적 T 세포 수용체 (TCR)을 식별하는 방법에 관한 것이며; 여기서 T 세포는 CD4 및 하나 이상의 TCR을 발현하고; 여기서 MHC 클래스 II 분자는 알파 사슬 및 베타 사슬을 포함하고, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을, 또는 (iii) (i) 및 (ii) 둘 모두를 포함하고; MHC 클래스 II-특이적 TCR은 MHC 클래스 II 분자 및 펩티드를 포함하는 복합체에 특이적으로 결합한다.

[0018] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 자연 발생 MHC 클래스 II 분자가 CD4에 대해 갖는 것보다 CD4에 대해 더 높은 친화도를 갖는다.

[0019] 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0020] 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다.

[0021] 일부 측면에서, (i) HLA 클래스 II 분자의 베타 사슬은 HLA-DQ 대립유전자이거나, (ii) HLA 클래스 II 분자의 알파 사슬은 HLA-DQ 대립유전자이거나, 또는 (iii) (i) 및 (ii) 모두이다. 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자의 베타 사슬은 DQ2, DQ3, DQ4, DQ5, 또는 DQ6 대립유전자를 포함한다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 HLA-DQB1*02, HLA-DQB1*03, HLA-DQB1*04, HLA-DQB1*05, 또는 HLA-DQB1*06 대립유전자를 포함한다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬은 HLA-DQA1*01, HLA-DQA1*02, HLA-DQA1*03, HLA-DQA1*04, HLA-DQA1*05, 또는 HLA-DQA1*06 대립유전자를 포함한다.

[0022] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 (a) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산; (b) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; 및 (c) 다음 중 적어도 3개를 포함한다: (i) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, 및 (iv) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산.

[0023] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 (a) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산; (b) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; (c) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산; (d) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산; (e) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산; 및 (f) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산을 포함한다.

[0024] 일부 측면에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은

알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0025] 일부 측면에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다.

[0026] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 글루타민이다.

[0027] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 발린이다.

[0028] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌, 히스티딘 및 리신으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 히스티딘이다.

[0029] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 및 글루타민으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 글루타민이다.

[0030] 일부 측면에서, (i) HLA 클래스 II 분자의 베타 사슬은 HLA-DR 대립유전자이거나, (ii) HLA 클래스 II 분자의 알파 사슬은 HLA-DR 대립유전자이거나, 또는 (iii) (i) 및 (ii) 모두이다.

[0031] 일부 측면에서, HLA 클래스 II 분자의 베타 사슬은 DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, DR7, DR8, DR9, DR10, DR11, DR12, DR13, DR14, DR15, 또는 DR16 대립유전자를 포함한다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 DRB1*01, DRB1*03, DRB1*04, DRB1*07, DRB1*08, DRB1*09, DRB1*10, DRB1*11, DRB1*12, DRB1*13, DRB1*14, DRB1*15, 및 DRB1*16으로 구성된 군으로부터 선택된 HLA 대립유전자를 포함한다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬은 HLA-DRA1*01 대립유전자를 포함한다.

[0032] 일부 측면에서, 베타 사슬은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산; (b) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; 및 (c) 다음 중 적어도 2개: (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (iv) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, (v) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (vi) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

[0033] 일부 측면에서, 베타 사슬은 다음을 포함한다: (c) 다음 중 적어도 3개: (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (iv) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, (v) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (vi) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

[0034] 일부 측면에서, 베타 사슬은 다음을 포함한다: (c) 다음 중 적어도 4개: (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (iv) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, (v) 서열 번호: 19의

아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (vi) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

- [0035] 일부 측면에서, 베타 사슬은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산; (b) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; (c) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산; 및 (d) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산.
- [0036] 일부 측면에서, 베타 사슬은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (b) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, (c) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, (d) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (e) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (f) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, (g) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (h) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.
- [0037] 일부 측면에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이다.
- [0038] 일부 측면에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다.
- [0039] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌, 히스티딘 및 리신으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 히스티딘이다.
- [0040] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 트레오닌이다.
- [0041] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 세린, 아스파라긴, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 글루타민이다.
- [0042] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 이소류신이다.
- [0043] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 메티오닌이다.
- [0044] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 세린, 아스파라긴, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 서열 번호: 19

의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 트레오닌이다.

- [0045] 일부 측면에서, 베타 사슬은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판; (b) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌; (c) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘; 및 (d) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 이소류신.
- [0046] 일부 측면에서, 자연 발생 MHC 클래스 II 분자는 다음을 포함한다: (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112 또는 서열 번호: 11 또는 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신, (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141 또는 서열 번호: 11 또는 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린, 또는 (c) (a) 및 (b) 모두.
- [0047] 일부 측면에서, 자연 발생 MHC 클래스 II 분자는 다음을 포함한다: (a) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112 또는 서열 번호: 11 또는 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신, (b) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141 또는 서열 번호: 11 또는 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린, (c) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴; (d) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신; (e) 서열 번호: 11 또는 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린; 및 (f) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린, (g) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신, (h) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신, (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌, (j) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌, (k) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린, 또는 (l) (a) 내지 (k)의 임의의 조합.
- [0048] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 이량체이다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 삼량체이다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 사량체이다. 일부 측면에서, 펩티드는 단백질의 단편을 포함한다. 일부 측면에서, 단백질은 질병 세포에 의해 발현된다. 일부 측면에서, 단백질은 종양 세포에 의해 발현된다.
- [0049] 일부 측면에서, 펩티드는 적어도 약 10개의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, 펩티드는 약 10 내지 약 100 개 아미노산, 약 10 내지 약 90 개 아미노산, 약 10 내지 약 80 개 아미노산, 약 10 내지 약 70 개 아미노산, 약 10 내지 약 60 개 아미노산, 약 10 내지 약 50 개 아미노산, 약 10 내지 약 40 개 아미노산, 약 10 내지 약 30 개 아미노산, 약 10 내지 약 25 개 아미노산, 약 10 내지 약 20 개 아미노산, 약 10 내지 약 15 개 아미노산, 약 15 내지 약 100 개 아미노산, 20 내지 약 100 개 아미노산, 25 내지 약 100 개 아미노산, 30 내지 약 100 개 아미노산, 35 내지 약 100 개 아미노산, 40 내지 약 100 개 아미노산, 50 내지 약 100 개 아미노산, 60 내지 약 100 개 아미노산, 70 내지 약 100 개 아미노산, 80 내지 약 100 개 아미노산, 또는 90 내지 약 100 개 아미노산을 포함한다.
- [0050] 일부 측면에서, 펩티드는 약 10 개 아미노산, 약 11 개 아미노산, 약 12 개 아미노산, 약 13 개 아미노산, 약 14 개 아미노산, 약 15 개 아미노산, 약 16 개 아미노산, 약 17 개 아미노산, 약 18 개 아미노산, 약 19 개 아미노산, 약 20 개 아미노산, 약 25 개 아미노산, 약 30 개 아미노산, 약 35 개 아미노산, 약 40 개 아미노산, 약 45 개 아미노산, 약 50 개 아미노산, 약 55 개 아미노산, 약 60 개 아미노산, 약 65 개 아미노산, 약 70 개 아미노산, 약 75 개 아미노산, 약 80 개 아미노산, 약 85 개 아미노산, 약 90 개 아미노산, 약 95 개 아미노산, 또는 약 100 개 아미노산을 포함한다.
- [0051] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 항원 제시 세포의 표면에서 발현된다.
- [0052] 일부 측면에서, T 세포는 인간 대상체로부터 얻는다. 일부 측면에서, T 세포는 종양 침윤 림프구(TIL)이다.
- [0053] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 자연 발생 MHC 클래스 II 분자의 CD4에 대한 결합 친화도 보다 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 25배, 적어도 약 30배, 적어도 약 35배, 적어도 약 40배, 적어도 약 45배, 적어도 약 50배, 적어도 약 60배, 적어도 약 70배, 적어도 약 80배, 적어도 약 90배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 300배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배, 또는 적어도 약 100배 높은 CD4에 대한 친화도를 가진다.
- [0054] 일부 측면에서, 상기 방법은 MHC 클래스 II 분자에 의해 결합되는 T 세포를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 상기 방법은 MHC 클래스 II 분자에 결합되는 TCR을 단리하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 상기 방법은 TCR을 시퀀싱하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 상기 방법은 TCR을 클로닝하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 상기 방법은 숙주 세포에서 TCR을 재조합적으로 발현시키는 단계를 추

가로 포함한다.

[0055] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 약 100 μM 미만, 약 50 μM 미만, 약 20 μM 미만, 또는 약 10 μM 미만의 K_D 로 CD4에 결합한다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 약 14 μM 이하의 K_D 로 CD4에 결합한다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 약 8.9 μM 이하의 K_D 로 CD4에 결합한다.

도면의 간단한 설명

[0056] 도면의 간단한 설명

도 1A-1V는 친화도-성숙 DP4^{L112W/V141M} 분자가 향상된 CD4 결합 능력을 나타낸다는 것을 예시하는 데이터를 그래프로 나타낸다. 도 1A-1F는 블랭크, 야생형, 또는 L112W, V114M, V141M, 및 M158I 치환 (DP4^{L112W/V114M/V141M/M158I})을 보유한 돌연변이체 DPβ 사슬 (DPB1*04:01)로 형질도입된 야생형 DPα 사슬 (DPA1*01:03)을 안정하게 발현하는 HLA 클래스 II-null K562 세포를 항-클래스 II mAb 및 가용성 CD4 (sCD4)로 염색한 결과를 보여주는 히스토그램이다. 도 1G는 도 1A-1F에서와 유사하게 발현되고 sCD4로 염색된, 모든 가능한 DP4 복귀 돌연변이의 sCD4에 대한 결합 친화도 (MFI; y-축)를 요약한 막대 그래프이다. 도 1H는 DP4^{L112W/V141M}과 CD4 사이의 친화도를 정상 상태 분석으로 정량화하여 보여준다. 도 1I는 DP4/WT1 펩티드의 단계별 농도로 펄스된 야생형 DP4 또는 DP4^{L112W/V141M}-발현 aAPC에 의해 자극된, DP4/WT1 TCR, 클론 9-형질도입된 Jurkat 76 및 Jurkat 76/CD4 세포의 IL-2 EPISPOT 분석 결과를 보여준다. 도 1J-1W는 DP^{L112W/V141M} 대립유전자를 발현하는 K562 세포들의 (표시된 바와 같은) 항-클래스 II mAb 및 sCD4 염색을 나타내는 히스토그램이다. 열려있는 히스토그램은 아이소형 대조군 염색을 나타낸다. *스튜던트 t-검정시 P<0.05. 막대 및 오차 막대는 3중 실험에서 결과의 평균 ± SD를 나타낸다. 적어도 2회의 독립 실험이 수행되었다. 도 1X-1AA는 표시된 항-HLA 클래스 II 항체로 검출된 K562 세포 표면의 야생형 DP4 및 DP4^{L112W/V141M} 분자를 보여주는 히스토그램이다. 클래스 II 발현이 없는 대조군 세포의 염색은 단색 회색으로 표시된다. 도 1AB-1BH는 표시된 농도의 sCD4로 염색된 클래스 II 모 세포 또는 표시된 DP4를 발현하는 aAPC를 보여주는 히스토그램이다. 도 1BI는 표시된 농도에서 야생형 DP4 또는 DP4^{L112W/V141M}을 발현하는 aAPC를 정량하여 나타낸다. 오차 막대는 3중으로 수행된 실험의 평균 ± 표준 편차를 나타낸다. 도 1BJ는 농도 범위에 걸쳐 비오틴화된 야생형 DP4(리간드)와 sCD4(분석물)의 상호작용을 보여주는 생물층 간섭계 센소그램이다. 도 1BK는 농도 범위에 걸쳐 비오틴화된 DP4^{L112W/V141M}(리간드)와 sCD4(분석물)의 상호작용을 보여주는 생물층 간섭계 센소그램이다. 도 1BJ 및 1BI의 실험은 병렬로 수행되었다. 모든 데이터는 두 개의 독립적인 실험을 나타낸다.

도 2A-2D는 DP4^{L112W/V141M} 및 인간 CD4 복합체의 모델 구조의 리본 다이어그램이다. 도 2A-2B는 표시된 바와 같이 DPA1*01:03, DPB1*04:01, 및 CD4의 3원 복합 모델 구조의 두개 배향이다. DPB1*04:01-CD4 결합 인터페이스는 점선 사각형으로 둘러싸여 있다(도 2B). 도 2C-2D는 야생형 DP4 (도 2C) 및 DP4^{L112W/V141M} (도 2D)의 CD4 결합 인터페이스의 확대도를 제공한다. 상호작용하는 잔기의 측쇄는 볼-앤-스틱 표현으로 도시된다 (도 2C-2D).

도 3A-3P는 DP4^{L112W/V141M} 이량체가 인간 일차 CD4⁺ T 세포에서 발현된 동족 TCR을 염색한다는 것을 예시하는 데이터를 그래프로 나타낸다. 일차 T 세포들을 DP4/MAGE-A3₂₄₃₋₂₅₈ (R12C9; 도 3E-3H), DP4/ WT1₃₂₈₋₃₄₈ (클론 9; 도 3I-3L), 또는 DP4/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₇₀ (5B8; 도 3M-3P) TCR 중 하나로 형질도입하고 표시된 DP4^{L112W/V141M} 이량체로 염색하였다 (도 3B-3D, 3F-3H, 3J-3L, 및 3N-3P).

도 4A-4D는 DP4^{L112W/V141M} 이량체 및 항-Vβ mAb로 염색된, R12C9-형질도입된 CD4⁺ T 세포의 공동염색을 예시하는 산점도이다. R12C9는 Vβ를 발현함을 유의하라. 도 4E-4H는 DP4^{L112W/V141M} 이량체 및 항-NGFR mAb로 이중 염색된 클론 9-형질도입된 CD4⁺ T 세포의 공동염색을 예시하는 산점도이다. 클론 9 및 ΔNGFR 유전자는 P2A와 융합되어 있음을 유의하라.

도 5A-5P는 5 $\mu\text{g/ml}$ 의 통상적인 야생형 DP4 사량체 및 DP4^{L112W/V141M} 이량체로 염색된, 클론 9-(도 5A-5H) 및 5B8-(도 5I-5P) 형질도입된 일차 T 세포의 공동염색을 도시하는 산점도이다. 적어도 2회의 독립 실험이 수행되

었다.

도 6A-6F는 DP4^{L112W/V141M} 이량체를 사용한 포괄적 스크리닝의 결과를 나타내는 막대 그래프로서, 새로운 DP4-제한된 중앙 관련 항원의 어레이를 식별한다. 말초 CD4⁺ T 세포를 6명의 DP4⁺ 흑색종 환자로부터 정제하고 중앙 관련 항원에서 유래한 196개의 별개의 펩티드로 개별적으로 펄스화된 DP4-발현 aAPC로 자극하고 동족 DP4^{L112W/V141M} 이량체로 염색하였다. 가장 높은 양성 값을 갖는 30개의 펩티드를 사용한 결과를 도 6A-6B에 도시한다. 나머지 166개 펩티드에 대한 결과를 도 6C-6F에 도시한다. 각 게이팅은 대조군 이량체 염색이 <0.2% 양성을 나타내도록 설정되었다. 양성 이량체 염색은 점선(>0.6%)으로 표시된 바와 같이 대조군 이량체 염색을 3 표준 편차만큼 초과하는 염색으로 정의되었다.

도 7A-7L은 흑색종 환자의 펩티드-특이적 CD4⁺ T 세포의 DP4^{L112W/V141M} 이량체 염색을 그래프로 나타낸다. 일차 CD4⁺ T 세포를 6명의 DP4⁺ 흑색종 환자로부터 정제하고 도 6A-6F에 도시한 바와 같이 중앙 관련 항원에서 유래한 196개의 별개의 펩티드로 개별적으로 펄스화된 DP4-발현 aAPC로 자극하고 동족 DP4^{L112W/V141M} 이량체로 염색하였다. DP4^{L112W/V141M} 이량체 염색의 예를 도시한다. *스튜던트 t-검정시 P<0.05. n.s., 유의하지 않음. 적어도 2회의 독립 실험이 수행되었다.

도 8A-8X는 DP4^{L112W/V141M} 이량체-양성 세포로부터 분리되고 인간 TCR-결손 CD4⁺ T 세포에서 재구성된 DP4-제한된 TCR들이 DP4-제한된 항원-특이적 방식으로 기능하였다는 것을 예시하는 데이터를 그래프로 나타낸다. 03-CCND1₂₁₉₋₂₃₈ (도 8A-8D), 05-HSD17B12₂₂₅₋₂₄₄ 및 09-HSD17B12₂₂₅₋₂₄₄ (도 8E-8J), 05-LGSN₂₉₆₋₃₁₅ (도 8K-8N), 03-MAGE-A2₁₀₈₋₁₂₇ 및 06-MAGE-A2₁₀₈₋₁₂₇ (도 8O-8T), 및 05-MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁ (도 8U-8X)을 DP4^{L112W/V141M} 이량체-양성 세포들로부터 클로닝하고, TCR-결손 Jurkat 76/CD4 세포에서 재구성하고, 각각의 DP4^{L112W/V141M} 이량체들로 염색하였다.

도 9A-9G는 IL-2 ELISPOT 분석에서 각각의 펩티드들로 펄스된 aAPC들에 의해 자극된, 03-CCND1₂₁₉₋₂₃₈ (도 9A), 05-HSD17B12₂₂₅₋₂₄₄ (도 9B), 09-HSD17B12₂₂₅₋₂₄₄ (도 9C), 05-LGSN₂₉₆₋₃₁₅ (도 9D), 03-MAGE-A2₁₀₈₋₁₂₇ (도 9E), 06-MAGE-A2₁₀₈₋₁₂₇ (도 9F), 및 05-MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁ (도 9G)의 IL-2 ELISPOT 분석 결과들을 제시하는 막대 그래프이다. DP4/WT1 (클론 9) TCR은 음성 대조군으로 사용되었다. 적어도 2회의 독립 실험이 수행되었다. *, 스튜던트 t-검정시 P<0.05. 막대 및 오차 막대는 3중 실험에서 결과의 평균 ± SD를 나타낸다.

도 10A-10Q는 DP4^{L112W/V141M} 이량체-양성 세포로부터 분리되고 인간 일차 CD4⁺ T 세포에서 재구성된 DP4-제한된 TCR들이 DP4-제한된 항원-특이적 방식으로 기능하였다는 것을 보여주는 데이터를 그래프로 나타낸다. 03-CCND1₂₁₉₋₂₃₈ (도 10A-10D 및 100), 03-MAGE-A2₁₀₈₋₁₂₇ 및 06-MAGE-A2₁₀₈₋₁₂₇ (도 10E-10J 및 10P) 및 05-MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁ (도 10K-10N 및 10Q)을 인간 일차 CD4⁺ T 세포들에 레트로바이러스로 형질도입하고 각각의 DP4^{L112W/V141M} 이량체로 염색하였다 (도 10A-10N). *스튜던트 t-검정시 P<0.05. n.s., 유의하지 않음. 적어도 2회의 독립 실험이 수행되었다. *, 스튜던트 t-검정시 P<0.05. 막대 및 오차 막대는 3중 실험에서 결과의 평균 ± SD를 나타낸다.

도 11A-11E는 흑색종 환자로부터 클로닝된 DP4-제한된 TCR이 K562 기반 aAPC에 의해 내인적으로 처리되고 제시되는 펩티드를 인식한다는 것을 보여주는 데이터를 제시한다. 도 11A-11B는 K562 유래 aAPC 세포에서 내인적으로 발현되는 CCDN1(도 11A) 및 MAGE-A2(도 11B)를 보여주는 겔 크로마토그래피의 이미지이다. 도 11C-11D는 03-CCND1₂₁₉₋₂₃₈(도 11C) 또는 06-MAGE-A2₁₀₈₋₁₂₇(도 11D)로 레트로바이러스로 형질도입되고 펩티드-펄스되지 않은 HLA-null 또는 DP4-aAPC(도 11C-11D)로 자극된 인간 일차 T 세포의 IFN-γ ELISPOT 분석 결과를 보여주는 막대 그래프이다. 도 11E는 05-MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁ TCR로 레트로바이러스로 형질도입되어 MUC5AC₄₉₁₄₋₄₉₄₉ 미니유전자-형질도입 및 펩티드-펄스되지 않은 HLA-null 또는 DP4-aAPC로 자극된 인간 일차 T 세포의 IFN-γ ELISPOT 분석 결과를 보여주는 막대 그래프이다. 적어도 2회의 독립 실험이 수행되었다. *, 스튜던트 t-검정시 P<0.05. 막대 및 오차 막대는 3중 실험에서 결과의 평균 ± SD를 나타낸다.

도 12A-12E는 06-MAGE-A2₁₀₈₋₁₂₇ TCR이 DP4- 및 MAGE-A2 의존 방식으로 흑색종 세포주를 인식함을 보여주는 데이터를 제시한다. 도 12A는 K562 세포 및 표시된 흑색종 세포주에서 내인성 MAGE-A2 발현을 나타내는 웨스턴 블롯의 이미지이다. 도 12B-12E는 DP4가 형질도입된 SK-MEL-21 (DP4⁺ MAGE-A2⁻; 도 12B) 또는 SK-MEL-37 (DP4⁺

MAGE-A2⁺; 도 12C) 및 SK-MEL-28 (DP4⁻ MAGE-A2⁺; 도 12D) 및 Me275 (DP4⁻ MAGE-A2⁺; 도 12E)로 자극된 O6-MAGE-A2₁₀₈₋₁₂₇ TCR이 형질도입된 일차 인간 T 세포들의 IFN- γ ELISPOT 분석으로부터 얻은 데이터를 보여주는 막대 그래프이다. *, 스튜던트 t-검정시 P<0.05. 막대 및 오차 막대는 3중 실험에서 결과의 평균 $\pm$ SD를 나타낸다. 적어도 2회의 독립 실험이 수행되었다.

도 13A-13Q는 항-HLA 클래스 II mAb 클론 9-49로 염색된 K562 세포에서 야생형 HLA DP*04:01 및 이의 유도체의 발현 수준을 비교하는 히스토그램이다. 열린 히스토그램은 아이소형 대조군 염색을 나타낸다.

도 14A-14F는 변형된 DQ 분자의 향상된 CD4 결합 능력을 예시하는 데이터를 제공한다. 도 14A는 DPB1*04:01, DQB1*05:01, 및 DQB1*05:01^{L114W/V143M+4reps}의 아미노산 서열들을 밀줄표시된 돌연변이된 아미노산과 비교한 표이다. 도 14B 및 14C는 도 14A에서 보는 바와 같이 야생형 DQ5 (DQA1*01:01/DQB1*05:01), DQ5^{L114W/V143M}, DQ5^{L114W/V143M+4reps}, 야생형 DP4, 또는 sCD4로 염색된 DP4^{L112W/V141M}를 안정하게 발현하는 클래스 II-결손 K562 세포들의 데이터를 그래프로 나타낸 것이다. 도 14D는 4개 위치 중 하나에서 단일 아미노산 역전을 갖는 DQ5^{L114W/V143M+4reps} 돌연변이체를 개별적으로 발현하고 sCD4로 유사하게 염색된 일련의 K562 유도체의 CD4 결합 능력을 보여준다. 도 14E는 DPB1*04:01, DQB1*02:01, DQB1*04:02 및 DQB1*06:01의 아미노산 서열들을 나열한 표이며, 대체된 아미노산들은 밀줄되어 있다. DQB1*05:01과 달리, DQB1*02:01, DQB1*04:02 및 DQB1*06:01은 위치 114에서 Val을 인코딩하는 DPB1*04:01과 유사하게, 위치 116에서 Val을 인코딩함을 유의하라. 도 14F는 β 사슬에서 L114W/V143M+3reps 대체가 DQ2, DQ4, 및 DQ6의 CD4에 대한 결합을 향상시켰음을 보여주는 데이터를 그래프로 나타내어 제공한다. 적어도 2회의 독립 실험이 수행되었다. *, 스튜던트 t-검정시 P<0.05. 막대 및 오차 막대는 3중 실험에서 결과의 평균 $\pm$ SD를 나타낸다.

도 15A-15B는 친화도-성숙 DQ 이량체가 인간 일차 CD4⁺ T 세포에서 발현된 동족 TCR을 검출했음을 예시하는 그래프를 나타낸 것이다. DQ5 (DQA1*01:01-DQB1*05:01)-제한된 DDX3Y-특이적 TCR (E6) (도 15A) 및 DQ6 (DQA1*01:02-DQB1*06:02)-제한된 인플루엔자 바이러스 HA-특이적 TCR (DM2) (도 15B)을 인간 일차 CD4⁺ T 세포들에서 재구성하고 각각 DQ5^{L114W/V143M+4reps} 및 DQ6^{L114W/V143M+3reps} 이량체로 염색하였다. 적어도 2회의 독립 실험이 수행되었다.

도 16A-16Q는 HLA 클래스 II 유전자의 비교가능한 발현 수준을 예시하는 히스토그램의 그래프를 나타낸다. HLA-DQ 및 그 유도체들을 K562 세포에서 재구성하고 항-HLA 클래스 II 모노클로날 항체로 염색하였다. 각 DQ2, DQ5 및 DQ6 대립유전자의 표면 발현은 항-HLA 클래스 II 모노클로날 항체 클론 9-49(I3)(DQ5 및 DQ6) 또는 항-HLA 클래스 II 모노클로날 항체 클론 T $\hat{U}$ 39(DQ2 및 DQ4)를 사용하여 검출되었다. 열린 히스토그램은 아이소형 대조군 염색을 나타낸다.

도 17A-17F는 변형된 DR 분자의 향상된 CD4 결합 능력을 예시하는 데이터를 제공한다. 도 17A는 DPB1*04:01, DRB1*01:01, 및 DRB1*01:01^{L114W/V143M+6reps}의 아미노산 서열들을 밀줄표시된 돌연변이된 아미노산과 비교한 표이다. 도 17B 및 17C는 야생형 DR1 (DRA1*01:01/DRB1*01:01), DR1^{L114W/V143M}, DR1^{L114W/V143M+6reps}, 야생형 DP4, 또는 DP4^{L112W/V141M}이 안정하게 형질도입되고 sCD4로 염색된 클래스 II-결손 K562 세포들의 데이터를 그래프로 나타낸 것이다. 도 17D-17E는 6개 위치 중 하나에서 단일 아미노산 역전을 가지며 sCD4로 유사하게 염색된 DR1^{L114W/V143M+6reps} 돌연변이체들 (도 17D) 및 L114W/V143M와 함께 S118H 및 T157I를 보유하는 DRB1^{L114W/V143M+2reps} (도 17E)을 개별적으로 발현하는 일련의 K562 유도체의 CD4 결합 능력을 보여준다. 도 17F는 DPB1*04:01 및 DR3, DR4, DR7, DR10, DR11, 및 DR13의 DRB1 대립유전자의 아미노산 서열들을 DRB1^{L114W/V143M+6reps} 및 DRB1^{L114W/V143M+2reps}의 아미노산 서열들과 함께 나열한 표이며 돌연변이된 아미노산은 밀줄표시된다. 도 17G-17L는 L114W/V143M+2reps 돌연변이들이 DR3, DR4, DR7, DR10, DR11, 및 DR13의 CD4에 대한 결합을 L114W/V143M+6reps 돌연변이보다 향상시켰음을 보여주는 데이터를 그래프로 표시한 것이다. 적어도 2회의 독립 실험이 수행되었다. *, 스튜던트 t-검정시 P<0.05. 막대 및 오차 막대는 3중 실험에서 결과의 평균 $\pm$ SD를 나타낸다. 도 17M-17N는 농도 범위에 걸쳐 비오틴화된 HLA-DR1(리간드)와 가용성 CD4(분석물)의 상호작용을 보여주는 생물층 간섭계 센소그램이다. 야생형 DR1(도 17M) 및 DR1^{L114W/V143M+2reps} (도 17N)에 대한 결합 실험을 병렬로 수행하였고, 야생형 DR1 (도 17M)에 대해서는 결합이 검출되지 않았다. 도 17O는 DR1^{L114W/V143M+2reps}와 CD4 사이의 친화도를 정상 상태

분석으로 정량화하여 나타내는 그래프이다. 모든 데이터는 두 개의 독립적인 실험을 나타낸다.

도 18A-18D는 친화도-성숙 DR 이량체가 인간 일차 CD4⁺ T 세포에서 발현된 동족 TCR을 검출했음을 예시하는 그래프를 나타낸 것이다. DR1-제한된 TCRs (HA1.7 및 SB95) (도 18A), DR7-제한된 TCR (SD334) (도 18B) 및 DR11-제한된 TCR (F24) (도 18C)을 일차 인간 T세포들에서 재구성하고 각 DR^{L114W/V143M+2reps} 이량체들로 염색하였다. DR11-제한된 F24-형질도입된 CD4⁺ T 세포들을 DR11^{L114W/V143M+2reps} 이량체 및 항-Vβ22 mAb로 염색하였다 (도 18D). F24는 Vβ를 발현함을 유의하라. 적어도 2회의 독립 실험이 수행되었다.

도 19A-19D는 HLA-DR1^{L114W/V143M+2reps} 및 인간 CD4 복합체의 모델 구조의 도면이다. 도 19A는 표시된 바와 같이 DRA1*01:01, DRB1*01:01 및 CD4의 삼원 복합 모델 구조의 개략적 리본 모델을 제공한다. 도 19B-19D는 볼-앤-스틱 표현을 사용하여 도시한 바와 같이, 야생형 DR1 (왼쪽) 및 돌연변이된 DR1^{L114W/V143M+2reps} (오른쪽)에서 4가지 돌연변이된 잔기들: L114W 및 V143M (도 19B), S118H (도 19C) 및 T157I (도 19D)의 확대도를 제공한다.

도 20A-20II는 HLA 클래스 II 유전자의 비교가능한 발현 수준을 예시하는 히스토그램의 그래프를 나타낸다. HLA-DR 및 그 유도체들을 K562 세포에서 재구성하고 항-HLA 클래스 II 모노클로날 항체로 염색하였다. 모든 DR 대립유전자의 표면 발현은 항-HLA 클래스 II 모노클로날 항체 클론 9-49(I3)을 사용하여 검출되었다. 열린 히스토그램은 아이소형 대조군 염색을 나타낸다.

도 21A-21D는 내인성 TRPC1₅₇₈₋₅₉₇-특이적 CD4⁺ T 세포들의 염색에 대한 DP4^{L112W/V141M} 이량체 및 텍스트라머의 비교를 보여주는 데이터를 그래프로 나타낸다. 내인성 (비-형질도입된) TRPC1₅₇₈₋₅₉₇-특이적 CD4⁺ T 세포들은 펩티드-펄스 및 조사된 DP4⁺ 인공 APC들로 자극함으로써 흑색종 환자로부터 확장되고 DP4^{L112W/V141M} TRPC1₅₇₈₋₅₉₇ 이량체 (도 21B) 또는 TRPC1₅₇₈₋₅₉₇ 텍스트라머 (도 21D)로 염색되었다. 해당 CLIP 다량체들을 대조군으로 사용했다 (도 21A 및 21C).

도 22A-22F는 내인성 NY-ESO-1₁₅₇₋₁₇₀-특이적 T 세포들의 염색에 대한 DP4^{L112W/V141M} 이량체와 종래의 DP4 사량체 및 텍스트라머의 비교를 보여주는 데이터를 그래프로 나타낸다. CD4⁺ T 세포들을 DP4⁺ 건강한 4번 공여자로부터 정제하고 NY-ESO-1₁₅₇₋₁₇₀-펄스 및 조사된 DP4⁺ 인공 APC로 한 번 자극하였다. 확장된 CD4⁺ T 세포들을 표시된 바와 같이 개별적으로 3가지 상이한 DP4 다량체들 (DP4^{L112W/V141M} 이량체 (도 22B), DP4 사량체 (도 22D), 또는 DP4 텍스트라머 (도 22F))로 염색하였다.

도 23A-23Y는 DP4^{L112W/V141M} 이량체로 생체의 염색된 병원체-특이적 CD4⁺ T 세포들을 보여주는 데이터를 그래프로 나타낸다. 기억 CD4⁺ T 세포들을 5명의 DP4⁺ 공여자로부터 정제하고 시험관내 자극 없이 다음과 같은 병원체 관련 펩티드에 대해 DP4^{L112W/V141M} 이량체로 생체의 염색을 실시하였다: TT₉₄₈₋₉₆₈ (도 23F-23J), HSV-2-UL21₂₈₃₋₃₀₂ (도 23K-23O), Flu-HA₅₂₇₋₅₄₆ (도 23P-23T), 및 RSV-GP₁₆₂₋₁₇₅ (도 23U-23Y). CLIP 펩티드를 음성 대조군으로 사용하였다 (도 23A-23E).

도 24A-24W는 DP4^{L112W/V141M} 이량체⁺ 세포들로부터 성공적으로 확립된 내인성 RSV-GP₁₆₂₋₁₇₅-특이적 CD4⁺ T 세포 클론들을 보여주는 데이터를 그래프로 나타낸다. 기억 CD4⁺ T 세포들을 DP4⁺ 공여자 06번으로부터 정제하고 시험관내 자극없이 DP4^{L112W/V141M} RSV-GP₁₆₂₋₁₇₅ 이량체로 생체의 염색을 실시하였다. 이후 이량체⁺ CD4⁺ T 세포들을 제한 희석에 의해 클로닝하였다. 도 24A-24V는 10개의 이량체-양성 및 1개의 이량체-음성 단일-세포 클론의 대표적인 이량체 염색 데이터를 그래프로 나타낸다. 84개 클론 중 77개(91.7%)가 DP4^{L112W/V141M} RSV-GP₁₆₂₋₁₇₅ 이량체로 성공적으로 염색되었다. 도 24W는 RSV-GP₁₆₂₋₁₇₅ 이량체⁺ 단일-세포 클론들에서 항원-특이적 IL-2 생산을 보여주는 막대 그래프이다.

도 25A-25S는 DP4^{L112W/V141M} 이량체⁺ 세포들로부터 성공적으로 확립된 내인성 DP4 TT₉₄₈₋₉₆₈-특이적 CD4⁺ T 세포 클

론들을 보여주는 데이터를 그래프로 나타낸다. 기억 $CD4^+$ T 세포들을 $DP4^+$ 공여자 04번으로부터 정제하고 시험관 내 자극없이 $DP4^{L112W/V141M}$ $TT_{948-968}$ 이량체로 생체의 염색을 실시하였다. 이후 이량체 $CD4^+$ T 세포들을 제한 희석에 의해 클로닝하였다. 도 25A-25R은 8개의 이량체-양성 및 1개의 이량체-음성 단일-세포 클론의 대표적인 이량체 염색 데이터를 그래프로 나타낸다. 29개 클론들 중 26개 (89.7%)는 $DP4^{L112W/V141M}$ $TT_{948-968}$ 이량체로 성공적으로 염색되었다. 도 25S는 $TT_{948-968}$ 이량체 $+$ 단일-세포 클론들에서 항원-특이적 IL-2 생산을 보여주는 막대 그래프이다.

도 26A-26NN은 RSV-GP(도 26A-26P) 및 TT(도 26O-26NN) 이량체 $+$ 단일-세포 클론들의 $DP4$ 다량체 염색을 그래프로 나타낸다. RSV-GP 이량체 $+$ 단일-세포 클론들 (c6, c12, c26, 및 c39)을 $DP4^{L112W/V141M}$ RSV-GP₁₆₂₋₁₇₅ 이량체 (도 26B, 26D, 26F, 및 26H) 또는 야생형 $DP4$ 텍스트라머 (도 26J, 26L, 26N, 및 26P)로 염색하였다. TT 이량체 $+$ 단일-세포 클론들 (c2, c4, c6, 및 c9)을 개별적으로 3가지 상이한 $DP4$ $TT_{948-968}$ 다량체 ($DP4^{L112W/V141M}$ 이량체 (도 26R, 26T, 26V, 및 26X), 야생형 $DP4$ 사량체 (도 26Z, 26BB, 26DD, 및 26FF), 및 야생형 $DP4$ 텍스트라머 (도 26HH, 26JJ, 26LL, 및 26NN)로 염색하였다.

도 27A-27L은 $DQ5^{L114W/V143M+4reps}$ 이량체들이 E6-형질도입된 $CD4^+$ T 세포들을 강력하게 염색함을 보여주는 그래프를 나타낸다. E6는 $CD4^+$ T 세포들에서 재구성되었으며, 이후 야생형 $DQ5$ (도 27D 및 27J), $DQ5^{L114W/V143M}$ (도 27E 및 27K), 및 $DQ5^{L114W/V143M+4reps}$ (도 27F 및 27L) CLIP 대조군 이량체 (도 4D-4F) 및 DDX3Y₁₇₁₋₁₉₀에 특이적인 이량체 (도 27J-27L)로 염색되었다. TCR이 형질도입되지 않은 대조군 세포들은 도 27A-27C 및 27G-27I에서 보여준다.

도 28A-28H는 친화도 성숙 이량체를 사용한 $DQ5$ -제한된 TCR의 클로닝을 보여주는 그래프를 나타낸다. 일차 $CD4^+$ T 세포들을 $DQ5.1^+$ 흑색종 환자로부터 정제하고 $DQ5.1$ 을 발현하는 조사된 $GPC3_{138-157}$ -펄스된 aAPC로 자극했다. 2주 후, 자극된 $CD4^+$ T 세포들을 동족 $GPC3_{138-157}$ - $DQ5^{L114W/V143M+4reps}$ 이량체로 염색하였다 (도 28A-28B). $GPC3$ 특이적 TCR을 TCR-결손 Jurkat 76/CD4 세포들에서 재구성하고, 각각의 $DQ5^{L114W/V143M+4reps}$ 이량체로 염색하였다 (도 28C (E6/대조군); 도 28D (E6/ $GPC3_{138-157}$); 도 28E ($DQ5$ -06- $GPC3_{138-157}$ /대조군); 및 도 28F ($DQ5$ -06- $GPC3_{138-157}$ / $GPC3_{138-157}$)). $GPC3$ 특이적 TCR을 발현하는 Jurkat 76/CD4 세포들을 IL-2 ELISPOT 분석에서 각각의 펩티드들로 펄스된 $DQ5$ -K562 세포들로 자극하였다 (도 28G).

도 29A-29L은 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체로 생체의 염색된 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌-특이적 말초 $CD4^+$ T 세포들을 보여주는 그래프를 나타낸다. 기억 $CD4^+$ T 세포들을 2명의 $DR1^+$ 공여자 (07번 (도 29A-29F) 및 08번 (도 29G-29L))로부터 정제하고 시험관내 자극 없이 Flu-HA₅₋₂₄ (도 29B 및 29H), Flu-HA₁₁₇₋₁₃₆ (도 29C 및 29I), Flu-HA₂₃₂₋₂₅₁ (도 29D 및 29J), Flu-HA₂₆₈₋₂₈₇ (도 29E 및 29K), 및 Flu-HA₃₀₆₋₃₁₈ (도 29F 및 29L) 인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 (Flu-HA) 펩티드에 특이적인 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체로 염색하였다. CLIP 펩티드를 음성 대조군으로 사용하였다 (도 29A 및 29G).

도 30A-30X은 $DR1^{L114W/V143M+6reps}$ 및 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체들이 HA1.7-형질도입된 $CD4^+$ T 세포들을 강력하게 염색함을 보여주는 그래프를 나타낸다. HA1.7은 일차 $CD4^+$ T 세포들에서 재구성되었으며, 이후 이는 형질도입된 TCR (도 30I-30L)이 없는 그리고 HA1.7 TCR로 형질도입된 (도 30M-30P), 야생형 $DR1$ (도 30I 및 30M), $DR1^{L114W/V143M}$ (도 30J 및 30N), $DR1^{L114W/V143M+6reps}$ (도 30K 및 30O), 및 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$ (도 30L 및 30P) 이량체로 염색되었고, CLIP 이량체를 음성 대조군으로 사용하였다 (도 30A-30H). 또한, HA1.7은 일차 $CD4^+$ T 세포들에서 재구성되었으며, 이후 이는 Flu-HA₃₀₆₋₃₁₈에 특이적인 $DR1^{L114W/V143M+2reps}$ 이량체 (도 30Q-30T)로 또는 야생형 $DR1$ 텍스트라머 (도 30U-30X)로 염색되었다.

도 31A-31P는 친화도 성숙 이량체를 사용한 DR1-제한된 TCR의 클로닝에 대한 데이터를 보여주는 그래프를 나타낸다. 일차 CD4⁺ T 세포들을 2명의 DR1⁺ 흑색종 환자들로부터 정제하고 DR1을 발현하는 조사된 HSD17B12²²⁵⁻²⁴⁴-펄스된 (도 31B) 및 LY6K⁹⁹⁻¹¹⁸-펄스된 (도 31D) aAPC들로 자극하였다. 2주 후, 자극된 CD4⁺ T 세포들을 동족 DR1^{L114W/V143M+2reps} 이량체로 염색하였다 (도 31A-31D). DR1-제한된 TCR들을 일차 CD4⁺ T 세포들에서 재구성하고, 각각의 이량체로 염색하였다 (도 31E-31M). IL-2 ELISPOT 분석에서, DR1-제한된 DR1-07-HSD17B12²²⁵⁻²⁴⁴ (도 31N) 및 DR1-08-LY6K⁹⁹⁻¹¹⁸ (도 31O) TCR들을 발현하는 일차 CD4⁺ T 세포들을 각각 HSD17B12²²⁵⁻²⁴⁴ (도 31N) 및 LY6K⁹⁹⁻¹¹⁸ (도 31O) 펩티드로 펄스된 DR1-K562 세포들로 자극하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0057] 발명의 상세한 설명

[0058] 본 발명은 T 세포를 MHC 클래스 II 분자 및 펩티드를 포함하는 복합체와 접촉시키는 단계를 포함하는 MHC 클래스 II-특이적 TCR을 식별하는 방법에 관한 것이며, 이때 MHC 클래스 II 분자는 자연 발생 MHC 클래스 II 분자가 CD4에 대해 가지는 것 보다 CD4에 대해 더 높은 친화도를 갖는다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 알파 사슬 및 베타 사슬을 포함하고, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 MHC 클래스 II 분자의 야생형 베타 사슬에 비해 하나 이상의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

I. 용어

[0060] 본 발명이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 용어를 먼저 정의한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 본원에 달리 명시적으로 제공된 경우를 제외하고 다음 용어 각각은 아래에 설명된 의미를 갖는다. 추가 정의들은 본원 전반에 걸쳐 설명되어 있다.

[0061] 하나 (“a” 또는 “an”)의 엔티티라는 용어는 해당 엔티티 중 하나 이상을 나타낸다; 예를 들어, “뉴클레오타이드 서열”은 하나 이상의 뉴클레오타이드 서열을 나타내는 것으로 이해된다. 용어 “하나 이상” 및 “적어도 하나”는 본 출원에서 호환적으로 사용된다.

[0062] 또한, 본 출원에서 사용되는 “및/또는”은 두 개의 구체적인 특징들 또는 구성요소들 각각에 다른 특징이나 구성요소가 있거나 없는 것을 구체적으로 개시하기 위해 사용되는 것이다. 그러므로, 가령, 본 출원에서 “A 및/또는 B”의 어구에서 사용시 용어 “및/또는”은 “A 및 B,” “A 또는 B,” “A” (단독), 및 “B” (단독)을 포함하는 것으로 한다. 마찬가지로, 가령, “A, B, 및 / 또는 C”의 어구에서 사용시 “및/또는”이라는 용어는 다음 각 측면들을 포함하는 것으로 한다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A와 C; A와 B; B와 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독).

[0063] “약”이라는 용어는 본원에서 대략적으로, 거의, 근방의, 또는 ~의 영역을 의미하는 것으로 본원에서 사용된다. “약”이라는 용어가 수치 범위와 함께 사용되는 경우 명시된 수치 값의 위아래 경계를 확장하여 해당 범위를 변형시킨다. 일반적으로, 용어 “약”은 본원에서 명시된 값의 위 또는 아래의 수치 값을 10%의 변동분 만큼 위 또는 아래 (더 높거나 낮음)로 변형시키기 위해 사용된다.

[0064] 본원에서 “포함한다”라는 문구를 이용하여 기재되는 측면들은 “구성되는” 및/또는 “본질적으로 구성되는”이라는 용어로 설명되는 유사한 그 외 측면들 또한 제공하는 것으로 이해된다.

[0065] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 관련되는 해당 분야의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 같은 동일한 의미를 가진다. 예를 들어, 문헌 Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 및 Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press는 당업자에게 본 발명에서 사용되는 많은 용어들의 일반적인 사전을 제공한다.

[0066] 단위, 접두사 및 기호는 국제 단위계 (SI) 승인 형식으로 표시된다. 수치 범위는 범위를 정의하는 수치를 포함한다. 달리 표시되지 않는 한, 뉴클레오타이드 서열은 5'에서 3' 방향으로 왼쪽에서 오른쪽으로 기재된다. 아미노산 서열은 아미노에서 카르복시 방향으로 왼쪽에서 오른쪽으로 기재된다. 본원에 제공된 표제는 본 발명의 다양한 측면들의 제한이 아니며, 명세서 전체를 참조하여 정의될 수 있다. 따라서, 바로 아래에서 정의되는 용어들

은 그 전체가 명세서를 참조하여 더욱 완전히 정의된다.

- [0067] “투여하는 것”은 해당 분야의 숙련된 기술자들에게 공지된 임의의 다양한 방법들 및 전달 시스템들을 사용한, 대상체에 대한 제제들의 물리적 유입을 지칭한다. 본원에 개시된 제형들의 예시적 투여 경로에는 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척추 또는 기타 비장관 투여 경로, 예를 들어, 주사 또는 주입이 포함된다. 본원에서 사용되는 문구 “비경구 투여”는 장관 및 국소 투여 이외의 투여 방식들, 통상적으로, 주사를 의미하며, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 림프관내, 병소내, 피막내, 안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 경결막, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척추내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입, 뿐만 아니라 생체내 전기천공이 포함된다. 일부 측면에서, 제형은 비경구 경로, 예를 들어 경구를 통해 투여된다. 다른 비경구 경로는 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어 비강내, 질내, 직장, 설하 또는 국소 투여를 포함한다. 투여는 또한, 예를 들어, 1회, 다회, 및/또는 하나 이상의 연장된 기간에 걸쳐 실시될 수도 있다.
- [0068] 본원에 사용된 용어 “T 세포 수용체” (TCR)는 표적 항원과 특이적으로 상호작용할 수 있는 이중 세포-표면 수용체를 지칭한다. 본원에 사용된 “TCR”은 자연 발생 및 비-자연 발생 TCR; 전장 TCR 및 이의 항원 결합 부분; 키메라 TCR; TCR 융합 구조체; 및 합성 TCR을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 인간에서 TCR은 T 세포의 표면에서 발현되며 T 세포 인식 및 항원 제시 세포의 표적화를 담당한다. 항원 제시 세포(APC)는 구조적 적합성 복합체(MHC; HLA 분자, 예를 들어, HLA 클래스 II 분자와 복합체화된 것으로 본원에서 또한 지칭됨)와 복합체화된 외래 단백질(항원)의 단편을 도식한다. TCR은 펩티드:HLA 복합체를 인식하고 결합하고 CD8 (MHC 클래스 I 분자의 경우) 또는 CD4 (MHC 클래스 II 분자의 경우)를 모집하여 TCR을 활성화한다. 활성화된 TCR은 APC의 파괴를 포함하여 하류 신호전달 및 면역 반응을 시작한다.
- [0069] 일반적으로, TCR은 이항화 결합으로 상호 연결된 두 개의 사슬, 즉 알파 사슬과 베타 사슬(또는 덜 일반적으로 감마 사슬과 델타 사슬)을 포함할 수 있다. 각 사슬은 가변 도메인(알파 사슬 가변 도메인 및 베타 사슬 가변 도메인)과 불변 영역(알파 사슬 불변 영역 및 베타 사슬 불변 영역)을 포함한다. 가변 도메인은 세포막의 말단에 위치하며 가변 도메인은 항원과 상호작용한다. 불변 영역은 세포막에 근접하게 위치한다. TCR은 막횡단 영역 및 짧은 세포질 꼬리를 추가로 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 “불변 영역”은 존재하는 경우 막횡단 영역 및 세포질 꼬리 뿐만 아니라 전통적인 “불변 영역”을 포함한다.
- [0070] 가변 도메인은 상보성 결정 영역(CDRs)으로 명명되는 추가변성 영역으로 더 세분화될 수 있는데, 이들 사이에는 프레임워크 영역(FR)이라고 명명되는 좀더 보존적인 영역이 끼어있다. 각각의 알파 사슬 가변 도메인 및 베타 사슬 가변 도메인은 다음과 같은 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 각 가변 도메인은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 포함한다. 각 사슬에 있는 3개의 CDR 모두가 항원 결합에 관여하지만, CDR3은 일차 항원 결합 영역으로 여겨지는 반면, CDR1 및 CDR2는 주로 HLA 분자를 인식하는 것으로 여겨진다.
- [0071] 명시적으로 언급되지 않고 문맥이 달리 나타내지 않는 한, 용어 “TCR”은 또한 본원에 개시된 임의의 TCR의 항원-결합 단편 또는 항원-결합 부분을 포함하고, 1가 및 2가 단편 또는 부분, 및 단일 사슬 TCR을 포함한다. “TCR”이라는 용어는 T 세포의 표면에 결합된 자연 발생 TCR에 제한되지 않는다. 본원에 사용된 용어 “TCR”은 T 세포 이외의 세포 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이 자연적으로 발현하거나 CD4를 발현하도록 변형된 세포)의 표면 상에서 발현되는 본원에 기재된 TCR 또는 세포막이 없는 본원에 기재된 TCR (예를 들어, 단리된 TCR 또는 가용성 TCR)을 또한 지칭한다.
- [0072] “항원 결합 분자”, “TCR의 일부” 또는 “TCR 단편”은 전체보다 작은 TCR의 임의의 부분을 지칭한다. 항원 결합 분자는 항원성 CDR을 포함할 수 있다.
- [0073] “항원”은 면역 반응을 유발하거나 TCR에 의해 결합될 수 있는 임의의 분자, 예를 들어 펩티드를 지칭한다. 본원에 사용된 “에피토프”는 면역 반응을 유발하거나 TCR에 의해 결합될 수 있는 폴리펩티드의 일부를 지칭한다. 면역 반응은 항체 생산 또는 특이적인 면역학적-적격 세포의 활성화 또는 둘 모두를 포함할 수 있다. 당업자는 사실상 모든 단백질 또는 펩티드를 포함하는 임의의 거대분자가 항원으로 작용할 수 있음을 쉽게 이해할 것이다. 항원 및/또는 에피토프는 내인성으로 발현, 즉, 게놈 DNA에 의해 발현될 수 있거나 또는 재조합으로 발현될 수 있다. 항원 및/또는 에피토프는 질병에 걸린 세포, 예를 들어 암 세포와 같은 특정 조직에 특이적일 수 있거나 광범위하게 발현될 수 있다. 또한, 더 큰 분자의 단편은 항원으로 작용할 수 있다. 한 측면에서, 항원은 종양 항원이다. 에피토프는 더 긴 폴리펩티드 (예: 단백질)에 존재할 수 있거나 에피토프는 더 긴 폴리펩티드의 단편으로 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 에피토프는 구조적 적합성 복합체(MHC; 또한 본원에서 HLA 분자, 예를 들어 HLA 클래스 I 분자와 복합체화된 것으로 지칭됨)와 복합체를 형성한다.

[0074] 용어 “자가”는 차후 다시 도입될 개체와 동일한 개체로부터 유래한 임의의 물질을 지칭한다. 예를 들어, 자가 T 세포 요법은 동일한 대상체로부터 단리된 T 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 용어 “동종 (allogeneic)”는 이후 동일한 종의 또 다른 개체에게 도입되는, 한 개체에서 유래한 임의의 물질을 지칭한다. 예를 들어, 동종 T 세포 이식은 대상체 이외의 공여자로부터 얻은 T 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0075] 본원에 사용된 “CCND1”, “G1/S-특이적 사이클린-D1”, “B-세포 림프종 1 단백질”, “BCL-1” 또는 “PRAD1”은 RB1을 비롯한 망막모세포종 (RB) 단백질 패밀리의 구성원을 인산화 및 억제하고 G1/S 전환 동안 세포 주기를 조절하는 사이클린 D1-CDK4 (DC) 복합체의 인간 조절 성분을 지칭한다. RB1의 인산화는 RB/E2F 복합체로부터 전사 인자 E2F를 해리시키고 G1 단계를 통한 진행을 담당하는 E2F 표적 유전자들을 후속하여 전사시킬 수 있다. CCND1은 또한 초기 G1 단계에서 RB1의 저인산화에 관여한다. 사이클린 D-CDK4 복합체는 다양한 유사분열 및 항유사분열 신호의 주요 통합자이다. CCND1은 또한 SMAD3의 기질이며, 세포 주기 의존 방식으로 SMAD3를 인산화하고 전사 활성을 억제한다. CCND1은 또한 3원 복합체인 사이클린 D1/CDK4/CDKN1B의 구성요소로, 사이클린 D-CDK4 복합체의 핵 전위 및 활성화에 필요하며 CCND1은 세포 주기-독립 방식으로 NEUROD1 및 INS 프로모터 상의 INSM1과 함께 전사 공동 억제 활성을 나타낸다. 세포 주기 진행을 변경시키는 CCND1의 돌연변이, 증폭 및 과발현은 다양한 종양에서 자주 관찰되며 종양 형성에 기여할 수 있다.

[0076] 본원에서 사용되는 CCND1은 전장 표준 서열, 뿐만 아니라 이의 변이체 및 단편을 지칭한다. CCND1의 아미노산 서열 (서열 번호: 27)이 표 1A에 제공된다 (UniProtKB - P24385).

[0077] 표 1A. CCND1 아미노산 서열

CCND1 아미노산 서열
MEHQLCCCEVETIRRAYPDANLLNDRVLRAMLKAEETCAPSVSYFKCVQKEVLPSMRKIVATWMLVCEEQ KCEEEVFPLAMNYLDRFLSLEPVKKSRLQLLGATCMFVASKMKETIPLTAELCIYTDNSIRPEELLQMELLV NKLKWNLAAMTPHDFIEHFLSKMPEAEENKQIIRKHAQTFVALCATDVKFISNPPSMVAAGSVVAQVGL NLRSPNNFLSYRLTRFLSRVIKCDPDCLRACQEQIEALLESSLRQAQQNMMDPKAAEEEEEEVDLACTPT DVRDVDI (서열 번호: 27)

[0078]

[0079] 본원에서 사용되는 “MUC5AC” 또는 “뮤신 5AC”는, 위 및 호흡기 상피의 인간 겔 형성 당단백질을 지칭하며, 차후 점막섬모 시스템에 의해 제거되는 흡입된 미생물 및 입자에 결합함으로써 점막을 감염 및 화학적 손상으로부터 보호한다.

[0080] 본원에서 사용되는 MUC5AC은 전장 표준 서열, 뿐만 아니라 이의 변이체 및 단편을 지칭한다. MUC5AC의 아미노산 서열 (서열 번호: 28)이 표 1B에 제공된다 (UniProtKB - P98088).

[0081] 표 1B. MUC5AC 아미노산 서열

MUC5AC 아미노산 서열
MSVGRRLKALLWALALALACTRHTGHAQDGSSESSYKHHPALSPIARGPSGVPLRGATVFPSLRTIPVVRASNPANHGRVCST WGSFHYKTFDGDVFRFPGLCNYVFSEHCAGAYEDFNILRRSQESAAPTLRSVLMKVDGVVQLTKGSLVNGHPVLLPFSQS GVLIQQSSSYTKVEARLGLVLMWNHDDSLLELDTKYANKTCGLCGDFNGMPVSELLSHNTKLTPEFGNLQKMDDDPTD QCQDPVPEPPRNCSTGFGICEELLHGQLFSGCVLVVDVGSYLEACRQDLFCEDTDLLSCVCHTLAEYSRQCTHAGGLPQDW RGPDFCPQKCPNNMQYHECRSPCADTCSNQEHSRACEDHCVAGCFCPEGTVLDDIGQTGCVPSKACVYNGAAYAPGA TYSTDCTNCTCSGGRWSCQEVPCPGTCSVLGGAHFSTFDGKQYTVHGDCSYLTKPCDSSAFTVLAELRRCGLTDSSETCLKSV TSLDGAQTVVVIKASGEVFLNQIYQLPISAAVNTIFRPSTFFIAQTSGLQLNLQLVPTMQLFMQLAPKLRGQTCGLCGNFN SIQADDFRTLSGVVEATAAAFFNTFKTQAACPNIRNSFEDPCSLSENEKYAQHWCSQLTDADGPFGRCHAAVKPGTYYSNC MFDTCNCERSEDCLCAALSSVHACAAGVQLGGWRDGVCTKPMTCPSMTYHYHVSTCQPTCRSLSEGDITCSVGPIPV DGCICPKGTFLDDTGKCVQASNCPCYHRGSMIPNGESVHDSGAICTHGLKLCIGGQAPAPVCAAPMVFFDCRNATPGDT GAGCQKSCHTLDMTCYSPQCVPGCVPDGLVADGEGGCITAEPCVHNEASYRAGQTIRVGCNTCTCDSRMWRCDDP CLATCAVYGDGHVLTDFGQSYFNGDCEYTLVQNHCGGKDSQDSFRVVTENVPCGTTGTTCSKAIKIFLGGFELKLSHGKVE VIGTDESQEVYPYTRQMGIVLVDDTIGLVLLWDKKTIFINLSPEFKGRVCGLCGNFDDIAVNDFATRSRSVVDVLEFGNSW KLSPSCPDALAPKDPCTANPFRKSWAQKQCSILHGPTFAACHAHVEPARYYEACVNDACACDSGGDCECFCTAAYAQA CHEVGLCVSWRTPSICPLFCDYNPEGQCEWHYQCGVPCLRNCRNPRGDCLRDVRGLEGCYPKCPPEAPIFDEDKMQCVA TCPTPLPPRCHVHGKSYRPGAVVPSDKNCQSCCLTERGVECTYKAEACVCTYNGQRFHGPDVYHTTDTGGCISARCGAN GTIERRYVPCSPPTPVPPPTTFSTPPLVVSSTHTPSNGPSSAHTGPPSSAWPTTAGTSPRTRLPASASLPPVCGEKCLWSPW MDVSRPGRGTDSGDFTLENLRAHGYRVCESPRSVECEAEDAPGVPLRALGQRVQCSPDVGLTCRNREQASGLCYNQIRV QCCTPLPCSTSSSPAQTTPPTTSKTTETRASGSSAPSTPGTVSLSTARTTPAGTATSVKKTFTSTPPPPVATSTSSMSTTAPG TSVVSCKPTPEPSTSSCLQELCTWTEWIDGSPAPGINGGDFDTFQNLNLRDEGYTFCESPRSVQCRAESFPNTPLADLGQDVIC SHTEGLICLNKNQLPPICYNIEIRIQCCETVNVCRDITRLPKTVATTRPTPHPTGAQTQTFTTHMPASTEQTATSRGGPTAT SVTQGTHTTLVTRNCHPRCTWTWKFDVDFPSPGPHGGDKETYNNIIRSGEKICRRPEEITRLQCRAKSHPEVSIHLGQVVQC SREELVCRNQDQQGPFKMCLNIEYVRVLCCEPRGCHMTSTPGSTSSSPAQTTPSTTSKTTETQASGSSAPSTPGTVSLSTA RTTPAPGTATSVKKTFTSTPPPPVATSTSSMSTTAPGTSVVSCKPTPEPSTSSCLQELCTWTEWIDGSPAPGINGGDFDTFQ NLRDEGYTFCESPRSVQCRAESFPNTPLADLGQDVICSHTEGLICLNKNQLPPICYNIEIRIQCCETVNVCRDITRPPKTVATTRP TPHPTGAQTQTFTTHMPASTEQTATSRGGPTATSVTQGTHTTPVTRNCHPRCTWTTWFDVDFPSPGPHGGDKETYNII RSGEKICRRPEEITRLQCRAKSHPEVSIHLGQVVQCSREELVCRNQDQQGPFKMCLNIEYVRVLCCEPKGCPVTSTPVTAPS TPSGRATSPTQSTSSWQKSRTTLVTSTSTPQSTTYAHTTSTTSAPTARTTSAPTTRTTSASPASTTSGPGNTSPVPPTSTIS APTTSITSAPTSTTSAPTSTTSGPGTTPSPVPTTSITSAPTSTTSAPTSTTSARTSTTSATTSRISGPETTPSPVPTTSTTSAT TSTTSAPTSTTSAPTSTTSSPQTSTTSAPTSTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTRTTSAPKSTTSAAATTSTSGPETTPRPVPTT STTSPTTSTTSAPTSTTSASTTSTSGAGTTPSPVPTTSTTSAPTSTTSAPISSTTSATTTSTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTST TSGPGTTPSAVPTTSITSAPTSTTNSAPISSTTSATTSRISGPETTPSPVPTASTTSASTTSTSGPGTTPSPVPTTSTISVPTTSTTS ASTTSTTSASTTSTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTSTTSAPTSTTSAPTSTTSATTTSTTSAPTTRTTSAPTSTISASTTSTTSAT TTSTTSATTTSTISAPTSTTLSPPTTSTTITSTTSAPISSTTSTPQSTTSAPTSTTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTSTTSAPTTRT TSVPTSTSTTATTTSTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTTRTTSAPTSTTSTAPTSTTSAPTSTTSATTTSTISVPTTSTTSVPPTTPSP VPTTSTISVPTTSTTSASTTSTSGPGTTPSPVPTTSTTSAPTSTTSTAPTSTISAPTSTTPSAPTSTTLAPTSTTSAPTSTTSTPT

[0082]

형 또는 변이체 HLA 클래스 II 유전자의 단백질을 생성물을 지칭한다. 따라서, “HLA 클래스 II 분자” 및 “MHC 클래스 II 분자”는 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 전형적인 MHC 클래스 II 분자는 두 개의 단백질 사슬: 알파 사슬과 베타 사슬을 포함한다. 일반적으로, 자연 발생 알파 사슬과 베타 사슬은 각각 알파/베타 사슬을 세포 표면에 고정시키는 막횡단 도메인, 그리고 항원을 운반하여 T 세포에서 발현된 TCR 및/또는 CD4와 상호작용하는 세포의 도메인을 포함한다.

[0089] MHC 클래스 II 알파 및 베타 사슬은 모두 HLA 유전자 복합체에 의해 인코딩된다. HLA 복합체는 인간 6번 염색체 단완의 6p21.3 영역에 위치하며 다양한 기능의 220개 이상의 유전자를 포함한다. HLA 유전자 복합체는 수천 개의 MHC 클래스 II 단백질을 인코딩하는 당업계에 알려진 250개 이상의 MHC 클래스 II 알파 사슬 대립유전자 및 5,000개 이상의 MHC 클래스 II 베타 사슬 대립유전자를 포함하여 20,000개 이상의 HLA 대립유전자 및 관련 대립유전자가 있는 고도의 변이체이다 (참조, 예를 들어, 최종 방문 2019년 5월 20일인 hla.alleles.org 참조, 이의 전체 내용이 본원에 참조로 포함됨). 예를 들어 이러한 HLA-DP 대립유전자 중 하나인 DP4는 많은 인종 그룹에서 가장 자주 발견되는 대립유전자이다.

[0090] 다음과 같은 HLA 복합체의 3개 유전자좌가 MHC 클래스 II 단백질을 인코딩한다: HLA-DP, HLA-DQ 및 HLA-DR. HLA-DO 및 HLA-DM은 MHC 클래스 II 분자와 결합하고 이의 구성 및 기능을 지원하는 단백질을 인코딩한다.

[0091] MHC 클래스 II 분자가 항원 펩티드와 복합체를 형성할 때, 10-30개 아미노산 길이의 항원 펩티드는 펩티드 결합 홈(groove)에 결합하고 CD4+ 세포에 세포의 제시된다. 알파 사슬과 베타 사슬은 모두 다음과 같은 두 개의 별도 도메인들로 폴딩된다: 알파 폴리펩티드의 경우 알파-1 및 알파-2, 베타 폴리펩티드의 경우 베타-1 및 베타-2. 제시된 항원을 보유하는 개방형 펩티드-결합 홈은 알파-1과 베타-1 도메인 사이에서 발견된다. CD4+ T 세포와 상호작용할 때, MHC 클래스 II 복합체는 T 세포 표면에서 발현된 T 세포 수용체(TCR)와 상호작용한다. 또한, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 T 세포 표면에서 발현된 CD4와 약하게 상호작용($K_D > 2\text{mM}$)한다. 표준 CD4 아미노산 서열 (UniProt - P01730)이 표 2 (서열 번호: 10)에 제공된다.

[0092] 표 2. 인간 CD4 아미노산 서열

```
MNRGVPRHLLVLQLALLPAATQGGKVVVLGKKGDTVELTCTASQKSIQFHWKNSNQIKILGNQGSFLLTKGPSKL
NDRADSRRLWDQGNFLPIIKNLKIEDSDTYICEVEDQKEEVQLLVFGLTANS DTHLLQGQSLTLTLESPPGSSPSVQ
CRSPRGKNIQGGKTLVSQLELQDSGTWTCTVLQNQKKVEFKIDIVVLAFAQASSIVYKKEGEQVEFSFLAFTVEKL
TGSGELWWQAERASSSKSWITFDLKNKEVSVKRVTDQPKLQMGKKLPLHLTLPPALPQYAGSGNLTALAEAKTGK
LHQEVNVLVVMRATQLQKNLTCEVWVGPTSPKLMLSLKENKEAKVSKREKAVVVLNPEAGMWQCLLSDSGQVLL
ESNIKVLPTWSTPVQPMALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFVCRHRRRQAERMSQIKRLLEKKTCCPHRFQKTCSP
(서열 번호: 10)
```

[0093]

[0094] 용어 “자가”는 차후 다시 도입될 개체와 동일한 개체로부터 유래한 임의의 물질을 지칭한다. 예를 들어, 자가 T 세포 요법은 동일한 대상체로부터 단리된 T 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 용어 “동종(allogeneic)”은 이후 동일한 종의 또 다른 개체에게 도입되는, 한 개체에서 유래한 임의의 물질을 지칭한다. 예를 들어, 동종 T 세포 이식은 대상체 이외의 공여자로부터 얻은 T 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0095] “암”은 신체에서 통제되지 않은 비정상 세포의 성장을 특징으로 하는 다양한 질병의 광범위한 그룹을 지칭한다. 조절되지 않은 세포 분열과 성장은, 주변 조직을 침범하고 림프계나 혈류를 통해 신체의 먼 부분으로 전이될 수도 있는 악성 종양을 형성시킨다. “암” 또는 “암 조직”은 종양을 포함할 수 있다. 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 암의 예는 림프종, 백혈병 및 기타 백혈구 악성종양을 포함하는 면역계의 암을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 측면에서, 본 발명의 방법은 예를 들어, 골암, 신장암, 전립선암, 유방암, 결장암, 폐암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 췌장암, 피부암, 두경부암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 영역의 암, 위암, 고환암, 자궁암, 나팔관암, 자궁내막암, 자궁 경부의 암종, 질의 암종, 외음부의 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종(NHL), 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종(PMBC), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 변형된 여포성 림프종, 비장 변연부 림프종(SMZL), 식도암, 소장암, 내분비 시스템의 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신의 암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 만성 또는 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL 포함), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 어린 시절의 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신장 골반의 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관 신생, 척추 축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포

시 육종, 표피양암, 편평 세포 암, T 세포 림프종, 석면에 의해 유발된 암을 포함한 환경적으로 유발된 암, 기타 B 세포 악성 종양, 및 상기 암의 조합으로부터 유래한 종양의 종양 크기를 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 특정 암은 화학 요법 또는 방사선 요법에 반응할 수 있고 또는 암은 난치성일 수 있다.

[0096] 난치성 암은 수술로 교정할 수 없는 암을 말하며, 암은 초기에 화학 요법이나 방사선 요법에 반응하지 않거나 또는 이러한 암은 시간이 지남에 따라 반응하지 않게 된다.

[0097] 본원에 사용된 “항종양 효과”는 종양 부피의 감소, 종양 세포 수의 감소, 종양 세포 증식의 감소, 전이 수의 감소, 전체 또는 무진행 생존의 증가, 기대 수명의 증가, 또는 종양과 관련된 다양한 생리학적 증상의 개선으로서 나타날 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. 항종양 효과는 또한 예를 들어 백신과 같은 종양의 발생 예방을 지칭할 수 있다.

[0098] 본원에서 “무진행 생존”이라는 용어는 PFS로 약칭될 수 있으며 치료 일자로부터 악성 림프종에 대한 개정된 IWG 응답 기준에 따른 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망일까지의 시간을 지칭한다.

[0099] 본원에서 “질병 진행” 또는 “진행성 질병”은 PD로 약칭될 수 있으며 특정 질병과 관련된 하나 이상의 증상의 악화를 지칭한다. 예를 들어, 암을 앓고 있는 대상체에 대한 질병 진행은 하나 이상의 악성 병변의 수 또는 크기 증가, 종양 전이 및 사망을 포함할 수 있다.

[0100] 본원에서 사용되는 “반응 기간”은 DOR로 약칭될 수 있으며 악성 림프종에 대한 개정된 IWG 응답 기준에 따라 대상체의 첫 번째 객관적 반응시부터 확인된 질병 진행 또는 사망 일자 사이의 시기를 지칭한다.

[0101] “전체 생존”이라는 용어는 OS로 약칭될 수 있으며 치료일로부터 사망일까지의 시간으로 정의된다.

[0102] 본원에서 사용된 “사이토카인”은 특정 항원과의 접촉에 반응하여 한 세포에 의해 방출되는 비항체 단백질을 지칭하며, 이때 사이토카인은 제2 세포와 상호작용하여 제2 세포에서 반응을 매개한다. 사이토카인은 세포에 의해 내인적으로 발현되거나 대상체에게 투여될 수 있다. 사이토카인은 대식세포, B 세포, T 세포 및 비만 세포를 포함한 면역 세포에 의해 방출되어 면역 반응을 전파시킬 수 있다. 사이토카인은 수용자 세포에서 다양한 반응을 유도할 수 있다. 사이토카인은 항상성 사이토카인, 케모카인, 전염증성 사이토카인, 이펙터 및 급성기 단백질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 인터루킨(IL) 7 및 IL-15를 포함하는 항상성 사이토카인은 면역 세포 생존 및 증식을 촉진하고, 전염증성 사이토카인은 염증 반응을 촉진할 수 있다. 항상성 사이토카인의 예에는 IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, IL-15 및 인터페론(IFN) 감마가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 전염증성 사이토카인의 예에는 IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-13, IL-17a, 종양 괴사 인자(TNF)-알파, TNF-베타, 섬유아세포 성장 인자(FGF) 2, 과립구 대식세포 집락 자극 인자(GM-CSF), 가용성 세포간 접촉 분자 1(sICAM-1), 가용성 혈관 접촉 분자 1(sVCAM-1), 혈관 내피 성장 인자(VEGF), VEGF-C, VEGF-D 및 태반 성장 인자(PLGF)가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 이펙터의 예는 그랜자임 A, 그랜자임 B, 가용성 Fas 리간드(sFasL) 및 퍼포린을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 급성기 단백질의 예에는 C-반응성 단백질(CRP) 및 혈청 아밀로이드 A(SAA)가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0103] “케모카인”은 세포 주화성 또는 방향성 이동을 매개하는 사이토카인의 한 유형이다. 케모카인의 예에는 IL-8, IL-16, 예오타신, 예오타신-3, 대식세포 유래 케모카인(MDC 또는 CCL22), 단핵구 화학주성 단백질 1(MCP-1 또는 CCL2), MCP-4, 대식세포 염증성 단백질 1a(MIP-1a, MIP-1a), MIP-1β 감마 유도 단백질 10(IP-10), 흉선 및 활성화 조절 케모카인(TARC 또는 CCL17)이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0104] 본 발명의 분석물 및 사이토카인의 다른 예는 케모카인(C-C 모티프) 리간드(CCL) 1, CCL5, 단핵구 특이적 케모카인 3(MCP3 또는 CCL7), 단핵구 화학유인 단백질 2(MCP-2 또는 CCL8), CCL13, IL-1, IL-3, IL-9, IL-11, IL-12, IL-14, IL-17, IL-20, IL-21, 과립구 집락 자극 인자(G-CSF), 백혈병 억제 인자(LIF), 온코스타틴 M(OSM), CD154, 림프독소(LT) 베타, 4-1BB 리간드(4-1BBL), 증식 유도 리간드(APRIL), CD70, CD153, CD178, 글루코코르티코이드-유도 TNFR 관련 리간드(GITRL), 종양 괴사 인자 슈퍼패밀리 구성원 14(TNFSF14), OX40L, TNF- 및 ApoL-관련 백혈구 발현 리간드 1(TALL-1) 또는 TNF-관련 세포자멸-유도 리간드(TRAIL)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0105] 약물 또는 치료제의 “치료 유효량”, “유효 용량”, “유효량” 또는 “치료 유효 투여량”은, 단독으로 또는 또 다른 치료제와 조합하여 사용할 때, 대상체를 질병의 발병에 대해 보호하거나 질병 증상의 중증도 감소, 질병 무증상 기간의 빈도 및 기간 증가, 질병으로 인한 손상 또는 장애 예방에 의해 입증되는 질병 퇴행을 촉진시키는 약물의 양이다. 질병 퇴행을 촉진하는 치료제의 능력은 예를 들어, 임상 시험 중에 인간 대상체에서, 인간에서 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서 숙련된 기술자에게 공지된 다양한 방법들을 사용하여, 또는 시험

관내 분석에서 이러한 치료제의 활성을 분석함으로써 평가될 수 있다.

[0106] 본원에 사용된 용어 “감염”은 외부 물질에 의한 하나 이상의 신체 조직의 임의 유형의 침입을 지칭한다. “감염”이라는 용어는 바이러스(바이로이드 및 프리온 포함), 박테리아, 진균, 기생충, 및 이들의 임의의 조합에 의한 감염을 제한 없이 포함한다.

[0107] 본원에서 사용된 용어 “림프구”는 자연 살해(NK) 세포, T 세포 또는 B 세포를 포함한다. NK 세포는 선천 면역 시스템의 주요 구성 요소를 나타내는 일종의 세포독성 (세포 독성) 림프구이다. NK 세포는 종양 및 바이러스에 감염된 세포를 거부한다. 이것은 세포자멸 또는 세포예정사 과정을 통해 작동한다. 이들은 세포를 사멸시키기 위해 활성화가 필요하지 않기 때문에 “자연 살해자”라 명명되었다. T 세포는 세포-매개-면역 (항체 관여하지 않음)에서 중요한 역할을 한다. T-세포 수용체(TCR)는 T 세포를 다른 림프구 유형과 구별시킨다. 면역계의 특수 기관인 흉선은 주로 T 세포의 성숙을 담당한다. T 세포에는 다음과 같은 6가지 유형이 있다: 헬퍼 T-세포 (예를 들어, CD4+ 세포), 세포독성 T-세포 (TC, 세포독성 T 림프구, CTL, T-살해 세포, 세포용해 T 세포, CD8+ T-세포 또는 살해 T 세포로도 공지됨), 기억 T-세포 ((i) 줄기 기억 T_{SCM} 세포는, 나이브 세포와 마찬가지로, CD45RO, CCR7+, CD45RA+, CD62L+ (L-셀렉틴), CD27+, CD28+ 및 IL-7Rα+이지만, 이들은 또한 많은 양의 CD95, IL-2Rβ CXCR3, 및 LFA-1를 발현하고, 기억 세포 특유의 수많은 기능적 속성들을 보여준다); (ii) 중심 기억 T_{CM} 세포는 L-셀렉틴 및 CCR7을 발현하고, 이들은 IL-2를 분비하지만, IFNγ 또는 IL-4는 분비하지 않으며, 및 (iii) 이펙터 기억 T_{EM} 세포, 그러나 이는 L-셀렉틴 또는 CCR7을 발현하지 않으나 IFNγ 및 IL-4와 같은 이펙터 사이토카인을 생성한다), 조절 T-세포 (Tregs, 억제 T 세포, 또는 CD4+CD25+ 조절 T 세포), 자연 살해 T-세포 (NKT) 및 감마 델타 T-세포. 반면에 B 세포는 체액성 면역 (항체 관여함)에서 주요 역할을 한다. B세포는 항체와 항원을 만들어 항원 제시 세포(APC)의 역할을 하고 항원 상호작용에 의해 활성화된 후 기억 B세포로 변한다. 포유류에서 미성숙 B 세포는 골수에서 형성되는데, 여기서 그 이름이 유래한다.

[0108] 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열을 지칭하기 위해 본원에서 사용될 때 용어 “변형된” 및 “돌연변이된”은 야생형 서열 또는 특정 참조 서열에 대한 서열의 변화를 지칭한다. “변형된” 및 “돌연변이된”이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 변형되거나 돌연변이된 서열(예: 변형된 베타 사슬 서열)을 만드는 과정의 단계를 요구하지 않는다. 오히려, 이들 용어는 참조 서열, 예를 들어 야생형 서열에 비해 변형되거나 돌연변이된 서열에 변이가 있음을 나타낸다. 예를 들어, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 치환 돌연변이를 포함하는 DP 베타 사슬은 야생형 DP 베타 사슬이 언급된 DP 베타 사슬에 도달하도록 물리적으로 변경될 것을 요구하지 않으며; 오히려, 적절하게 정렬되었을 때, 언급된 DP 베타 사슬은 언급된 위치(잔기 112)에서 야생형 또는 참조 DP 베타 사슬의 상응하는 위치의 아미노산 잔기와 상이한 아미노산 잔기를 포함한다.

[0109] 본원에 사용된 용어 “임의의 아미노산”은 임의의 공지된 아미노산을 의미한다. 아미노산은 (i) 아민 (-NH₂) 작용기, (ii) 카르복실 (-COOH) 작용기, 및 (iii) 측쇄 (R 그룹)를 포함하는 유기 화합물이며, 여기서 측쇄는 각각의 아미노산에 대해 특이적이다. 이것은 임의의 자연 발생 아미노산 뿐만 아니라 그의 임의의 변형 및 변이체를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 약 500개의 자연 발생 아미노산이 있으며 그 중 20개는 유전자 코드에 의해 인코딩된다. 양전하를 띤 측쇄가 있는 아미노산에는 아르기닌(Arg; R), 히스티딘(His, H) 및 리신(Lys; K)이 있다. 음전하를 띤 측쇄를 가진 아미노산에는 아스파르트산(Asp; D) 및 글루탐산(Glu; E)이 있다. 극성 비하전 측쇄가 있는 아미노산에는 세린(Ser, S), 트레오닌(Thr, T), 글루타민(Gln, Q) 및 아스파라긴(Asn, N)이 있다. 소수성 측쇄를 갖는 아미노산에는 알라닌(Ala; A), 이소류신(Ile; I), 류신(Leu; L), 메티오닌(Met; M), 페닐알라닌(Phe; F), 발린(Val; V), 트립토판(Trp; W), 티로신(Tyr; Y)이 있다. 트립토판(Trp; W), 티로신(Tyr; Y) 및 메티오닌(Met; M)도 극성 및/또는 양친매성으로 분류될 수 있으며, 이러한 아미노산은 단백질 또는 지질막의 표면에서 종종 발견될 수 있다. 또 다른 아미노산에는 시스테인(Cys; C), 셀레노시스테인(Sec; U), 글리신(Gly; G) 및 프롤린(Pro; P)이 포함된다.

[0110] 본원에 사용된 “에 상응하는 위치에서”는 폴리뉴클레오타이드에서 특정 아미노산 잔기, 예를 들어, 특정 아미노산 위치 또는 폴리펩티드에서 특정 핵산, 예를 들어, 특정 핵산 위치를 식별하기 위한 수단으로 사용된다. 이러한 위치는 문제 서열을 참조 서열과 적절하게 정렬함으로써 결정될 수 있다. 당업자는 서열들을 정렬하여 상대 위치를 결정하는 방법을 용이하게 이해할 것이다. 예를 들어, www.ebi.ac.uk에서 이용가능한 “Clustal Omega Multiple 서열 Alignment” (2019년 5월 25일 최종 방문)을 비롯한 (이에 제한되지 않음) 다양한 정렬 툴들을 이용할 수 있다.

[0111] “유전자 조작된” 또는 “조작된”이라는 용어는 코딩 또는 비-코딩 영역 또는 이의 일부를 결실시키거나 코

딩 영역 또는 이의 일부를 삽입하는 것을 포함하는 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 세포의 게놈을 변형시키는 방법을 지칭한다. 일부 측면에서, 변형된 세포는 CD4를 발현하는 림프구, 예를 들어, T 세포 또는 변형된 세포이며, 이는 환자 또는 공여자로부터 얻을 수 있다. 이러한 세포는 세포의 게놈에 통합되는 외인성 구조체, 가령, 예를 들어, 본원에 개시된 T 세포 수용체 (TCR)를 발현하도록 변형될 수 있다. 일부 측면에서, 세포는 CD4를 발현하도록 변형된다.

[0112] “면역 반응”은 면역계의 세포 (예를 들어, T 림프구, B 림프구, 자연 살해(NK) 세포, 대식세포, 호산구, 비만 세포, 수지상 세포 및 호중구) 및 이들 세포 중 어느 하나 또는 간에 의해 생성되는 가용성 거대분자 (Abs, 사이토카인, 및 보체 포함)의 작용을 지칭하며, 병원체들로 감염된 침습성 병원체들, 세포들 또는 조직들, 암 또는 그 외 이상 세포들, 또는, 자가면역 또는 병리학적 염증의 경우, 정상 세포 또는 조직들의 선택적 표적화, 이에 대한 결함, 손상, 파괴 및/또는 이의 신체로부터의 제거를 가져올 수 있다.

[0113] “면역요법”이라는 용어는 면역 반응을 유도, 향상, 억제 또는 그 외 방식으로 변형하는 것을 포함하는 방법에 의해 질병에 걸리거나 이러한 질병에 걸릴 또는 질병이 재발할 위험이 있는 대상체를 치료하는 것을 지칭한다. 면역요법의 예에는 T 세포 요법이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. T 세포 요법에는 입양 T 세포 요법, 종양 침윤 림프구(TIL) 면역요법, 자가 세포 요법, 조작된 자가 세포 요법(eACT) 및 동종 T 세포 이식이 포함될 수 있다.

[0114] 본원에 기재된 면역요법에 사용되는 세포는 당업계에 공지된 임의의 출처들로부터 유래할 수 있다. 예를 들어, T 세포는 조혈 줄기 세포 집단으로부터 시험관내 분화될 수 있고, 또는 T 세포는 대상체로부터 수득될 수 있다. T 세포는 예를 들어 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위의 조직, 복수, 흉수, 비장 조직 및 종양으로부터 얻을 수 있다. 또한, T 세포는 당업계에서 이용가능한 하나 이상의 T 세포주로부터 유래될 수 있다. T 세포는 또한 FICOLL™분리 및/또는 성분채집과 같은 당업자에게 공지된 수많은 기술을 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액 단위로부터 얻을 수 있다. T 세포 요법을 위해 T 세포를 분리하는 또 다른 방법들은 미국 특허출원 공개공보 2013/0287748에 개시되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 면역요법은 또한 대상체에게 변형된 세포를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 이때 변형된 세포는 본원에 개시된 CD4 및 TCR을 발현한다. 일부 측면에서, 변형된 세포는 T 세포가 아니다.

[0115] 본원에 사용된 “환자”는 암(예를 들어, 림프종 또는 백혈병)을 앓고 있는 임의의 인간을 포함한다. 용어 “대상체” 및 “환자”는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0116] “펩티드”, “폴리펩티드” 및 “단백질”이라는 용어는 상호교환적으로 사용되며, 펩티드 결합에 의해 공유 연결된 아미노산 잔기로 구성된 화합물을 지칭한다. 단백질 또는 펩티드는 최소 2개의 아미노산을 포함해야 하며, 단백질 또는 펩티드의 서열을 구성할 수 있는 아미노산의 최대 수에는 제한이 없다. 폴리펩티드는 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 2개 이상의 아미노산을 포함하는 임의의 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 이 용어는, 예를 들어, 해당 분야에서 통상적으로 펩티드, 올리고펩티드 및 올리고머로도 지칭되는 짧은 사슬, 및 해당 분야에서 일반적으로 많은 유형들이 존재하는 단백질로 지칭되는 긴 사슬 모두를 지칭한다. “폴리펩티드”는, 그 중에서도, 예를 들어 생물학적으로 활성인 단편, 실질적으로 상동성인 폴리펩티드, 올리고펩티드, 동종이량체, 이종이량체, 폴리펩티드의 변이체, 변형된 폴리펩티드, 유도체, 유사체, 융합 단백질을 포함한다. 폴리펩티드는 천연 펩티드, 재조합 펩티드, 합성 펩티드, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0117] 본원에 사용된 “자극”은 자극 분자와 이의 동족 리간드의 결합에 의해 유도된 일차 반응을 지칭하며, 여기서 결합은 신호 전달 이벤트를 매개한다. “자극 분자”는 항원 제시 세포 상에 존재하는 동족 자극 리간드와 특이적으로 결합하는 T 세포, 예를 들어, T 세포 수용체(TCR)/CD4 복합체 상의 분자이다. “자극 리간드”는 항원 제시 세포(예: aAPC, 수지상 세포, B-세포 등) 상에 존재할 때 T 세포 상의 자극 분자와 특이적으로 결합함으로써, 활성화, 면역 반응의 개시, 증식 등을 비롯한 (그러나 이에 제한되지 않음) T 세포에 의한 일차 반응을 매개할 수 있다. 자극 리간드는 펩티드가 로딩된 MHC 클래스 II 분자, 항-CD4 항체, 초효능제 항-CD2 항체, 초효능제 항-CD28 항체, 및 초효능제 항-CD3 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0118] 용어 “컨디셔닝” 및 “사전-컨디셔닝”은 본원에서 상호교환적으로 사용되며 T 세포 요법을 필요로 하는 환자를 적합한 상태로 준비시키는 것을 나타낸다. 본원에서 사용된 컨디셔닝에는, 제한없이, T 세포 요법 이전의, 내인성 림프구의 수 감소, 사이토카인 싱크 제거, 하나 이상의 항상성 사이토카인 또는 전염증 인자의 혈청 수준 증가, 컨디셔닝 후 투여된 T 세포들의 이펙터 기능 향상, 항원 제시 세포 활성화 및/또는 가용성 향상, 또는 이들의 임의의 조합이 포함된다. 한 측면에서, “컨디셔닝”은 하나 이상의 사이토카인, 예를 들어 인터루킨 7(IL-7), 인터루킨 15(IL-15), 인터루킨 10(IL-10), 인터루킨 5(IL-5), 감마-유도된 단백질 10(IP-10), 인터루

킨 8(IL-8), 단핵구 주화성 단백질 1(MCP-1), 태반 성장 인자(PLGF), C-반응성 단백질(CRP), 가용성 세포간 접착 분자 1(sICAM-1), 가용성 혈관 접착 분자 1(sVCAM-1), 또는 이들의 임의의 조합의 혈청 수준을 증가시키는 것을 포함한다. 또 다른 측면에서, “컨디셔닝”은 IL-7, IL-15, IP-10, MCP-1, PLGF, CRP, 또는 이들의 임의의 조합의 혈청 수준을 증가시키는 것을 포함한다.

[0119] 대상체를 “치료” 또는 “치료하는 것”은 질병과 관련된 증상, 합병증 또는 상태, 또는 생화학적 징후의 발병, 진행, 발달, 중증도 또는 재발을 역전, 완화, 개선, 억제, 감속 또는 예방할 목적으로 대상체에 대해 수행되는 모든 유형의 개입 또는 절차 또는 활성제의 투여를 지칭한다. 한 측면에서, “치료” 또는 “치료하는 것”은 부분 관해를 포함한다. 또 다른 측면에서, “치료” 또는 “치료하는 것”은 완전 관해를 포함한다.

[0120] 대안 (예를 들어, “또는”)의 사용은 대안들 중 하나, 둘 모두 또는 이들의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에서 사용되는 부정관사 “하나 (“a” 또는 “an”)는 인용되거나 열거된 구성요소의 “하나 이상”을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.

[0121] 용어 “약” 또는 “본질적으로 포함하는”은 해당 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 결정된 특정 수치 또는 조성에 대해 허용가능한 오차 범위 내에 있음을 지칭하며, 이는 부분적으로 그 수치 또는 조성이 어떻게 측정 또는 결정되는지, 즉, 측정 시스템의 한계에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, “약” 또는 “본질적으로 포함하는”은 당업계의 관행에 따라 1 이내 또는 1 초과의 표준 편차를 의미할 수 있다. 대안적으로, “약” 또는 “본질적으로 포함하는”은 최대 10%(즉, $\pm 10\%$)의 범위를 의미할 수 있다. 예를 들어, 약 3mg은 (10%의 경우) 2.7mg과 3.3mg 사이의 임의의 수치를 포함할 수 있다. 또한, 특히 생물학적 시스템 또는 프로세스와 관련하여 이 용어는 소정의 수치의 최대 10배 또는 최대 5배 값을 의미할 수 있다. 특정 수치 또는 조성이 출원 및 청구범위에 제공되는 경우, 달리 명시되지 않는 한 “약” 또는 “본질적으로 포함하는”의 의미는 해당 특정 수치 또는 조성에 대해 허용가능한 오차 범위 내에 있는 것으로 가정해야 한다.

[0122] 본원에 기재된 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비율 범위 또는 정수 범위는, 달리 명시되지 않는 한, 인용된 범위 내의 임의의 정수 값 그리고 적절한 경우 이의 분율 (예를 들어, 소정의 정수의 10분의 1 및 100분의 1)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0123] 본 발명의 다양한 측면들을 다음 하위섹션에서 더 자세히 설명한다.

[0124] II. 본 발명의 방법

[0125] 본 발명은 T 세포를 (i) CD4 결합이 향상된 HLA 클래스 II 분자 및 (ii) 펩티드, 예를 들어, 에피토프를 포함하는 복합체와 접촉시키는 단계를 포함하는 MHC 클래스 II-특이적 TCR을 식별하는 방법에 관한 것이다. 특정 측면에서, T 세포는 CD4를 발현한다. 특정 측면에서, T 세포는 하나 이상의 TCR을 발현한다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II-특이적 TCR은 MHC 클래스 II 분자 및 펩티드를 포함하는 복합체에 특이적으로 결합한다.

[0126] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 알파 사슬 및 베타 사슬을 포함하고, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬, 베타 사슬, 또는 알파 사슬과 베타 사슬 모두는 MHC 클래스 II 분자의 야생형 알파 사슬 및/또는 베타 사슬에 비해 하나 이상의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 알파 사슬은 MHC 클래스 II 분자의 야생형 알파 사슬에 비해 하나 이상의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 베타 사슬은 MHC 클래스 II 분자의 야생형 베타 사슬에 비해 하나 이상의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 알파 사슬은 MHC 클래스 II 분자의 야생형 알파 사슬에 비해 하나 이상의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 베타 사슬은 MHC 클래스 II 분자의 야생형 베타 사슬에 비해 하나 이상의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0127] 일부 측면에서, 하나 이상의 돌연변이는 치환 돌연변이를 포함한다. 일부 측면에서, 하나 이상의 돌연변이는 결실 돌연변이를 포함한다. 일부 측면에서, 하나 이상의 돌연변이는 삽입 돌연변이를 포함한다. 일부 측면에서, 하나 이상의 돌연변이는 단일 아미노산의 하나 이상의 이중 아미노산으로의 치환을 포함한다. 일부 측면에서, 하나 이상의 돌연변이는 단일 아미노산의 상이한 아미노산으로의 치환을 포함한다. 일부 측면에서, 하나 이상의 돌연변이는 단일 아미노산의 2개의 상이한 아미노산, 3개의 상이한 아미노산, 4개의 상이한 아미노산, 5개의 상이한 아미노산, 또는 5개 초과 상이한 아미노산으로의 치환을 포함한다.

[0128] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 이량체이다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 삼량체이다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 사량체이다.

[0129] 본 발명의 특정 측면은 인간 대상체로부터 수득된 T 세포들의 표적 집단을 풍부화(enriching)시키는 방법에 관

한 것이다. 일부 측면에서, 이 방법은 T 세포를 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 이 방법은 T 세포를 본원에 개시된 세포, 예를 들어 APC와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 측면에서, 이러한 접촉단계 후, T 세포들의 농후화된 집단은 접촉단계 전 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 T 세포의 수에 비해 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있는 더 많은 수의 T 세포를 포함한다.

[0130] 본 발명의 일부 측면은 질병 세포, 예를 들어, 종양 세포를 표적화할 수 있는 T 세포를 선택하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 이러한 방법은 단리된 T 세포들의 집단을 본원에 개시된 MHC 클래스 II 분자 및 폴리펩티드, 예를 들어, 질병 세포에 의해 발현된 항원, 예를 들어, 종양-발현된 폴리펩티드의 단편, 예를 들어, 에피토프를 포함하는 복합체와 시험관내 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0131] 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법에 사용된 T 세포는 인간 대상체로부터 획득된다. 인간 대상체로부터 획득된 T 세포는 본원에 개시된 임의의 T 세포일 수 있다. 일부 측면에서, 인간 대상체로부터 얻은 T 세포는 종양 침윤 림프구(TIL)이다.

[0132] 일부 측면에서, 상기 방법은 MHC 클래스 II 분자에 의해 결합되는 T 세포를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 상기 방법은 풍부화된 T 세포들을 인간 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 대상체는 T 세포를 수용하기에 앞서, 본원에 기재된 바와 같이 사전컨디셔닝된다.

[0133] 일부 측면에서, 상기 방법은 MHC 클래스 II 분자에 결합되는 TCR을 단리하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 상기 방법은 TCR을 시퀀싱하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 상기 방법은 TCR을 클로닝하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 상기 방법은 숙주 세포에서 TCR 또는 이의 변형된 변이체를 재조합적으로 발현시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 숙주 세포는 면역 세포, 예를 들어, T 세포이다. 일부 측면에서, 상기 방법은 숙주 세포를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 대상체는 암을 보유하고, TCR을 포함하는 숙주 세포는 대상체의 암을 치료한다.

[0134] II.A.MHC 클래스 II 분자

[0135] 인간 백혈구 항원(HLA) 체계 (인간의 구조적 적합성 복합체[MHC])는 면역계의 중요한 부분이며 6번 염색체에 위치한 유전자에 의해 제어된다. 이것은 항원성 펩티드를 T 세포의 TCR에 제시하도록 특화된 세포 표면 분자를 인코딩한다. (또한 면역계의 개요를 참조하라.) 항원 (Ag)을 제시하는 MHC 분자들은 다음과 같은 2가지 주요 분류로 나뉜다: 클래스 I MHC 분자 및 클래스 II MHC 분자.

[0136] 클래스 II MHC 분자는 전문 항원 제시 세포 (APC)의 표면에 막형단 당단백질로서 존재한다. 온전한 클래스 II 분자는 알파 사슬과 베타 사슬로 구성된다. 다음과 같은 HLA 복합체의 3개 유전자좌가 MHC 클래스 II 단백질을 인코딩한다: HLA-DP, HLA-DQ 및 HLA-DR. CD4 분자를 발현하는 T 세포는 클래스 II MHC 분자와 반응한다. 이 림프구는 종종 이펙터 및 헬퍼 기능을 가지며 세포내 병원체에 감염된 자가 세포를 제거하거나 세포의 기생충을 파괴하고 CD8 T 세포와 같은 다른 T 세포를 돕는 반응을 활성화한다. 전문 APC만이 클래스 II MHC 분자를 발현하기 때문에 이들 세포만이 CD4 T 세포에 대한 항원을 제시한다 (CD4는 MHC 클래스 II 분자의 알파 및 베타 사슬의 알파-2 및 베타-2 도메인의 비다형성 부분에 각각 결합한다).

[0137] 일부 측면에서, HLA 클래스 II 알파 및 베타 사슬은 HLA-DP, HLA-DQ 및 HLA-DR 대립유전자에서 선택된다. 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 베타 사슬은 HLA-DP 대립유전자이다. 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 알파 사슬은 HLA-DP 대립유전자이다. 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 베타 사슬은 HLA-DQ 대립유전자이다. 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 알파 사슬은 HLA-DQ 대립유전자이다. 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 베타 사슬은 HLA-DR 대립유전자이다. 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 알파 사슬은 HLA-DR 대립유전자이다.

[0138] II.A.1.HLA-DP 분자

[0139] 많은 HLA-DP 대립유전자가 당업계에 공지되어 있고, 임의의 공지된 대립유전자가 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. HLA-DP 알파 사슬 및 베타 사슬 대립유전자의 예를 표 3에 나타낸다. 업데이트된 HLA 대립유전자 목록은 hla.alleles.org/ (2019년 2월 27일 최종 방문)에 제공된다.

[0140] 표 3: DP 베타 사슬 및 알파 사슬 아미노산 및 뉴클레오티드 서열.

베타 사슬
<u>DPB1*04:01 세포외 도메인 (서열 번호: 1)</u> RATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEFARFDSDVGEFRAVTELGRPAAEYWNSQKDILEEKRAVPDRMCRHN YELGGPMTLQRRVQPRVNVSPSKKGPLQHNNLLVCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVVSTNLIRNGDWTQILVM LEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSK
<u>DPB1*04:01 세포외 도메인 (서열 번호: 2)</u> AGGGCCACTCCAGAGAATTACCTTTTCCAGGGACGGCAGGAATGCTACGCGTTTAATGGGACACAGCGCTTCCTGG AGAGATACATCTACAACCGGGAGGAGTTCGCGCGCTTCGACAGCGACGTGGGGGAGTTCCGGGCGGTGACGGAG CTGGGGCGGGCTGCTGCGGAGTACTGGAACAGCCAGAGGACATCCTGGAGGAGAAGCGGGCAGTGCCGGACA GGATGTGCAGACACAACCTACGAGCTGGGCGGGCCCATGACCTGCAGCGCCGAGTCCAGCCTAGGGTGAATGTTT CCCCCTCCAAGAAGGGGCCCTTGACGACCCACAACCTGCTGTCTGCCACGTGACGGATTCTACCCAGGCAGCAT TCAAGTCCGATGGTCTCTGAATGGACAGGAGGAAACAGCTGGGGTCTGTCCACCAACCTGATCCGTAATGGAGA CTGGACCTTCAGATCCTGGTGATGCTGAAATGACCCCCAGCAGGGAGATGTCTACACCTGCCAAGTGGAGCA CACCAGCCTGGATAGTCTGTCAACGTGGAGTGGGAAGGCACAGTCTGATTCTGCCCGGAGTAAG
<u>DPB1*04:01 L112W/V141M 세포외 도메인 (서열 번호: 3)</u> RATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEFARFDSDVGEFRAVTELGRPAAEYWNSQKDILEEKRAVPDRMCRHN YELGGPMTLQRRVQPRVNVSPSKKGPLQHNNWLCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVMSTNLIRNGDWTQILV MLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSK
<u>신호 펩티드: DPB1*04:01 L112W/V141M 세포외 도메인, Gly/Ser 링커, Zip 서열 및 His 태그 서열) (서열 번호: 4)</u> MMRPVLVLLFATSALARATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEFARFDSDVGEFRAVTELGRPAAEYWNSQK DILEEKRAVPDRMCRHNYELGGPMTLQRRVQPRVNVSPSKKGPLQHNNWLCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGV MSTNLIRNGDWTQILVMLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKGGGGSLEIAAFLERENTALET RVAELRQVRVQLRNRVRSQYRTRYGPLGGGK
<u>전장 야생형 DPB1*04:01 (서열 번호: 5)</u> MMVLQVSAAPRTVALTALLMVLTSVVQGRATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEFARFDSDVGEFRAVTEL GRPAAEYWNSQKDILEEKRAVPDRMCRHNYELGGPMTLQRRVQPRVNVSPSKKGPLQHNNLLVCHVTDFYPGSIQVR WFLNGQEETAGVVSTNLIRNGDWTQILVMLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKTLTGAGGFV LGLICGVGIFMHRRSKKVQRGSA
<u>신호 펩티드: DPB1*04:01 세포외 도메인 및 Gly/Ser 링커, Zip 서열, GS 링커, 및 비오틴화 서열) (서열 번호: 256)</u> MMRPVLVLLFATSALARATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLERYIYNREEFARFDSDVGEFRAVTELGRPAAEYWNSQK DILEEKRAVPDRMCRHNYELGGPMTLQRRVQPRVNVSPSKKGPLQHNNLLVCHVTDFYPGSIQVRWFLNGQEETAGVV

[0141]

STNLIRNGDWTQILVMLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKGGGGSLEIEAAFLERENTALET
AELRQRVQRLNRVSYRTRYGPLGGGKGSGLNDIFEAQKIEWHE

신호 펩티드: DPB1*04:01 세포외 도메인, Gly/Ser 링커; Zip 서열; GS 링커 및 비오틴화 서열) (서열 번호: 257)

ATGATGAGGCCCATCGTGCTGGTGCTGCTGTTCCGCACATCTGCCCTGGCCAGAGCCACCCCGAGAACTACCTGTT
TCAGGGCCGGCAGGAATGCTACGCCTTCAACGGCACCCAGCGGTTTCTGGAACGGTACATCTACAACCGGGAAGA
GTTCCGCAGATTCGACAGCGACGTGGGCGAGTTCAGAGCCGTGACAGAGCTGGGCAGACCTGCCGCCGAGTACTG
GAAACGCCAGAAAGGACATCTTGGAAGAGAAGCGGGCCGTGCCCGACCGGATGTGCAGACACAATTACGAGCTGG
GAGGCCCATGACCTCTGCAGAGAAGAGTGCAGCCAGAGTGAACGTGTCCCCAGCAAGAAGGGCCCCCTGCAG
CACCACAACCTTGCTTGTCTGCCACGTGACCGACTTCTACCCCGGCTCTATCCAAGTGCGGTGGTTCCTGAACGGCCA
GGAAGAGACAGCCGGCGTGGTGTCCACCAACCTGATCAGAAACGGCGACTGGACCTTCAGATCCTCGTGATGCT
GGAAATGACCCCCAGCAGGGCGACGTGTACACCTGTCAAGGTGGAACACACCCAGCCTGGACAGCCCCGTGACCG
TGGAATGGAAGGCCAGAGCGATAGCGCCAGAAGCAAGCGCGCGAGGCAGCCTGGAATCGAGGCCGCCCTT
CCTGGAAAGAGAGAACACCGCCCTGGAAACCCGGGTGGCCGAGCTGAGACAGAGAGTGCAGAGACTGCGGAAC
CGGGTGTCCAGTACCGGACCAGATATGGCCCTCTGGGAGGCGGCAAGGGTCCGGCTTGAACGACATTTTGTAG
GCCAGAAAGATAGAGTGGCACGAGTGA

신호 펩티드: DPB1*04:01 L112W/V141M 세포외 도메인, Gly/Ser 링커; Zip 서열; GS 링커 및 비오틴화 서열) (서열 번호: 258)

MMRPVIVLLFAT\$ALARATPENYLFQGRQECYAFNGTQRFLEIYINREEFARFDSVGEFRAVTELGPRAAEYWN\$QK
DILEEKRAVPDRMCRHNYELGGPMTLQRRVQPRVNVSP\$KGPLQH\$HNWL\$VCHVTD\$FYPG\$IQVRW\$FLNGQEETAGV
M\$TNLIRNGDWTQILVMLEMTPQQGDVYTCQVEHTSLDSPVTVEWKAQSDSARSKGGGGSLEIEAAFLERENTALET
VAELRQRVQRLNRVSYRTRYGPLGGGKGSGLNDIFEAQKIEWHE

신호 펩티드: DPB1*04:01 L112W/V141M 세포외 도메인, Gly/Ser 링커; Zip 서열; GS 링커 및 비오틴화 서열) (서열 번호: 259)

ATGATGAGGCCCATCGTGCTGGTGCTGCTGTTCCGCACATCTGCCCTGGCCAGAGCCACCCCGAGAACTACCTGTT
TCAGGGCCGGCAGGAATGCTACGCCTTCAACGGCACCCAGCGGTTTCTGGAACGGTACATCTACAACCGGGAAGA
GTTCCGCAGATTCGACAGCGACGTGGGCGAGTTCAGAGCCGTGACAGAGCTGGGCAGACCTGCCGCCGAGTACTG
GAAACGCCAGAAAGGACATCTTGGAAGAGAAGCGGGCCGTGCCCGACCGGATGTGCAGACACAATTACGAGCTGG
GAGGCCCATGACCTCTGCAGAGAAGAGTGCAGCCAGAGTGAACGTGTCCCCAGCAAGAAGGGCCCCCTGCAG
CACCACAACCTGGCTTGTCTGCCACGTGACCGACTTCTACCCCGGCTCTATCCAAGTGCGGTGGTTCCTGAACGGCC
AGGAAGAGACAGCCGGCGTGATGTCCACCAACCTGATCAGAAACGGCGACTGGACCTTCAGATCCTCGTGATGC
TGGAATGACCCCCAGCAGGGCGACGTGTACACCTGTCAAGGTGGAACACACCCAGCCTGGACAGCCCCGTGACC
GTGGAATGGAAGGCCAGAGCGATAGCGCCAGAAGCAAGCGCGCGAGGCAGCCTGGAATCGAGGCCGCCCT
TCTGGAAAGAGAGAACACCGCCCTGGAAACCCGGGTGGCCGAGCTGAGACAGAGAGTGCAGAGACTGCGGAAC
CGGGTGTCCAGTACCGGACCAGATATGGCCCTCTGGGAGGCGGCAAGGGTCCGGCTTGAACGACATTTTGTAG

<u>GCCCAGAAGATAGAGTGGCACGAGTGA</u>
말파 사슬
<u>DPA1*01:03 세포외 도메인 (서열 번호: 6)</u> IKADHVSITYAAFVQTHRPTGEFMFEFDEDEMFYVDLKKETVWHLEEFQAFSFEAQGGLANIALNNLNTLIQRSNHT QATNDPPEVTVPFKEPVELGQPNLTICHIDKFFPPVLNVTWLCNGELVTEGVAESLFLPRTDYSFHKFHYLTFVPSAEDFYD CRVEHWGLDQPLLKHWEAQEPIQMPETTET
<u>DPA1*01:03 세포외 도메인 (서열 번호: 7)</u> ATCAAGGCCGACACGTGTCACATACGCCGCCTTCGTGCAGACCCACAGACCCACCGGCGAGTTCATGTTTCGAGT TCGACGAGGACGAGATGTTCTACGTGGACCTGGACAAGAAAGAAACCGTGTGGCACCTGGAAGAGTTTCGGCCAG GCCTTCAGCTTTGAGGCCAGGGCGGACTGGCCAATATGCCATCCTGAACAACAACCTGAACACCTGATCCAGC GGAGCAACCACACCCAGGCCACCAACGATCCCCCGAAGTGACCGTGTCCCAAAGAACCCGTGGAACCTGGGCC AGCCCAATACCTGATCTGCCACATCGACAAGTCTTCCCCCGTGTGAACGTGACCTGGCTGTGCAATGGCGA GCTCGTGACAGAGGGCGTGGCCGAGTCTCTGTCTGCCAGAACCGACTACAGCTTCCACAAGTCCACTACCTG ACCTTCGTGCCCAGCGCCGAGGACTTCTACGACTGCAGAGTGGAACACTGGGGCCTGGACCAGCCCCGTGCTGAAA CATTGGGAAGCCAGGAACCCATCCAGATGCCCGAGACAACCGAGACA
<u>신호 펩티드: DPA1*01:03 세포외 도메인 Gly/Ser 링커, Zip 서열 및 His 태그 서열 (서열 번호: 8)</u> MMRPVIVLLFATSALAIKADHVSITYAAFVQTHRPTGEFMFEFDEDEMFYVDLKKETVWHLEEFQAFSFEAQGGLANI AILNNLNTLIQRSNHTQATNDPPEVTVPFKEPVELGQPNLTICHIDKFFPPVLNVTWLCNGELVTEGVAESLFLPRTDYSF HKFHYLTFVPSAEDFYDCRVEHWGLDQPLLKHWEAQEPIQMPETTETGGGGSLEIRAAFLRQNTALRTEVAELEQEVQR LENEVSQYETRYGPLGGGKGSHHHHH
<u>신호 펩티드: DPA1*01:03 세포외 도메인 Gly/Ser 링커, Zip 서열 및 His 태그 서열 (10X) (서열 번호: 260)</u> MMRPVIVLLFATSALAIKADHVSITYAAFVQTHRPTGEFMFEFDEDEMFYVDLKKETVWHLEEFQAFSFEAQGGLANI AILNNLNTLIQRSNHTQATNDPPEVTVPFKEPVELGQPNLTICHIDKFFPPVLNVTWLCNGELVTEGVAESLFLPRTDYSF HKFHYLTFVPSAEDFYDCRVEHWGLDQPLLKHWEAQEPIQMPETTETGGGGSLEIRAAFLRQNTALRTEVAELEQEVQR LENEVSQYETRYGPLGGGKGSHHHHHHHHH
<u>신호 펩티드: DPA1*01:03 세포외 도메인 Gly/Ser 링커, Zip 서열 및 His 태그 서열 (10X) (서열 번호: 261)</u> ATGATGAGGCCCATCGTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCCACATCTGCCCTGGCCATCAAGGCCGACACGTGTCCACAT ACGCCGCCTTCGTGCAGACCCACAGACCCACCGGCGAGTTCATGTTTCGAGTTCGACGAGGACGAGATGTTCTACGT GGACCTGGACAAGAAAGAAACCGTGTGGCACCTGGAAGAGTTCGGCCAGGCCTTCAGCTTTGAGGCCAGGGCG GACTGGCCAATATGCCATCCTGAACAACAACCTGAACACCTGATCCAGCGGAGCAACCACACCCAGGCCACCA ACGATCCCCCGAAGTGACCGTGTTCCAAAGAACCCGTGGAACCTGGGCCAGCCCAATACCCTGATCTGCCACAT CGACAAGTCTTCCCCCGTGTGAACGTGACCTGGCTGTGCAATGGCGAGCTCGTGACAGAGGGCGTGGCCGA GTCTCTGTTCTGCCAGAACCGACTACAGCTTCCACAAGTTCCTACTACCTGACCTTCGTGCCAGCGCCGAGGACT TCTACGACTGCAGAGTGGAACACTGGGGCCTGGACCAGCCCCGTGCTGAAACATTGGGAAGCCAGGAACCCATCC AGATGCCCGAGACAACCGAGACAGGCGGCGGAGGCGAGCCTGGAATCAGAGCCGCCTTCCTGCGGCAGAGAAAC ACCGCCCTGAGAACCGAAGTGCCGAGCTGGAACAGGAAGTGCAGCGGCTGGAAACGAGGTGTCCAGTACGA
<u>GACAAGATACGGCCCTCTGGGAGGCGGCAAGGGCTCTACCAACCACCATCACCATCATCATCACCATTGA</u>
신호 펩티드 (피브로인 경쇄 유래)
MMRPVIVLLFATSALA (서열 번호: 9)

[0142]

II.A.1.a.HLA-DP 베타 사슬

[0143]

특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DP 베타 사슬을 포함하고, 이때 DP 베�타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 포함한다. 류신 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 발린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 이소류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아

미노산은 메티오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 페닐알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 티로신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0144] 일부 구체예들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함한다.

[0145] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DP 베타 사슬을 포함하고, 이때 DP 베�타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 발린 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 발린 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 이소류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 페닐알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 티로신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0146] 일부 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함한다.

[0147] 본 발명의 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 야생형 DP 베타 사슬에 비해 둘 이상의 치환 돌연변이를 포함하는 DP 베타 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, DP 베타 사슬은 야생형 DP 베타 사슬에 비해 적어도 2개의 돌연변이, 적어도 3개의 돌연변이, 적어도 4개의 돌연변이, 적어도 5개의 돌연변이, 적어도 6개의 돌연변이, 적어도 7개의 돌연변이, 적어도 8개의 돌연변이, 적어도 9개의 돌연변이, 또는 적어도 10개의 돌연변이를 포함한다.

[0148] 특정 측면들에서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산 및 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산, 또는 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산 및 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; 그리고 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된다.

[0149] 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이고; 그리고 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된다. 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; 그리고 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치

에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이고; 그리고 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다.

- [0150] 특정 측면들에서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다.
- [0151] 특정 측면들에서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 메티오닌 이외의 아미노산을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에서 메티오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에서 메티오닌 이외의 아미노산은 이소류신이다.
- [0152] 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산 및 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산 및 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 메티오닌 이외의 아미노산을 포함한다.
- [0153] 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판, 및 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함한다. 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판, 및 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 이소류신을 포함한다.
- [0154] 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, 및 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, 및 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 메티오닌 이외의 아미노산을 포함한다.
- [0155] 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 이소류신을 포함한다.
- [0156] 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 메티오닌 이외의 아미노산을 포함한다.
- [0157] 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 이소류신을 포함한다.
- [0158] 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 발린을 포함한다. 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 서열 번호: 1에 상응하는 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에서 메티오닌을 포함한다. 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, 및 (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린을 포함한다. 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, 및 (iii) 서열 번호: 1에 상응하는 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함한다. 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린, 및 (iv) 서열 번호: 1에 상응하는 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함한다.

- [0159] 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린을 포함한다. 일부 측면들에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (iii) 서열 번호: 1에 상응하는 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함한다. 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린, 및 (iv) 서열 번호: 1에 상응하는 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함한다.
- [0160] 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 메티오닌, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 이소류신을 포함한다.
- [0161] 특정 측면들에서, 본원에 기재된 DP 베타 사슬은 참조 HLA 클래스 II 분자와 비교하여 CD4 단백질에 대해 증가된 친화도를 갖는다. 일부 측면에서, 참조 HLA 클래스 II 분자는 야생형 DP 베타 사슬을 갖는 HLA 클래스 II 분자이다. 일부 측면에서, 참조 HLA 클래스 II 분자는 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 류신 및/또는 (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 발린을 포함하는 DP 베타 사슬을 가지는 HLA 클래스 II 분자이다.
- [0162] 일부 측면에서, CD4에 대한 증가된 친화도는 CD4에 대한 참조 HLA 클래스 II 분자의 친화도 보다 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 25배, 적어도 약 30배, 적어도 약 35배, 적어도 약 40배, 적어도 약 45배, 적어도 약 50배, 적어도 약 75배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 300배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배, 적어도 약 1000배, 적어도 약 1500배, 적어도 약 2000배, 적어도 약 2500배, 적어도 약 3000배, 적어도 약 3500배, 적어도 약 4000배, 적어도 약 4500배, 또는 적어도 약 4000배 더 크다.
- [0163] 일부 측면에서, CD4에 대한 증가된 친화도는 CD4에 대한 참조 HLA 클래스 II 분자의 친화도 보다 적어도 약 1.5배 내지 적어도 약 5000배, 1.5배 내지 적어도 약 4000배, 1.5배 내지 적어도 약 3000배, 1.5배 내지 적어도 약 2000배, 1.5배 내지 적어도 약 1000배, 10배 내지 적어도 약 5000배, 10배 내지 적어도 약 4000배, 10배 내지 적어도 약 3000배, 10배 내지 적어도 약 2000배, 10배 내지 적어도 약 1000배, 10배 내지 적어도 약 900배, 10배 내지 적어도 약 800배, 10배 내지 적어도 약 700배, 10배 내지 적어도 약 600배, 10배 내지 적어도 약 500배, 10배 내지 적어도 약 400배, 10배 내지 적어도 약 300배, 10배 내지 적어도 약 200배, 10배 내지 적어도 약 100배, 100배 내지 적어도 약 5000배, 100배 내지 적어도 약 4000배, 100배 내지 적어도 약 3000배, 100배 내지 적어도 약 2000배, 100배 내지 적어도 약 1000배, 100배 내지 적어도 약 900배, 100배 내지 적어도 약 800배, 100배 내지 적어도 약 700배, 100배 내지 적어도 약 600배, 100배 내지 적어도 약 500배, 100배 내지 적어도 약 400배, 100배 내지 적어도 약 300배, 또는 100배 내지 적어도 약 200배 더 크다.
- [0164] 특정 측면들에서, DP 베타 사슬은 DPB1*01, DPB1*02, DPB1*03, DPB1*04, DPB1*05, DPB1*06, DPB1*08, DPB1*09, DPB1*10, DPB1*100, DPB1*101, DPB1*102, DPB1*103, DPB1*104, DPB1*105, DPB1*106, DPB1*107, DPB1*108, DPB1*109, DPB1*11, DPB1*110, DPB1*111, DPB1*112, DPB1*113, DPB1*114, DPB1*115, DPB1*116, DPB1*117, DPB1*118, DPB1*119, DPB1*120, DPB1*121, DPB1*122, DPB1*123, DPB1*124, DPB1*125, DPB1*126, DPB1*127, DPB1*128, DPB1*129, DPB1*13, DPB1*130, DPB1*131, DPB1*132, DPB1*133, DPB1*134, DPB1*135, DPB1*136, DPB1*137, DPB1*138, DPB1*139, DPB1*14, DPB1*140, DPB1*141, DPB1*142, DPB1*143, DPB1*144, DPB1*145, DPB1*146, DPB1*147, DPB1*148, DPB1*149, DPB1*15, DPB1*150, DPB1*151, DPB1*152, DPB1*153, DPB1*154, DPB1*155, DPB1*156, DPB1*157, DPB1*158, DPB1*159, DPB1*16, DPB1*160, DPB1*161, DPB1*162, DPB1*163, DPB1*164, DPB1*165, DPB1*166, DPB1*167, DPB1*168, DPB1*169, DPB1*17, DPB1*170, DPB1*171, DPB1*172, DPB1*173, DPB1*174, DPB1*175, DPB1*176, DPB1*177, DPB1*178, DPB1*179, DPB1*18, DPB1*180, DPB1*181, DPB1*182, DPB1*183, DPB1*184, DPB1*185, DPB1*186, DPB1*187, DPB1*188, DPB1*189, DPB1*19, DPB1*190, DPB1*191, DPB1*192, DPB1*193, DPB1*194, DPB1*195, DPB1*196, DPB1*197, DPB1*198, DPB1*199, DPB1*20, DPB1*200, DPB1*201, DPB1*202, DPB1*203, DPB1*204, DPB1*205, DPB1*206, DPB1*207, DPB1*208, DPB1*209, DPB1*21, DPB1*210, DPB1*211, DPB1*212, DPB1*213, DPB1*214, DPB1*215, DPB1*216, DPB1*217, DPB1*218, DPB1*219, DPB1*22, DPB1*220, DPB1*221, DPB1*222, DPB1*223, DPB1*224, DPB1*225, DPB1*226,

DPB1*227,	DPB1*228,	DPB1*229,	DPB1*23,	DPB1*230,	DPB1*231,	DPB1*232,	DPB1*233,	DPB1*234,	DPB1*235,
DPB1*236,	DPB1*237,	DPB1*238,	DPB1*239,	DPB1*24,	DPB1*240,	DPB1*241,	DPB1*242,	DPB1*243,	DPB1*244,
DPB1*245,	DPB1*246,	DPB1*247,	DPB1*248,	DPB1*249,	DPB1*25,	DPB1*250,	DPB1*251,	DPB1*252,	DPB1*253,
DPB1*254,	DPB1*255,	DPB1*256,	DPB1*257,	DPB1*258,	DPB1*259,	DPB1*26,	DPB1*260,	DPB1*261,	DPB1*262,
DPB1*263,	DPB1*264,	DPB1*265,	DPB1*266,	DPB1*267,	DPB1*268,	DPB1*269,	DPB1*27,	DPB1*270,	DPB1*271,
DPB1*272,	DPB1*273,	DPB1*274,	DPB1*275,	DPB1*276,	DPB1*277,	DPB1*278,	DPB1*279,	DPB1*28,	DPB1*280,
DPB1*281,	DPB1*282,	DPB1*283,	DPB1*284,	DPB1*285,	DPB1*286,	DPB1*287,	DPB1*288,	DPB1*289,	DPB1*29,
DPB1*290,	DPB1*291,	DPB1*292,	DPB1*293,	DPB1*294,	DPB1*295,	DPB1*296,	DPB1*297,	DPB1*298,	DPB1*299,
DPB1*30,	DPB1*300,	DPB1*301,	DPB1*302,	DPB1*303,	DPB1*304,	DPB1*305,	DPB1*306,	DPB1*307,	DPB1*308,
DPB1*309,	DPB1*31,	DPB1*310,	DPB1*311,	DPB1*312,	DPB1*313,	DPB1*314,	DPB1*315,	DPB1*316,	DPB1*317,
DPB1*318,	DPB1*319,	DPB1*32,	DPB1*320,	DPB1*321,	DPB1*322,	DPB1*323,	DPB1*324,	DPB1*325,	DPB1*326,
DPB1*327,	DPB1*328,	DPB1*329,	DPB1*33,	DPB1*330,	DPB1*331,	DPB1*332,	DPB1*333,	DPB1*334,	DPB1*335,
DPB1*336,	DPB1*337,	DPB1*338,	DPB1*339,	DPB1*34,	DPB1*340,	DPB1*341,	DPB1*342,	DPB1*343,	DPB1*344,
DPB1*345,	DPB1*346,	DPB1*347,	DPB1*348,	DPB1*349,	DPB1*35,	DPB1*350,	DPB1*351,	DPB1*352,	DPB1*353,
DPB1*354,	DPB1*355,	DPB1*356,	DPB1*357,	DPB1*358,	DPB1*359,	DPB1*36,	DPB1*360,	DPB1*361,	DPB1*362,
DPB1*363,	DPB1*364,	DPB1*365,	DPB1*366,	DPB1*367,	DPB1*368,	DPB1*369,	DPB1*37,	DPB1*370,	DPB1*371,
DPB1*372,	DPB1*373,	DPB1*374,	DPB1*375,	DPB1*376,	DPB1*377,	DPB1*378,	DPB1*379,	DPB1*38,	DPB1*380,
DPB1*381,	DPB1*382,	DPB1*383,	DPB1*384,	DPB1*385,	DPB1*386,	DPB1*387,	DPB1*388,	DPB1*389,	DPB1*39,
DPB1*390,	DPB1*391,	DPB1*392,	DPB1*393,	DPB1*394,	DPB1*395,	DPB1*396,	DPB1*397,	DPB1*398,	DPB1*399,
DPB1*40,	DPB1*400,	DPB1*401,	DPB1*402,	DPB1*403,	DPB1*404,	DPB1*405,	DPB1*406,	DPB1*407,	DPB1*408,
DPB1*409,	DPB1*41,	DPB1*410,	DPB1*411,	DPB1*412,	DPB1*413,	DPB1*414,	DPB1*415,	DPB1*416,	DPB1*417,
DPB1*418,	DPB1*419,	DPB1*420,	DPB1*421,	DPB1*422,	DPB1*423,	DPB1*424,	DPB1*425,	DPB1*426,	DPB1*427,
DPB1*428,	DPB1*429,	DPB1*430,	DPB1*431,	DPB1*432,	DPB1*433,	DPB1*434,	DPB1*435,	DPB1*436,	DPB1*437,
DPB1*438,	DPB1*439,	DPB1*44,	DPB1*440,	DPB1*441,	DPB1*442,	DPB1*443,	DPB1*444,	DPB1*445,	DPB1*446,
DPB1*447,	DPB1*448,	DPB1*449,	DPB1*45,	DPB1*450,	DPB1*451,	DPB1*452,	DPB1*453,	DPB1*454,	DPB1*455,
DPB1*456,	DPB1*457,	DPB1*458,	DPB1*459,	DPB1*46,	DPB1*460,	DPB1*461,	DPB1*462,	DPB1*463,	DPB1*464,
DPB1*465,	DPB1*466,	DPB1*467,	DPB1*468,	DPB1*469,	DPB1*47,	DPB1*470,	DPB1*471,	DPB1*472,	DPB1*473,
DPB1*474,	DPB1*475,	DPB1*476,	DPB1*477,	DPB1*478,	DPB1*479,	DPB1*48,	DPB1*480,	DPB1*481,	DPB1*482,
DPB1*483,	DPB1*484,	DPB1*485,	DPB1*486,	DPB1*487,	DPB1*488,	DPB1*489,	DPB1*49,	DPB1*490,	DPB1*491,
DPB1*492,	DPB1*493,	DPB1*494,	DPB1*495,	DPB1*496,	DPB1*497,	DPB1*498,	DPB1*499,	DPB1*50,	DPB1*500,
DPB1*501,	DPB1*502,	DPB1*503,	DPB1*504,	DPB1*505,	DPB1*506,	DPB1*507,	DPB1*508,	DPB1*509,	DPB1*51,
DPB1*510,	DPB1*511,	DPB1*512,	DPB1*513,	DPB1*514,	DPB1*515,	DPB1*516,	DPB1*517,	DPB1*518,	DPB1*519,
DPB1*52,	DPB1*520,	DPB1*521,	DPB1*522,	DPB1*523,	DPB1*524,	DPB1*525,	DPB1*526,	DPB1*527,	DPB1*528,
DPB1*529,	DPB1*53,	DPB1							

DPB1*692, DPB1*693, DPB1*694, DPB1*695, DPB1*696, DPB1*697, DPB1*698, DPB1*699, DPB1*70, DPB1*700, DPB1*701, DPB1*702, DPB1*703, DPB1*704, DPB1*705, DPB1*706, DPB1*707, DPB1*708, DPB1*709, DPB1*71, DPB1*710, DPB1*711, DPB1*712, DPB1*713, DPB1*714, DPB1*715, DPB1*716, DPB1*717, DPB1*718, DPB1*719, DPB1*72, DPB1*720, DPB1*721, DPB1*722, DPB1*723, DPB1*724, DPB1*725, DPB1*726, DPB1*727, DPB1*728, DPB1*729, DPB1*73, DPB1*730, DPB1*731, DPB1*732, DPB1*733, DPB1*734, DPB1*735, DPB1*736, DPB1*737, DPB1*738, DPB1*739, DPB1*74, DPB1*740, DPB1*741, DPB1*742, DPB1*743, DPB1*744, DPB1*745, DPB1*746, DPB1*747, DPB1*748, DPB1*749, DPB1*75, DPB1*750, DPB1*751, DPB1*752, DPB1*753, DPB1*754, DPB1*755, DPB1*756, DPB1*757, DPB1*758, DPB1*759, DPB1*76, DPB1*760, DPB1*761, DPB1*762, DPB1*763, DPB1*764, DPB1*765, DPB1*766, DPB1*767, DPB1*768, DPB1*769, DPB1*77, DPB1*770, DPB1*771, DPB1*772, DPB1*773, DPB1*774, DPB1*775, DPB1*776, DPB1*777, DPB1*778, DPB1*779, DPB1*78, DPB1*780, DPB1*781, DPB1*782, DPB1*783, DPB1*784, DPB1*785, DPB1*786, DPB1*787, DPB1*788, DPB1*789, DPB1*79, DPB1*790, DPB1*791, DPB1*792, DPB1*794, DPB1*795, DPB1*796, DPB1*797, DPB1*798, DPB1*799, DPB1*80, DPB1*800, DPB1*801, DPB1*802, DPB1*803, DPB1*804, DPB1*805, DPB1*806, DPB1*807, DPB1*808, DPB1*809, DPB1*81, DPB1*810, DPB1*811, DPB1*812, DPB1*813, DPB1*814, DPB1*815, DPB1*816, DPB1*817, DPB1*818, DPB1*819, DPB1*82, DPB1*820, DPB1*821, DPB1*822, DPB1*823, DPB1*824, DPB1*825, DPB1*826, DPB1*827, DPB1*828, DPB1*829, DPB1*83, DPB1*830, DPB1*831, DPB1*832, DPB1*833, DPB1*834, DPB1*835, DPB1*836, DPB1*837, DPB1*838, DPB1*839, DPB1*84, DPB1*840, DPB1*841, DPB1*842, DPB1*843, DPB1*844, DPB1*845, DPB1*846, DPB1*847, DPB1*848, DPB1*849, DPB1*85, DPB1*850, DPB1*851, DPB1*852, DPB1*853, DPB1*854, DPB1*855, DPB1*856, DPB1*857, DPB1*858, DPB1*859, DPB1*86, DPB1*860, DPB1*861, DPB1*862, DPB1*863, DPB1*864, DPB1*865, DPB1*866, DPB1*867, DPB1*868, DPB1*869, DPB1*87, DPB1*870, DPB1*871, DPB1*872, DPB1*873, DPB1*874, DPB1*875, DPB1*876, DPB1*877, DPB1*878, DPB1*879, DPB1*88, DPB1*880, DPB1*881, DPB1*882, DPB1*883, DPB1*884, DPB1*885, DPB1*886, DPB1*887, DPB1*888, DPB1*889, DPB1*89, DPB1*890, DPB1*891, DPB1*892, DPB1*893, DPB1*894, DPB1*895, DPB1*896, DPB1*897, DPB1*898, DPB1*899, DPB1*90, DPB1*900, DPB1*901, DPB1*902, DPB1*903, DPB1*904, DPB1*905, DPB1*906, DPB1*907, DPB1*908, DPB1*909, DPB1*91, DPB1*910, DPB1*911, DPB1*912, DPB1*913, DPB1*914, DPB1*915, DPB1*916, DPB1*917, DPB1*918, DPB1*919, DPB1*92, DPB1*920, DPB1*921, DPB1*922, DPB1*923, DPB1*924, DPB1*925, DPB1*926, DPB1*927, DPB1*928, DPB1*929, DPB1*93, DPB1*930, DPB1*931, DPB1*932, DPB1*933, DPB1*934, DPB1*935, DPB1*936, DPB1*937, DPB1*938, DPB1*939, DPB1*94, DPB1*940, DPB1*941, DPB1*942, DPB1*943, DPB1*944, DPB1*945, DPB1*946, DPB1*947, DPB1*948, DPB1*949, DPB1*95, DPB1*950, DPB1*951, DPB1*952, DPB1*953, DPB1*954, DPB1*955, DPB1*956, DPB1*957, DPB1*958, DPB1*959, DPB1*96, DPB1*960, DPB1*961, DPB1*962, DPB1*963, DPB1*964, DPB1*965, DPB1*97, DPB1*98, 및 DPB1*99에서 선택된 대립유전자를 포함한다. 일부 측면에서, DP 베타 사슬은 HLA-DPB1*01, HLA-DPB1*02, HLA-DPB1*03, HLA-DPB1*04, HLA-DPB1*05, HLA-DPB1*06, HLA-DPB1*08, 또는 HLA-DPB1*09 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DP 베타 사슬은 HLA-DPB1*04 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DP 베타 사슬은 HLA-DPB1*04:01 대립유전자를 포함한다.

[0165]

특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 3에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DP 베타 사슬을 포함하고, 이때 DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판을 포함하고, 그리고 DP 베타 사슬은 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 3에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DP 베타 사슬을 포함하고, 이때 DP 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 112에 상응하는 위치에 트립토판, (ii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 141에 상응하는 위치에 메티오닌, (iii) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 발린, 및 (iv) 서열 번호: 1의 아미노산 잔기 158에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 3에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DP 베타 사슬을 포함한다.

[0166]

II.A.1.a.HLA-DP 알파 사슬

[0167]

본 발명의 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 알파 사슬을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 알파 사슬은 야생형 알파 사슬이다. 일부 측면에서, 알파 사슬은 DP 알파 사슬이다. 임의의 DP 알파 사슬이 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, DP 알파 사슬은 HLA-DPA1*01, HLA-DPA1*02, HLA-DPA1*03, 또는

HLA-DPA1*04 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DP 알파 사슬은 HLA-DPA1*01 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DP 알파 사슬은 HLA-DPA1*02 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DP 알파 사슬은 HLA-DPA1*03 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DP 알파 사슬은 HLA-DPA1*04 대립유전자를 포함한다.

[0168]

특정 측면들에서, DP 알파 사슬은 DPA1*01:03:01:01, DPA1*01:03:01:02, DPA1*01:03:01:03, DPA1*01:03:01:04, DPA1*01:03:01:05, DPA1*01:03:01:06, DPA1*01:03:01:07, DPA1*01:03:01:08, DPA1*01:03:01:09, DPA1*01:03:01:10, DPA1*01:03:01:11, DPA1*01:03:01:12, DPA1*01:03:01:13, DPA1*01:03:01:14, DPA1*01:03:01:15, DPA1*01:03:01:16, DPA1*01:03:01:17, DPA1*01:03:01:18Q, DPA1*01:03:01:19, DPA1*01:03:01:20, DPA1*01:03:01:21, DPA1*01:03:01:22, DPA1*01:03:01:23, DPA1*01:03:02, DPA1*01:03:03, DPA1*01:03:04, DPA1*01:03:05, DPA1*01:03:06, DPA1*01:03:07, DPA1*01:03:08, DPA1*01:03:09, DPA1*01:04, DPA1*01:05, DPA1*01:06:01, DPA1*01:06:02, DPA1*01:07, DPA1*01:08, DPA1*01:09, DPA1*01:10, DPA1*01:11, DPA1*01:12, DPA1*01:13, DPA1*01:14, DPA1*01:15, DPA1*01:16, DPA1*01:17, DPA1*01:18, DPA1*01:19, DPA1*02:01:01:01, DPA1*02:01:01:02, DPA1*02:01:01:03, DPA1*02:01:01:04, DPA1*02:01:01:05, DPA1*02:01:01:06, DPA1*02:01:01:07, DPA1*02:01:01:08, DPA1*02:01:01:09, DPA1*02:01:01:10, DPA1*02:01:01:11, DPA1*02:01:02:01, DPA1*02:01:02:02, DPA1*02:01:03, DPA1*02:01:04, DPA1*02:01:05, DPA1*02:01:06, DPA1*02:01:07, DPA1*02:01:08:01, DPA1*02:01:08:02, DPA1*02:02:02:01, DPA1*02:02:02:02, DPA1*02:02:02:03, DPA1*02:02:02:04, DPA1*02:02:02:05, DPA1*02:02:03, DPA1*02:02:04, DPA1*02:02:05, DPA1*02:02:06, DPA1*02:03, DPA1*02:04, DPA1*02:05, DPA1*02:06, DPA1*02:07:01:01, DPA1*02:07:01:02, DPA1*02:07:01:03, DPA1*02:08, DPA1*02:09, DPA1*02:10, DPA1*02:11, DPA1*02:12, DPA1*02:13N, DPA1*02:14, DPA1*02:15, DPA1*02:16, DPA1*03:01:01:01, DPA1*03:01:01:02, DPA1*03:01:01:03, DPA1*03:01:01:04, DPA1*03:01:01:05, DPA1*03:01:02, DPA1*03:02, DPA1*03:03, DPA1*03:04, DPA1*04:01:01:01, DPA1*04:01:01:02, DPA1*04:01:01:03, DPA1*04:02, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0169]

특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 6에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DP 알파 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 8에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DP 알파 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DP 알파 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DP 알파 사슬을 포함한다.

[0170]

II.A.2. HLA-DQ 분자

[0171]

많은 HLA-DQ 대립유전자가 당업계에서 공지되어 있고, 임의의 공지된 대립유전자가 본 발명에 사용될 수 있다. HLA-DQ 알파 사슬 및 베타 사슬 대립유전자의 예를 표 4에 나타낸다. 업데이트된 HLA 대립유전자 목록은 hla.alleles.org/ (2019년 7월 10일 최종 방문)에 제공된다.

[0172] 표 4: DQ 베타 사슬 및 알파 사슬 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열.

베타 사슬:
<u>DQB1*05:01 세포외 도메인 (서열 번호: 11)</u> RDSPEDFVYQFKGLCYFTNGTERVGRVTRHIYNREEYVRFDSDVGYYRAVTPQGRPVAEYWNSQKEVLEGARASVDRVC RHNYEVAYRGILQRRVEPTVTISPSTEALNHHNLLICSVTDFYPSQIKVRWFRNDQEETAGVVSTPLIRNGDWTQILVM LEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQSPITVEWRAQSESAQSK
<u>DQB1*05:01 세포외 도메인 (서열 번호: 12)</u> AGAGACTCTCCCGAGGATTCGTGTACCAGTTAAGGGCCTGTGCTACTTCACCAACGGGACGGAGCGCGTGCCTGGG GTGTGACCAGACACATCTATAACCGAGAGGAGTACGTGCGCTTCGACAGCGACGTGGGGGTGTACCGGGCAGTG ACGCCGCAGGGGGCGGCTGTTGCCGAGTACTGGAACAGCCAGAAGGAAGTCCTGGAGGGGGCCCGGGCGTCGG TGGACAGGGTGTGCAGACACAACACGAGGTGGCGTACCGCGGGATCCTGCAGAGGAGAGTGGAGCCACAGTG ACCATCTCCCCATCCAGGACAGAGGCCCTCAACCACCACAACCTGCTGATCTGCTCGGTGACAGATTCTATCAA GCCAGATCAAAGTCCGGTGGTTTCGGAATGATCAGGAGGAGACAGCCGGCGTTGTGTCCACCCCTCATTAGGA ACGGTGACTGGACCTCCAGATCCTGGTGATGCTGGAAATGACTCCCCAGCGTGGAGATGTCTACACCTGCCACGT GGAGACCCCGAGCTCCAGAGCCCATCACCTGGAGTGGCGGGCTCAGTCTGAATCTGCCAGAGCAAG
<u>DQB1*05:01 L114W/V143M 세포외 도메인 (서열 번호: 265)</u> RDSPEDFVYQFKGLCYFTNGTERVGRVTRHIYNREEYVRFDSDVGYYRAVTPQGRPVAEYWNSQKEVLEGARASVDRVC RHNYEVAYRGILQRRVEPTVTISPSTEALNHHNWLICSVTDFYPSQIKVRWFRNDQEETAGVMSTPLIRNGDWTQILV MLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQSPITVEWRAQSESAQSK
<u>DQB1*05:01 L114W/V143M + 4 Repeats 세포외 도메인 (서열 번호: 13)</u> RDSPEDFVYQFKGLCYFTNGTERVGRVTRHIYNREEYVRFDSDVGYYRAVTPQGRPVAEYWNSQKEVLEGARASVDRVC RHNYEVAYRGILQRRVEPTVTISPSTEALQHNNWLVCVHTDFYPSQIKVRWFRNDQEETAGVMSTNLRNGDWTQIL VMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQSPITVEWRAQSESAQSK
<u>신호 펩티드; DQB1*05:01 도메인; Gly/Ser 린커; Zip 서열 및 His 태그 서열) (서열 번호: 266)</u> MMRPIVLVLLFATSALARDSPEDFVYQFKGLCYFTNGTERVGRVTRHIYNREEYVRFDSDVGYYRAVTPQGRPVAEYWNS QKEVLEGARASVDRVCRHNYEVAYRGILQRRVEPTVTISPSTEALNHHNLLICSVTDFYPSQIKVRWFRNDQEETAGVV STPLIRNGDWTQILVMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQSPITVEWRAQSESAQSKGGGGSLEIEAAFLERENTALETRVA ELRQRVQRLNRVRSQYRTRYGLGGGK
<u>신호 펩티드; DQB1*05:01 L114W/V143M 도메인; Gly/Ser 린커; Zip 서열 및 His 태그 서열) (서열 번호: 267)</u> MMRPIVLVLLFATSALARDSPEDFVYQFKGLCYFTNGTERVGRVTRHIYNREEYVRFDSDVGYYRAVTPQGRPVAEYWNS QKEVLEGARASVDRVCRHNYEVAYRGILQRRVEPTVTISPSTEALNHHNWLICSVTDFYPSQIKVRWFRNDQEETAGV MSTPLIRNGDWTQILVMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQSPITVEWRAQSESAQSKGGGGSLEIEAAFLERENTALETRV AELRQRVQRLNRVRSQYRTRYGLGGGK

[0173]

<u>신호 펩티드: DQB1*05:01 L114W/V143M + 4 Reps 세포외 도메인, Gly/Ser 링커, Zip 서열 및 His 태그 서열</u> (서열 번호: 14) <u>MMRPIVLVLLFATSALARDSPEDFVYQFKGLCYFTNGTERVGRVTRHIYNREEYVRFDSVGVYRAVTPQGRPVAEYWNS</u> <u>QKEVLEGARASVDRVCRHNYEAYRGILQRRVEPTVTISPSRTEALQHNNWLCHVTDFYPSQIKVRWFRNDQEETAGV</u> <u>MSTNLIRNGDWTFQILVMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQSPITVEWRAQSESAQSKGGGSLIEAAFLERENTALET</u> <u>VAELRQVRQRLNRVSYQYRTRYGPLGGGK</u>
<u>전장 아형 DQB1*05:01 (서열 번호: 15)</u> MSWKSLRIPGDLRVATVTLMLAILSSSLAEGRDSPEDFVYQFKGLCYFTNGTERVGRVTRHIYNREEYVRFDSVGVYRA VTPQGRPVAEYWNSQKEVLEGARASVDRVCRHNYEAYRGILQRRVEPTVTISPSRTEALNHHNLLICSVTDFYPSQIKV RWFRNDQEETAGVYSTPLIRNGDWTFQILVMLEMTPQRGDVYTCHVEHPSLQSPITVEWRAQSESAQSKMLSGVGGF VLGLIFLGLLIIRQSRKGLLH
알파 사슬
<u>DQA1*01:01 세포외 도메인 (서열 번호: 16)</u> EDIVADHVASCNVLYQFYGPSGQYTHEFDGDEEYVDLERKETAWRWPEFSKFGGDPQGALRNMAVAKHNLNIMIK RYNSTAATNEVPEVTVFSKSPVTLGQPNLILVDNIFPPVNVITWLSNGQSVTEGVSETSFLSKSDHSFFKISYLTFLPSAD EIYDCKVEHWGLDQPLLKHWEIPAPMSELTET
<u>DQA1*01:01 세포외 도메인 (서열 번호: 17)</u> GAGGACATCGTGGCCGATCACGTGGCAAGCTGCGGCTGAACCTGTACCAGTTCTACGGCCCTCTGGCCAGTACA CCCATGAATTTGATGGAGATGAGGAGTTCTACGTGGACCTGGAGAGGAAGGAGACTGCCTGGCGGTGGCCTGAGT TCAGCAAATTTGAGGTTTGTACCCGACGGGTGCACTGAGAAACATGGCTGTGGCAAACACAACCTGAACATCAT GATTAACGCTACAACCTACCGCTGTACCAATGAGGTCTCTGAGGTACAGTGTTCCTCAAGTCTCCCGTGACAC TGGGTGAGCCCAACACCTCATTTGTCTGTGGACAACATCTTCTCTGTGGTCAACATCACATGGCTGAGCAAT GGGCACTGAGTACAGAAAGGTGTTCTGAGACCAAGCTTCTCTCAAGAGTGATCATTCTCTCAAGATCAGTTA CCTCACCTTCTCCCTCTGCTGATGAGATTATGACTGCAAGGTGGAGCACTGGGGCCTGGACCAGCTCTTCTGA AACACTGGGAGCTGAGATTCAGCCCTATGTCAGAGCTCACAGAGACT
<u>신호 펩티드: DQA1*01:01 세포외 도메인, Gly/Ser 링커, Zip 서열 및 His 태그 서열</u> (서열 번호: 18) <u>MMRPIVLVLLFATSALAEIVADHVASCNVLYQFYGPSGQYTHEFDGDEEYVDLERKETAWRWPEFSKFGGDPQGA</u> <u>LRNMAVAKHNLNIMIKRYNSTAATNEVPEVTVFSKSPVTLGQPNLILVDNIFPPVNVITWLSNGQSVTEGVSETSFLSK</u> <u>SDHSFFKISYLTFLPSADEIYDCKVEHWGLDQPLLKHWEIPAPMSELTETGGGGSLEIRAAFLRQNTALRTEVAEEQE</u> <u>VQRLNEVSYQYTRYGPLGGGKSHHHHHH</u>

[0174]

II.A.2.a.HLA-DQ 베타 사슬

[0175]

특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DQ 베타 사슬을 포함하고, 이때 DQ 베�타 사슬은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 포함한다. 류신 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 발린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 이소류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 페닐알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 티로신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0176]

일부 구체예들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함한다.

- [0177] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DQ 베타 사슬을 포함하고, 이때 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 발린 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 발린 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 이소류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 페닐알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 티로신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 트립토판이다.
- [0178] 일부 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함한다.
- [0179] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DQ 베타 사슬을 포함하고, 이때 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산을 포함한다. 아스파라긴 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 아스파라긴 이외의 아미노산은 극성의 비하전된 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 세린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 트레오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 글루타민이다.
- [0180] 일부 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 극성의 비하전된 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 극성의 비하전된 측쇄를 포함한다.
- [0181] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DQ 베타 사슬을 포함하고, 이때 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산을 포함한다. 이소류신 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 이소류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 발린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 페닐알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 티로신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 트립토판이다.
- [0182] 일부 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로

로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함한다.

[0183] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DQ 베타 사슬을 포함하고, 이때 DQ 베�타 사슬은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산을 포함한다. 세린 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 세린 이외의 아미노산은 전기적으로 하전된 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌, 히스티딘 및 리신으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 히스티딘이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 리신이다.

[0184] 일부 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 전기적으로 하전된 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 전기적으로 하전된 측쇄를 포함한다.

[0185] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DQ 베타 사슬을 포함하고, 이때 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산을 포함한다. 프롤린 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 프롤린 이외의 아미노산은 극성의 비하전된 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 및 글루타민으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 트레오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 아스파라긴이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 글루타민이다.

[0186] 일부 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 극성의 비하전된 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 극성의 비하전된 측쇄를 포함한다.

[0187] 본 발명의 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 야생형 DQ 베타 사슬에 비해 둘 이상의 치환 돌연변이를 포함하는 DQ 베타 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 베타 사슬은 야생형 DQ 베타 사슬에 비해 적어도 2개의 돌연변이, 적어도 3개의 돌연변이, 적어도 4개의 돌연변이, 적어도 5개의 돌연변이, 적어도 6개의 돌연변이, 적어도 7개의 돌연변이, 적어도 8개의 돌연변이, 적어도 9개의 돌연변이, 또는 적어도 10개의 돌연변이를 포함한다.

[0188] 특정 측면들에서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산 및 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 베타 사슬은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산; 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; 및 다음 중 적어도 3개를 포함한다: (i) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, 및 (iv) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산.

[0189] 일부 측면들에서, DQ 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아

미노산; (ii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; 및 (iii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 아스파라긴 이외의 아미노산; (iv) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 이소류신 이외의 아미노산; (v) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산; 및 (vi) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 프롤린 이외의 아미노산을 포함한다.

[0190] 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산, 또는 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산 및 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다.

[0191] 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; (ii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; (iii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌, 및 글루타민으로부터 선택되고; (iv) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; (v) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌, 히스티딘, 및 리신으로부터 선택되고; 그리고 (vi) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 및 글루타민으로부터 선택된다.

[0192] 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이고; (ii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택된다. 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; 그리고 (ii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이고; 그리고 (ii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이고; (ii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 메티오닌이고; (iii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴 이외의 아미노산은 글루타민이고; (iv) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신 이외의 아미노산은 발린이고; (v) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 히스티딘이고; 그리고 (vi) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린 이외의 아미노산은 글루타민이다.

[0193] 특정 측면들에서, 본원에 기재된 DQ 베타 사슬은 참조 HLA 클래스 II 분자와 비교하여 CD4 단백질에 대해 증가된 친화도를 갖는다. 일부 측면에서, 참조 HLA 클래스 II 분자는 야생형 DQ 베타 사슬을 갖는 HLA 클래스 II 분자이다. 일부 측면에서, 참조 HLA 클래스 II 분자는 (i) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 및/또는 (ii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린을 포함하는 DQ 베타 사슬을 가지는 HLA 클래스 II 분자이다. 일부 측면에서, 참조 HLA 클래스 II 분자는 (i) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신, (ii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린, (iii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에서 아스파라긴, (iv) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에서 이소류신, (iii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린, 및/또는 (iv) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 프롤린을 포함하는 DQ 베타 사슬을 갖는 HLA 클래스 II 분자이다.

[0194] 일부 측면에서, CD4에 대한 증가된 친화도는 CD4에 대한 참조 HLA 클래스 II 분자의 친화도 보다 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 25배, 적어도 약 30배, 적어도 약 35배, 적어도 약 40배, 적어도 약 45배, 적어도 약 50배, 적어도 약 75배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 300배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배, 적어도 약 1000배, 적어도 약 1500배, 적어도 약 2000배, 적어도 약 2500배, 적어도 약 3000배, 적어도 약 3500배, 적어도 약 4000배, 적어도 약 4500배, 또

는 적어도 약 4000배 더 크다.

[0195] 일부 측면에서, CD4에 대한 증가된 친화도는 CD4에 대한 참조 HLA 클래스 II 분자의 친화도 보다 적어도 약 1.5배 내지 적어도 약 5000배, 1.5배 내지 적어도 약 4000배, 1.5배 내지 적어도 약 3000배, 1.5배 내지 적어도 약 2000배, 1.5배 내지 적어도 약 1000배, 10배 내지 적어도 약 5000배, 10배 내지 적어도 약 4000배, 10배 내지 적어도 약 3000배, 10배 내지 적어도 약 2000배, 10배 내지 적어도 약 1000배, 10배 내지 적어도 약 900배, 10배 내지 적어도 약 800배, 10배 내지 적어도 약 700배, 10배 내지 적어도 약 600배, 10배 내지 적어도 약 500배, 10배 내지 적어도 약 400배, 10배 내지 적어도 약 300배, 10배 내지 적어도 약 200배, 10배 내지 적어도 약 100배, 100배 내지 적어도 약 5000배, 100배 내지 적어도 약 4000배, 100배 내지 적어도 약 3000배, 100배 내지 적어도 약 2000배, 100배 내지 적어도 약 1000배, 100배 내지 적어도 약 900배, 100배 내지 적어도 약 800배, 100배 내지 적어도 약 700배, 100배 내지 적어도 약 600배, 100배 내지 적어도 약 500배, 100배 내지 적어도 약 400배, 100배 내지 적어도 약 300배, 또는 100배 내지 적어도 약 200배 더 크다.

[0196] 특정 측면들에서, DQ 베타 사슬은 HLA-DQB1*02, HLA-DQB1*03, HLA-DQB1*04, HLA-DQB1*05, 및 HLA-DQB1*06 대립유전자로부터 선택된 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 베타 사슬은 HLA-DQB1*05 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 베타 사슬은 HLA-DQB1*05:01 대립유전자를 포함한다.

[0197] 특정 측면들에서, DQ 베타 사슬은 DQB1*02:01:01, DQB1*02:01:02, DQB1*02:01:03, DQB1*02:01:04, DQB1*02:01:05, DQB1*02:01:06, DQB1*02:01:07, DQB1*02:01:08, DQB1*02:01:09, DQB1*02:01:10, DQB1*02:01:11, DQB1*02:01:12, DQB1*02:01:13, DQB1*02:01:14, DQB1*02:01:15, DQB1*02:01:16, DQB1*02:01:17, DQB1*02:01:18, DQB1*02:01:19, DQB1*02:01:20, DQB1*02:01:21, DQB1*02:01:22, DQB1*02:01:23, DQB1*02:01:24, DQB1*02:01:25, DQB1*02:01:26, DQB1*02:01:27, DQB1*02:01:28, DQB1*02:01:29, DQB1*02:01:30, DQB1*02:01:31, DQB1*02:02:01:01, DQB1*02:02:01:02, DQB1*02:02:01:03, DQB1*02:02:01:04, DQB1*02:02:02, DQB1*02:02:03, DQB1*02:02:04, DQB1*02:02:05, DQB1*02:02:06, DQB1*02:02:07, DQB1*02:02:08, DQB1*02:02:09, DQB1*02:03:01, DQB1*02:03:02, DQB1*02:04, DQB1*02:05, DQB1*02:06, DQB1*02:07:01, DQB1*02:07:02, DQB1*02:08, DQB1*02:09, DQB1*02:10, DQB1*02:100, DQB1*02:101, DQB1*02:102, DQB1*02:103, DQB1*02:104, DQB1*02:105, DQB1*02:106, DQB1*02:107, DQB1*02:108, DQB1*02:109, DQB1*02:11, DQB1*02:110, DQB1*02:111, DQB1*02:112, DQB1*02:113, DQB1*02:114, DQB1*02:115, DQB1*02:116, DQB1*02:117, DQB1*02:118, DQB1*02:119, DQB1*02:12, DQB1*02:120, DQB1*02:121, DQB1*02:122, DQB1*02:123, DQB1*02:124, DQB1*02:125, DQB1*02:126, DQB1*02:127, DQB1*02:128, DQB1*02:129N, DQB1*02:13, DQB1*02:130, DQB1*02:131, DQB1*02:132N, DQB1*02:133, DQB1*02:134N, DQB1*02:135, DQB1*02:136, DQB1*02:137, DQB1*02:138, DQB1*02:139, DQB1*02:140, DQB1*02:141, DQB1*02:142, DQB1*02:14:01, DQB1*02:14:02, DQB1*02:15, DQB1*02:16, DQB1*02:17, DQB1*02:18N, DQB1*02:19, DQB1*02:20N, DQB1*02:21, DQB1*02:22, DQB1*02:23, DQB1*02:24, DQB1*02:25, DQB1*02:26, DQB1*02:27, DQB1*02:28, DQB1*02:29, DQB1*02:30, DQB1*02:31, DQB1*02:32, DQB1*02:33, DQB1*02:34, DQB1*02:35, DQB1*02:36, DQB1*02:37, DQB1*02:38, DQB1*02:39, DQB1*02:40, DQB1*02:41, DQB1*02:42, DQB1*02:43, DQB1*02:44, DQB1*02:45, DQB1*02:46, DQB1*02:47, DQB1*02:48, DQB1*02:49, DQB1*02:50, DQB1*02:51, DQB1*02:52, DQB1*02:53Q, DQB1*02:54, DQB1*02:55, DQB1*02:56, DQB1*02:57, DQB1*02:58N, DQB1*02:59, DQB1*02:60, DQB1*02:61, DQB1*02:62, DQB1*02:63, DQB1*02:64, DQB1*02:65, DQB1*02:66, DQB1*02:67NX, DQB1*02:68, DQB1*02:69, DQB1*02:70, DQB1*02:71, DQB1*02:72, DQB1*02:73, DQB1*02:74, DQB1*02:75, DQB1*02:76, DQB1*02:77, DQB1*02:78, DQB1*02:79, DQB1*02:80, DQB1*02:81, DQB1*02:82, DQB1*02:83, DQB1*02:84, DQB1*02:85, DQB1*02:86, DQB1*02:87, DQB1*02:88, DQB1*02:89:01, DQB1*02:89:02, DQB1*02:90, DQB1*02:91, DQB1*02:92, DQB1*02:93, DQB1*02:94, DQB1*02:95, DQB1*02:96N, DQB1*02:97, DQB1*02:98, DQB1*02:99, DQB1*03:01:01:01, DQB1*03:01:01:02, DQB1*03:01:01:03, DQB1*03:01:01:04, DQB1*03:01:01:05, DQB1*03:01:01:06, DQB1*03:01:01:07, DQB1*03:01:01:08, DQB1*03:01:01:09, DQB1*03:01:01:10, DQB1*03:01:01:11, DQB1*03:01:01:12, DQB1*03:01:01:14, DQB1*03:01:01:15, DQB1*03:01:01:16, DQB1*03:01:01:17, DQB1*03:01:01:18, DQB1*03:01:01:19, DQB1*03:01:01:20, DQB1*03:01:02, DQB1*03:01:03, DQB1*03:01:04, DQB1*03:01:05, DQB1*03:01:06, DQB1*03:01:07, DQB1*03:01:08, DQB1*03:01:09, DQB1*03:01:10, DQB1*03:01:11, DQB1*03:01:12, DQB1*03:01:13, DQB1*03:01:14, DQB1*03:01:15, DQB1*03:01:16, DQB1*03:01:17, DQB1*03:01:18, DQB1*03:01:19, DQB1*03:01:20, DQB1*03:01:21, DQB1*03:01:22, DQB1*03:01:23, DQB1*03:01:24, DQB1*03:01:25, DQB1*03:01:26, DQB1*03:01:27, DQB1*03:01:28, DQB1*03:01:29, DQB1*03:01:30, DQB1*03:01:31, DQB1*03:01:32, DQB1*03:01:33, DQB1*03:01:34, DQB1*03:01:35, DQB1*03:01:36, DQB1*03:01:37,

DQB1*03:01:38, DQB1*03:01:39, DQB1*03:01:40, DQB1*03:01:41, DQB1*03:01:42, DQB1*03:01:43,
 DQB1*03:01:44, DQB1*03:01:45, DQB1*03:01:46, DQB1*03:02:01:01, DQB1*03:02:01:02, DQB1*03:02:01:03,
 DQB1*03:02:01:04, DQB1*03:02:01:05, DQB1*03:02:01:06, DQB1*03:02:01:07, DQB1*03:02:01:08,
 DQB1*03:02:02, DQB1*03:02:03, DQB1*03:02:04, DQB1*03:02:05, DQB1*03:02:06, DQB1*03:02:07,
 DQB1*03:02:08, DQB1*03:02:09, DQB1*03:02:10, DQB1*03:02:11, DQB1*03:02:12, DQB1*03:02:13,
 DQB1*03:02:14, DQB1*03:02:15, DQB1*03:02:16, DQB1*03:02:17, DQB1*03:02:18, DQB1*03:02:19,
 DQB1*03:02:20, DQB1*03:02:21, DQB1*03:02:22, DQB1*03:02:23, DQB1*03:02:24, DQB1*03:02:25,
 DQB1*03:02:26, DQB1*03:02:27, DQB1*03:02:28, DQB1*03:02:29, DQB1*03:02:30, DQB1*03:03:02:01,
 DQB1*03:03:02:02, DQB1*03:03:02:03, DQB1*03:03:02:04, DQB1*03:03:02:05, DQB1*03:03:03, DQB1*03:03:04,
 DQB1*03:03:05, DQB1*03:03:06, DQB1*03:03:07, DQB1*03:03:08, DQB1*03:03:09, DQB1*03:03:10,
 DQB1*03:03:11, DQB1*03:03:12, DQB1*03:03:13, DQB1*03:03:14, DQB1*03:03:15, DQB1*03:03:16,
 DQB1*03:03:17, DQB1*03:03:18, DQB1*03:03:19, DQB1*03:03:20, DQB1*03:03:21, DQB1*03:04:01,
 DQB1*03:04:02, DQB1*03:04:03, DQB1*03:04:04, DQB1*03:05:01, DQB1*03:05:02, DQB1*03:05:03,
 DQB1*03:05:04, DQB1*03:06, DQB1*03:07, DQB1*03:08, DQB1*03:09, DQB1*03:100, DQB1*03:101, DQB1*03:102,
 DQB1*03:103, DQB1*03:104, DQB1*03:105, DQB1*03:106, DQB1*03:107, DQB1*03:108, DQB1*03:109,
 DQB1*03:10:01, DQB1*03:10:02:01, DQB1*03:10:02:02, DQB1*03:11, DQB1*03:110, DQB1*03:111, DQB1*03:112,
 DQB1*03:113, DQB1*03:114, DQB1*03:115, DQB1*03:116, DQB1*03:117, DQB1*03:118N, DQB1*03:119,
 DQB1*03:12, DQB1*03:120, DQB1*03:121, DQB1*03:122, DQB1*03:123, DQB1*03:124, DQB1*03:125, DQB1*03:126,
 DQB1*03:127, DQB1*03:128, DQB1*03:129, DQB1*03:13, DQB1*03:130, DQB1*03:131, DQB1*03:132, DQB1*03:133,
 DQB1*03:134, DQB1*03:135, DQB1*03:136, DQB1*03:137, DQB1*03:138, DQB1*03:139, DQB1*03:140,
 DQB1*03:141, DQB1*03:142, DQB1*03:143, DQB1*03:144, DQB1*03:145, DQB1*03:146, DQB1*03:147,
 DQB1*03:148, DQB1*03:149, DQB1*03:14:01, DQB1*03:14:02, DQB1*03:15, DQB1*03:150, DQB1*03:151,
 DQB1*03:152, DQB1*03:153, DQB1*03:154, DQB1*03:155, DQB1*03:156, DQB1*03:157, DQB1*03:158,
 DQB1*03:159, DQB1*03:16, DQB1*03:160, DQB1*03:161, DQB1*03:162, DQB1*03:163, DQB1*03:164, DQB1*03:165,
 DQB1*03:166, DQB1*03:167, DQB1*03:168, DQB1*03:169, DQB1*03:170, DQB1*03:171, DQB1*03:172,
 DQB1*03:173, DQB1*03:174, DQB1*03:175, DQB1*03:176, DQB1*03:177, DQB1*03:178, DQB1*03:179,
 DQB1*03:17:01, DQB1*03:17:02, DQB1*03:18, DQB1*03:180, DQB1*03:181, DQB1*03:182, DQB1*03:183,
 DQB1*03:184, DQB1*03:185, DQB1*03:186, DQB1*03:187, DQB1*03:188, DQB1*03:189, DQB1*03:190,
 DQB1*03:191, DQB1*03:192, DQB1*03:193, DQB1*03:194, DQB1*03:195, DQB1*03:196, DQB1*03:197Q,
 DQB1*03:198:01, DQB1*03:198:02, DQB1*03:199, DQB1*03:19:01, DQB1*03:19:02, DQB1*03:19:03,
 DQB1*03:19:04, DQB1*03:20, DQB1*03:200, DQB1*03:201, DQB1*03:202, DQB1*03:203, DQB1*03:204,
 DQB1*03:205, DQB1*03:206, DQB1*03:207, DQB1*03:208, DQB1*03:209, DQB1*03:21, DQB1*03:210, DQB1*03:211,
 DQB1*03:212, DQB1*03:213NX, DQB1*03:214, DQB1*03:215, DQB1*03:216, DQB1*03:217, DQB1*03:218,
 DQB1*03:219, DQB1*03:220, DQB1*03:221, DQB1*03:222, DQB1*03:223, DQB1*03:224, DQB1*03:225,
 DQB1*03:226, DQB1*03:227, DQB1*03:228, DQB1*03:229, DQB1*03:22:01, DQB1*03:22:02, DQB1*03:230,
 DQB1*03:231, DQB1*03:232, DQB1*03:233, DQB1*03:234, DQB1*03:235, DQB1*03:236, DQB1*03:237N,
 DQB1*03:238, DQB1*03:239, DQB1*03:23:01, DQB1*03:23:02, DQB1*03:23:03, DQB1*03:24, DQB1*03:240,
 DQB1*03:241, DQB1*03:242, DQB1*03:243, DQB1*03:244, DQB1*03:245, DQB1*03:246, DQB1*03:247,
 DQB1*03:248, DQB1*03:249, DQB1*03:250, DQB1*03:251, DQB1*03:252, DQB1*03:253, DQB1*03:254,
 DQB1*03:255, DQB1*03:256, DQB1*03:257, DQB1*03:258, DQB1*03:259, DQB1*03:25:01, DQB1*03:25:02,
 DQB1*03:26, DQB1*03:260, DQB1*03:261, DQB1*03:262, DQB1*03:263, DQB1*03:264, DQB1*03:265, DQB1*03:266,
 DQB1*03:267, DQB1*03:268, DQB1*03:269N, DQB1*03:27, DQB1*03:270, DQB1*03:271, DQB1*03:272,
 DQB1*03:273, DQB1*03:274, DQB1*03:275, DQB1*03:277, DQB1*03:278, DQB1*03:279, DQB1*03:28, DQB1*03:280,
 DQB1*03:281, DQB1*03:282N, DQB1*03:283, DQB1*03:284, DQB1*03:285, DQB1*03:286, DQB1*03:287,
 DQB1*03:288, DQB1*03:289, DQB1*03:29, DQB1*03:290, DQB1*03:291, DQB1*03:292, DQB1*03:293, DQB1*03:294,
 DQB1*03:295, DQB1*03:296, DQB1*03:297, DQB1*03:298, DQB1*03:299, DQB1*03:30, DQB1*03:300, DQB1*03:301,
 DQB1*03:302, DQB1*03:303N, DQB1*03:304, DQB1*03:305, DQB1*03:306, DQB1*03:307, DQB1*03:308,
 DQB1*03:309, DQB1*03:31, DQB1*03:310N, DQB1*03:311, DQB1*03:312, DQB1*03:313, DQB1*03:314,
 DQB1*03:315, DQB1*03:316, DQB1*03:317:01, DQB1*03:317:02, DQB1*03:318, DQB1*03:319, DQB1*03:32,
 DQB1*03:320, DQB1*03:321, DQB1*03:322, DQB1*03:323, DQB1*03:324, DQB1*03:326, DQB1*03:327,
 DQB1*03:328, DQB1*03:329, DQB1*03:33, DQB1*03:330, DQB1*03:331, DQB1*03:332, DQB1*03:333,

DQB1*03:334N4bp, DQB1*03:335, DQB1*03:336, DQB1*03:337, DQB1*03:338N, DQB1*03:339N, DQB1*03:34, DQB1*03:340N, DQB1*03:341, DQB1*03:342, DQB1*03:343, DQB1*03:344, DQB1*03:345, DQB1*03:346, DQB1*03:347, DQB1*03:348, DQB1*03:349, DQB1*03:35, DQB1*03:350, DQB1*03:351, DQB1*03:352, DQB1*03:353, DQB1*03:354N, DQB1*03:355, DQB1*03:356NX, DQB1*03:357N, DQB1*03:358N, DQB1*03:36, DQB1*03:37, DQB1*03:38:01, DQB1*03:38:02, DQB1*03:39, DQB1*03:40, DQB1*03:41, DQB1*03:42, DQB1*03:43, DQB1*03:44, DQB1*03:45, DQB1*03:46, DQB1*03:47, DQB1*03:48, DQB1*03:49, DQB1*03:50, DQB1*03:51, DQB1*03:52, DQB1*03:53, DQB1*03:54, DQB1*03:55, DQB1*03:56, DQB1*03:57, DQB1*03:58, DQB1*03:59, DQB1*03:60, DQB1*03:61, DQB1*03:62, DQB1*03:63, DQB1*03:64, DQB1*03:65, DQB1*03:66N, DQB1*03:67, DQB1*03:68, DQB1*03:69, DQB1*03:70, DQB1*03:71, DQB1*03:72, DQB1*03:73, DQB1*03:74, DQB1*03:75, DQB1*03:76, DQB1*03:77, DQB1*03:78, DQB1*03:79, DQB1*03:80, DQB1*03:81, DQB1*03:82, DQB1*03:83, DQB1*03:84N, DQB1*03:85, DQB1*03:86, DQB1*03:87, DQB1*03:88, DQB1*03:89, DQB1*03:90N, DQB1*03:91Q, DQB1*03:92, DQB1*03:93, DQB1*03:94, DQB1*03:95N, DQB1*03:96, DQB1*03:97, DQB1*03:98, DQB1*03:99Q, DQB1*04:01:01:01, DQB1*04:01:01:02, DQB1*04:01:02, DQB1*04:01:03, DQB1*04:01:04, DQB1*04:01:05, DQB1*04:02:01:01, DQB1*04:02:01:04, DQB1*04:02:01:05, DQB1*04:02:01:06, DQB1*04:02:01:07, DQB1*04:02:01:08, DQB1*04:02:01:09, DQB1*04:02:01:10, DQB1*04:02:02, DQB1*04:02:03, DQB1*04:02:04, DQB1*04:02:05, DQB1*04:02:06, DQB1*04:02:07, DQB1*04:02:08, DQB1*04:02:09, DQB1*04:02:10, DQB1*04:02:11, DQB1*04:02:12, DQB1*04:02:13, DQB1*04:02:14, DQB1*04:02:15, DQB1*04:02:16, DQB1*04:02:17, DQB1*04:02:18, DQB1*04:03:01, DQB1*04:03:02, DQB1*04:03:03, DQB1*04:04, DQB1*04:05, DQB1*04:06, DQB1*04:07, DQB1*04:08, DQB1*04:09, DQB1*04:10, DQB1*04:11, DQB1*04:12, DQB1*04:13, DQB1*04:14, DQB1*04:15, DQB1*04:16, DQB1*04:17, DQB1*04:18, DQB1*04:19, DQB1*04:20, DQB1*04:21, DQB1*04:22, DQB1*04:23, DQB1*04:24, DQB1*04:25N, DQB1*04:26, DQB1*04:27, DQB1*04:28, DQB1*04:29, DQB1*04:30, DQB1*04:31, DQB1*04:32, DQB1*04:33, DQB1*04:34, DQB1*04:35, DQB1*04:36N, DQB1*04:37, DQB1*04:38, DQB1*04:39, DQB1*04:40, DQB1*04:41N, DQB1*04:42, DQB1*04:43, DQB1*04:44, DQB1*04:45, DQB1*04:46N, DQB1*04:47, DQB1*04:48, DQB1*04:49, DQB1*04:50, DQB1*04:51, DQB1*04:52, DQB1*04:53, DQB1*04:54, DQB1*04:55, DQB1*04:56, DQB1*04:57, DQB1*04:58, DQB1*04:59N, DQB1*04:60, DQB1*04:61, DQB1*04:62, DQB1*05:01:01:01, DQB1*05:01:01:02, DQB1*05:01:01:03, DQB1*05:01:01:04, DQB1*05:01:01:05, DQB1*05:01:02, DQB1*05:01:03, DQB1*05:01:04, DQB1*05:01:05, DQB1*05:01:06, DQB1*05:01:07, DQB1*05:01:08, DQB1*05:01:09, DQB1*05:01:10, DQB1*05:01:11, DQB1*05:01:12, DQB1*05:01:13, DQB1*05:01:14, DQB1*05:01:15, DQB1*05:01:16, DQB1*05:01:17, DQB1*05:01:18, DQB1*05:01:19, DQB1*05:01:20, DQB1*05:01:21, DQB1*05:01:22, DQB1*05:01:23, DQB1*05:01:24:01, DQB1*05:01:24:02, DQB1*05:01:25, DQB1*05:01:26, DQB1*05:01:27, DQB1*05:01:28, DQB1*05:01:29, DQB1*05:01:30, DQB1*05:01:31, DQB1*05:01:32, DQB1*05:01:33, DQB1*05:01:34, DQB1*05:02:01:01, DQB1*05:02:01:02, DQB1*05:02:01:03, DQB1*05:02:01:04, DQB1*05:02:01:05, DQB1*05:02:01:06, DQB1*05:02:02, DQB1*05:02:03, DQB1*05:02:04, DQB1*05:02:05, DQB1*05:02:06, DQB1*05:02:07, DQB1*05:02:08, DQB1*05:02:09, DQB1*05:02:10, DQB1*05:02:11, DQB1*05:02:12, DQB1*05:02:13, DQB1*05:02:14, DQB1*05:02:15, DQB1*05:02:16, DQB1*05:02:17, DQB1*05:02:18, DQB1*05:02:19, DQB1*05:03:01:01, DQB1*05:03:01:02, DQB1*05:03:01:03, DQB1*05:03:02, DQB1*05:03:03, DQB1*05:03:04, DQB1*05:03:05, DQB1*05:03:06, DQB1*05:03:07, DQB1*05:03:08, DQB1*05:03:09, DQB1*05:03:10, DQB1*05:03:11, DQB1*05:03:12, DQB1*05:03:13, DQB1*05:03:14, DQB1*05:03:15, DQB1*05:03:16, DQB1*05:03:17, DQB1*05:03:18, DQB1*05:03:19, DQB1*05:03:20, DQB1*05:04, DQB1*05:05:01, DQB1*05:05:02, DQB1*05:06:01, DQB1*05:06:02, DQB1*05:07, DQB1*05:08, DQB1*05:09, DQB1*05:10, DQB1*05:100, DQB1*05:101, DQB1*05:102, DQB1*05:103, DQB1*05:104, DQB1*05:105, DQB1*05:106, DQB1*05:107, DQB1*05:108, DQB1*05:109, DQB1*05:110N, DQB1*05:111, DQB1*05:112, DQB1*05:113, DQB1*05:114, DQB1*05:115, DQB1*05:116, DQB1*05:117, DQB1*05:118, DQB1*05:119, DQB1*05:11:01, DQB1*05:11:02, DQB1*05:12, DQB1*05:120, DQB1*05:121, DQB1*05:122, DQB1*05:123, DQB1*05:124, DQB1*05:125, DQB1*05:126, DQB1*05:127, DQB1*05:128N, DQB1*05:129, DQB1*05:13, DQB1*05:130, DQB1*05:131, DQB1*05:132Q, DQB1*05:133, DQB1*05:134, DQB1*05:135, DQB1*05:136, DQB1*05:137, DQB1*05:138, DQB1*05:139, DQB1*05:14, DQB1*05:140, DQB1*05:141, DQB1*05:142, DQB1*05:143, DQB1*05:144, DQB1*05:145, DQB1*05:146, DQB1*05:147, DQB1*05:148, DQB1*05:149, DQB1*05:15, DQB1*05:150, DQB1*05:151, DQB1*05:152, DQB1*05:153, DQB1*05:154, DQB1*05:155, DQB1*05:156, DQB1*05:157, DQB1*05:158, DQB1*05:159, DQB1*05:16, DQB1*05:160, DQB1*05:161, DQB1*05:162, DQB1*05:163, DQB1*05:164, DQB1*05:165, DQB1*05:166, DQB1*05:167, DQB1*05:168, DQB1*05:169, DQB1*05:17,

DQB1*05:170, DQB1*05:171, DQB1*05:172, DQB1*05:173, DQB1*05:174, DQB1*05:175, DQB1*05:176,
 DQB1*05:177, DQB1*05:178, DQB1*05:179, DQB1*05:18, DQB1*05:180, DQB1*05:181, DQB1*05:182, DQB1*05:183,
 DQB1*05:184, DQB1*05:185N, DQB1*05:186, DQB1*05:187, DQB1*05:188, DQB1*05:189, DQB1*05:19,
 DQB1*05:190, DQB1*05:191, DQB1*05:192, DQB1*05:193, DQB1*05:194, DQB1*05:195, DQB1*05:196,
 DQB1*05:197, DQB1*05:198, DQB1*05:199, DQB1*05:20, DQB1*05:200, DQB1*05:201, DQB1*05:202, DQB1*05:203,
 DQB1*05:204, DQB1*05:205, DQB1*05:206N, DQB1*05:207, DQB1*05:208N5bp, DQB1*05:209, DQB1*05:21,
 DQB1*05:210, DQB1*05:211, DQB1*05:212, DQB1*05:213, DQB1*05:214, DQB1*05:215N, DQB1*05:216,
 DQB1*05:217, DQB1*05:22, DQB1*05:23, DQB1*05:24, DQB1*05:25, DQB1*05:26, DQB1*05:27, DQB1*05:28,
 DQB1*05:29, DQB1*05:30, DQB1*05:31, DQB1*05:32, DQB1*05:33, DQB1*05:34, DQB1*05:35, DQB1*05:36,
 DQB1*05:37, DQB1*05:38, DQB1*05:39, DQB1*05:40, DQB1*05:41N, DQB1*05:42, DQB1*05:43:01, DQB1*05:43:02,
 DQB1*05:44, DQB1*05:45, DQB1*05:46, DQB1*05:47, DQB1*05:48, DQB1*05:49, DQB1*05:50, DQB1*05:51,
 DQB1*05:52, DQB1*05:53, DQB1*05:54, DQB1*05:55, DQB1*05:56, DQB1*05:57, DQB1*05:58, DQB1*05:59,
 DQB1*05:60, DQB1*05:61, DQB1*05:62, DQB1*05:63, DQB1*05:64, DQB1*05:65, DQB1*05:66:01, DQB1*05:66:02,
 DQB1*05:67, DQB1*05:68, DQB1*05:69, DQB1*05:70, DQB1*05:71, DQB1*05:72, DQB1*05:73, DQB1*05:74,
 DQB1*05:75, DQB1*05:76, DQB1*05:77, DQB1*05:78, DQB1*05:79, DQB1*05:80, DQB1*05:81, DQB1*05:82,
 DQB1*05:83, DQB1*05:84, DQB1*05:85, DQB1*05:86, DQB1*05:87Q, DQB1*05:88, DQB1*05:89:01, DQB1*05:89:02,
 DQB1*05:90N, DQB1*05:91, DQB1*05:92, DQB1*05:93, DQB1*05:94, DQB1*05:95, DQB1*05:96, DQB1*05:97,
 DQB1*05:98, DQB1*05:99, DQB1*06:01:01:01, DQB1*06:01:01:02, DQB1*06:01:02, DQB1*06:01:03,
 DQB1*06:01:04, DQB1*06:01:05, DQB1*06:01:06, DQB1*06:01:07, DQB1*06:01:08, DQB1*06:01:09,
 DQB1*06:01:10, DQB1*06:01:11, DQB1*06:01:12, DQB1*06:01:13, DQB1*06:01:14, DQB1*06:01:15,
 DQB1*06:01:16, DQB1*06:01:17, DQB1*06:01:18, DQB1*06:01:19, DQB1*06:01:20, DQB1*06:01:21,
 DQB1*06:02:01:01, DQB1*06:02:01:02, DQB1*06:02:01:03, DQB1*06:02:01:04, DQB1*06:02:02, DQB1*06:02:03,
 DQB1*06:02:04, DQB1*06:02:05, DQB1*06:02:06, DQB1*06:02:07, DQB1*06:02:08, DQB1*06:02:09,
 DQB1*06:02:10, DQB1*06:02:11, DQB1*06:02:12, DQB1*06:02:13, DQB1*06:02:14, DQB1*06:02:15,
 DQB1*06:02:16, DQB1*06:02:17, DQB1*06:02:18, DQB1*06:02:19, DQB1*06:02:20, DQB1*06:02:21,
 DQB1*06:02:22, DQB1*06:02:23, DQB1*06:02:24, DQB1*06:02:25, DQB1*06:02:26, DQB1*06:02:27,
 DQB1*06:02:28, DQB1*06:02:29, DQB1*06:02:30, DQB1*06:02:31, DQB1*06:02:32, DQB1*06:02:33,
 DQB1*06:02:34, DQB1*06:02:35, DQB1*06:02:36, DQB1*06:02:37, DQB1*06:02:38, DQB1*06:03:01:01,
 DQB1*06:03:01:02, DQB1*06:03:01:03, DQB1*06:03:02, DQB1*06:03:03, DQB1*06:03:04, DQB1*06:03:05,
 DQB1*06:03:06, DQB1*06:03:07, DQB1*06:03:08, DQB1*06:03:09, DQB1*06:03:10, DQB1*06:03:11,
 DQB1*06:03:12, DQB1*06:03:13, DQB1*06:03:14, DQB1*06:03:15, DQB1*06:03:16, DQB1*06:03:17,
 DQB1*06:03:18, DQB1*06:03:19, DQB1*06:03:20, DQB1*06:03:21, DQB1*06:03:22, DQB1*06:03:23,
 DQB1*06:03:24, DQB1*06:03:25, DQB1*06:03:26, DQB1*06:03:27, DQB1*06:03:28, DQB1*06:03:29,
 DQB1*06:03:30, DQB1*06:03:31, DQB1*06:03:32, DQB1*06:03:33, DQB1*06:03:34, DQB1*06:03:35,
 DQB1*06:04:01, DQB1*06:04:02, DQB1*06:04:03, DQB1*06:04:04, DQB1*06:04:05, DQB1*06:04:06,
 DQB1*06:04:07, DQB1*06:04:08, DQB1*06:04:09, DQB1*06:04:10, DQB1*06:04:11, DQB1*06:04:12,
 DQB1*06:05:01, DQB1*06:05:02, DQB1*06:06, DQB1*06:07:01, DQB1*06:07:02, DQB1*06:08:01, DQB1*06:08:02,
 DQB1*06:08:03, DQB1*06:09:01:01, DQB1*06:09:01:02, DQB1*06:09:02, DQB1*06:09:03, DQB1*06:09:04,
 DQB1*06:09:05, DQB1*06:09:06, DQB1*06:09:07, DQB1*06:09:08, DQB1*06:09:09, DQB1*06:09:10, DQB1*06:10,
 DQB1*06:100, DQB1*06:101, DQB1*06:102N, DQB1*06:103, DQB1*06:104, DQB1*06:105, DQB1*06:106,
 DQB1*06:107, DQB1*06:108, DQB1*06:109, DQB1*06:110, DQB1*06:111, DQB1*06:112N, DQB1*06:113,
 DQB1*06:114, DQB1*06:115, DQB1*06:116, DQB1*06:117, DQB1*06:118:01, DQB1*06:118:02, DQB1*06:118:03,
 DQB1*06:119, DQB1*06:11:01, DQB1*06:11:02, DQB1*06:11:03, DQB1*06:11:04, DQB1*06:12, DQB1*06:120,
 DQB1*06:121, DQB1*06:122, DQB1*06:123, DQB1*06:124, DQB1*06:125, DQB1*06:126, DQB1*06:127,
 DQB1*06:128, DQB1*06:129, DQB1*06:130, DQB1*06:131, DQB1*06:132, DQB1*06:133, DQB1*06:134,
 DQB1*06:135, DQB1*06:136, DQB1*06:137, DQB1*06:138, DQB1*06:139, DQB1*06:13:01, DQB1*06:13:02,
 DQB1*06:13:03, DQB1*06:140, DQB1*06:141, DQB1*06:142, DQB1*06:143, DQB1*06:144N, DQB1*06:145,
 DQB1*06:146:01, DQB1*06:146:02, DQB1*06:147, DQB1*06:148, DQB1*06:149, DQB1*06:14:01, DQB1*06:14:02,
 DQB1*06:14:03, DQB1*06:150, DQB1*06:151, DQB1*06:152, DQB1*06:153:01, DQB1*06:153:02, DQB1*06:154,
 DQB1*06:155, DQB1*06:156, DQB1*06:157, DQB1*06:158N, DQB1*06:159, DQB1*06:15:01, DQB1*06:15:02,
 DQB1*06:16, DQB1*06:160, DQB1*06:161, DQB1*06:162, DQB1*06:163, DQB1*06:164, DQB1*06:165, DQB1*06:166,

DQB1*06:167, DQB1*06:168, DQB1*06:169, DQB1*06:17, DQB1*06:170, DQB1*06:171, DQB1*06:172, DQB1*06:173, DQB1*06:174, DQB1*06:175, DQB1*06:176, DQB1*06:177, DQB1*06:178, DQB1*06:179N, DQB1*06:180, DQB1*06:181, DQB1*06:182, DQB1*06:183, DQB1*06:184, DQB1*06:185, DQB1*06:186, DQB1*06:187, DQB1*06:188, DQB1*06:189, DQB1*06:18:01, DQB1*06:18:02, DQB1*06:190:01, DQB1*06:190:02, DQB1*06:191, DQB1*06:192, DQB1*06:193N, DQB1*06:194, DQB1*06:195, DQB1*06:196, DQB1*06:197, DQB1*06:198, DQB1*06:199, DQB1*06:19:01, DQB1*06:19:02, DQB1*06:20, DQB1*06:200, DQB1*06:201, DQB1*06:202, DQB1*06:203, DQB1*06:204, DQB1*06:205, DQB1*06:206:01, DQB1*06:206:02, DQB1*06:207, DQB1*06:208, DQB1*06:209, DQB1*06:21, DQB1*06:210, DQB1*06:211, DQB1*06:212, DQB1*06:213, DQB1*06:214, DQB1*06:215, DQB1*06:216N, DQB1*06:217, DQB1*06:218, DQB1*06:219, DQB1*06:221, DQB1*06:222, DQB1*06:223, DQB1*06:224, DQB1*06:225, DQB1*06:226, DQB1*06:227, DQB1*06:228, DQB1*06:229, DQB1*06:22:01, DQB1*06:22:02, DQB1*06:22:03, DQB1*06:23, DQB1*06:230, DQB1*06:231, DQB1*06:232, DQB1*06:233, DQB1*06:234, DQB1*06:235, DQB1*06:236, DQB1*06:237, DQB1*06:238, DQB1*06:239, DQB1*06:24, DQB1*06:240, DQB1*06:241, DQB1*06:242, DQB1*06:243, DQB1*06:244, DQB1*06:245, DQB1*06:246, DQB1*06:247, DQB1*06:248, DQB1*06:249, DQB1*06:25, DQB1*06:250, DQB1*06:251, DQB1*06:252N, DQB1*06:253, DQB1*06:254, DQB1*06:255, DQB1*06:256, DQB1*06:257, DQB1*06:258, DQB1*06:259, DQB1*06:260, DQB1*06:261, DQB1*06:262, DQB1*06:263, DQB1*06:264, DQB1*06:265, DQB1*06:266, DQB1*06:267, DQB1*06:268, DQB1*06:269, DQB1*06:26N, DQB1*06:270:01, DQB1*06:270:02, DQB1*06:271, DQB1*06:272, DQB1*06:273, DQB1*06:274, DQB1*06:275, DQB1*06:276, DQB1*06:277, DQB1*06:278, DQB1*06:279, DQB1*06:27:01, DQB1*06:27:02, DQB1*06:28, DQB1*06:280, DQB1*06:281, DQB1*06:282, DQB1*06:283, DQB1*06:284, DQB1*06:285, DQB1*06:286, DQB1*06:287, DQB1*06:288, DQB1*06:289, DQB1*06:29, DQB1*06:290, DQB1*06:291, DQB1*06:292, DQB1*06:293, DQB1*06:294, DQB1*06:295, DQB1*06:296, DQB1*06:297, DQB1*06:298, DQB1*06:299, DQB1*06:30, DQB1*06:300, DQB1*06:301, DQB1*06:302, DQB1*06:303N, DQB1*06:304N, DQB1*06:305, DQB1*06:306N, DQB1*06:307, DQB1*06:308N, DQB1*06:309, DQB1*06:31, DQB1*06:310, DQB1*06:311, DQB1*06:312, DQB1*06:313, DQB1*06:314, DQB1*06:315, DQB1*06:316, DQB1*06:317N, DQB1*06:318, DQB1*06:319, DQB1*06:320, DQB1*06:321, DQB1*06:322, DQB1*06:323, DQB1*06:324, DQB1*06:325, DQB1*06:326, DQB1*06:32:01, DQB1*06:32:02, DQB1*06:33, DQB1*06:34, DQB1*06:35, DQB1*06:36, DQB1*06:37, DQB1*06:38, DQB1*06:39, DQB1*06:40, DQB1*06:41, DQB1*06:42, DQB1*06:43, DQB1*06:44, DQB1*06:45, DQB1*06:46, DQB1*06:47, DQB1*06:48:01, DQB1*06:48:02, DQB1*06:49, DQB1*06:50, DQB1*06:51:01, DQB1*06:51:02, DQB1*06:52, DQB1*06:53:01, DQB1*06:53:02, DQB1*06:54N, DQB1*06:55, DQB1*06:56, DQB1*06:57, DQB1*06:58, DQB1*06:59, DQB1*06:60, DQB1*06:61, DQB1*06:62, DQB1*06:63, DQB1*06:64, DQB1*06:65, DQB1*06:66, DQB1*06:67, DQB1*06:68, DQB1*06:69:01, DQB1*06:69:02, DQB1*06:70, DQB1*06:71, DQB1*06:72, DQB1*06:73, DQB1*06:74, DQB1*06:75NX, DQB1*06:76, DQB1*06:77N, DQB1*06:78, DQB1*06:79:01, DQB1*06:79:02, DQB1*06:80, DQB1*06:81, DQB1*06:82, DQB1*06:83, DQB1*06:84, DQB1*06:85, DQB1*06:86, DQB1*06:87, DQB1*06:88, DQB1*06:89, DQB1*06:90, DQB1*06:91, DQB1*06:92:01, DQB1*06:92:02, DQB1*06:93, DQB1*06:94, DQB1*06:95, DQB1*06:96:01, DQB1*06:96:02, DQB1*06:97, DQB1*06:98, DQB1*06:99:01, DQB1*06:99:02, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 대립유전자를 포함한다.

[0198] 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 13에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DQ 베타 사슬을 포함하고, 이때 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판을 포함하고, 그리고 DQ 베타 사슬은 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 13에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DQ 베타 사슬을 포함하고, 이때 DQ 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판, (ii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌, (iii) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 110에 상응하는 위치에 글루타민; (iv) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 116에 상응하는 위치에 발린; (v) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘; 그리고 (vi) 서열 번호: 11의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 13에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DQ 베타 사슬을 포함한다.

[0199] II.A.2.b.HLA-DQ 알파 사슬

[0200] 본 발명의 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 알파 사슬을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 알파 사슬은 야생형 알파 사슬이다. 일부 측면에서, 알파 사슬은 DQ 알파 사슬이다. 임의의 DQ 알파 사슬이 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, DQ 알파 사슬은 HLA-DQA1*01, HLA-DQA1*02, HLA-DQA1*03, HLA-DQA1*04, HLA-DQA1*05, 또는 HLA-DQA1*06 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 알파 사슬은 HLA-DQA1*01 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 알파 사슬은 HLA-DQA1*02 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 알파 사슬은 HLA-DQA1*03 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 알파 사슬은 HLA-DQA1*04 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 알파 사슬은 HLA-DQA1*05 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DQ 알파 사슬은 HLA-DQA1*06 대립유전자를 포함한다.

[0201] 특정 측면들에서, DQ 알파 사슬은 DQA1*01:01:01:01, DQA1*01:01:01:02, DQA1*01:01:01:03, DQA1*01:01:01:05, DQA1*01:01:01:06, DQA1*01:01:02, DQA1*01:01:03, DQA1*01:01:04, DQA1*01:01:05, DQA1*01:02:01:01, DQA1*01:02:01:02, DQA1*01:02:01:03, DQA1*01:02:01:04, DQA1*01:02:01:05, DQA1*01:02:01:06, DQA1*01:02:01:07, DQA1*01:02:01:08, DQA1*01:02:01:09, DQA1*01:02:01:10, DQA1*01:02:01:11, DQA1*01:02:01:12, DQA1*01:02:02:01, DQA1*01:02:02:02, DQA1*01:02:02:03, DQA1*01:02:02:04, DQA1*01:02:03, DQA1*01:02:04, DQA1*01:03:01:01, DQA1*01:03:01:02, DQA1*01:03:01:03, DQA1*01:03:01:04, DQA1*01:03:01:05, DQA1*01:03:01:06, DQA1*01:03:01:07, DQA1*01:03:01:08, DQA1*01:03:01:09, DQA1*01:04:01:01, DQA1*01:04:01:02, DQA1*01:04:01:03, DQA1*01:04:01:04, DQA1*01:04:02, DQA1*01:05:01, DQA1*01:05:02, DQA1*01:06, DQA1*01:07Q, DQA1*01:08, DQA1*01:09, DQA1*01:10, DQA1*01:11, DQA1*01:12, DQA1*01:13, DQA1*01:14, DQA1*01:15N, DQA1*01:16N, DQA1*01:17, DQA1*01:18, DQA1*01:19, DQA1*01:20, DQA1*01:21, DQA1*01:22, DQA1*01:23, DQA1*01:24, DQA1*01:25, DQA1*01:26, DQA1*02:01:01:01, DQA1*02:01:01:02, DQA1*02:01:02, DQA1*02:02N, DQA1*02:03, DQA1*03:01:01, DQA1*03:01:03, DQA1*03:02:01:01, DQA1*03:02:01:02, DQA1*03:03:01:01, DQA1*03:03:01:02, DQA1*03:03:01:03, DQA1*03:03:01:04, DQA1*03:03:01:05, DQA1*03:03:01:06, DQA1*03:03:01:07, DQA1*03:03:02, DQA1*03:04, DQA1*03:05, DQA1*03:06, DQA1*03:07, DQA1*04:01:01:01, DQA1*04:01:01:02, DQA1*04:01:01:03, DQA1*04:01:01:04, DQA1*04:01:01:05, DQA1*04:01:01:06, DQA1*04:01:01:07, DQA1*04:01:01:08, DQA1*04:01:02:01, DQA1*04:01:02:02, DQA1*04:01:03, DQA1*04:02, DQA1*04:03N, DQA1*04:04, DQA1*04:05, DQA1*05:01:01:01, DQA1*05:01:01:02, DQA1*05:01:01:03, DQA1*05:01:01:04, DQA1*05:01:02, DQA1*05:01:04, DQA1*05:01:05, DQA1*05:01:06, DQA1*05:02, DQA1*05:03:01:01, DQA1*05:03:01:02, DQA1*05:04, DQA1*05:05:01:01, DQA1*05:05:01:02, DQA1*05:05:01:03, DQA1*05:05:01:04, DQA1*05:05:01:05, DQA1*05:05:01:06, DQA1*05:05:01:07, DQA1*05:05:01:08, DQA1*05:05:01:09, DQA1*05:05:01:10, DQA1*05:05:01:11, DQA1*05:05:01:12, DQA1*05:05:01:13, DQA1*05:05:01:14, DQA1*05:05:01:15, DQA1*05:05:01:16, DQA1*05:05:01:17, DQA1*05:05:01:18, DQA1*05:05:01:19, DQA1*05:05:01:20, DQA1*05:06:01:01, DQA1*05:06:01:02, DQA1*05:07, DQA1*05:08, DQA1*05:09, DQA1*05:10, DQA1*05:11, DQA1*05:12, DQA1*05:13, DQA1*05:14, DQA1*05:15N, DQA1*06:01:01:01, DQA1*06:01:01:02, DQA1*06:01:01:03, DQA1*06:01:01:04, DQA1*06:01:02, DQA1*06:02, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0202] 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 16에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DQ 알파 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 18에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DQ 알파 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 16에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DQ 알파 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 18에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DQ 알파 사슬을 포함한다.

[0203] II.A.3.HLA-DR 분자

[0204] 많은 HLA-DR 대립유전자가 당업계에 공지되어 있고, 임의의 공지된 대립유전자가 본 발명에 사용될 수 있다. HLA-DR 알파 사슬 및 베타 사슬 대립유전자의 예를 표 5에 나타낸다. 업데이트된 HLA 대립유전자 목록은 hla.alleles.org/ (2019년 7월 10일 최종 방문)에 제공된다.

[0205] 표 5: DR 베타 사슬 및 알파 사슬 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열.

베타 사슬
<u>DRB1*01:01 세포외 도메인 (서열 번호: 19)</u> GDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLECIYNQEESVRFSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQRRRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVEPKVTVPYPSKTQPLQHNNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGVVSTGLIQNGDWTFTQLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSK
<u>DRB1*01:01 세포외 도메인 (서열 번호: 20)</u> GGGGACACCCGACCACGTTTCTGTGGCAGCTTAAGTTTGAATGTCATTTCTTCAATGGGACGGAGCGGGTGCGGTTGCTGGAAGATGCATCTATAACCAAGAGGAGTCCGTGCGCTTCGACAGCGACGTGGGGGAGTACCGGGCGGTGACGGAGCTGGGGCGGCTGATGCCGAGTACTGGAACAGCCAGAAGGACCTCCTGGAGCAGAGCGGGCCGCGGTGGACACCTACTGCAGACACAACCTACGGGGTTGGTGAGAGCTTCAAGTGACGCGCGAGTTGAGCTAAGGTGACTGTGTATCCTCAAAGACCCAGCCCCCTGCAGCACCACAACCTCCTGGTCTGCTCTGTGAGTGTTTCTATCCAGGCAGCATTGAGTCCAGGTGGTTCGGAAACGGCCAGGAAGAGAAGGCTGGGGTGGTGTCCACAGGCCTGATCCAGAATGGAGATTGGACCTTCCAGACCCCTGGTGTGCTGGAAACAGTTCCTCGGAGTGGAGAGGTTTACACCTGCCAAGTGGAGCACCCAAGTGTGACGAGCCCTCTCACAGTGGAATGGAGAGCACGGTCTGAATCTGCACAGAGCAAG
<u>DRB1*01:01 L114W/V143M 세포외 도메인 (서열 번호: 268)</u> GDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLECIYNQEESVRFSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQRRRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVEPKVTVPYPSKTQPLQHNNLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGVMSTGLIQNGDWTFTQLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSK
<u>DRB1*01:01 L114W/V143M + 6reps 세포외 도메인 (서열 번호: 269)</u> GDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLECIYNQEESVRFSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQRRRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVEPKVTVPYPSKTQPLQHNNLVCHVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEAGVMSTNLIQNGDWTFTQLVMLEMTPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSK
<u>DRB1*01:01 L114W/V143M/S118H/T157I 세포외 도메인 (서열 번호: 21)</u> GDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLECIYNQEESVRFSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQRRRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVEPKVTVPYPSKTQPLQHNNLVCHVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGVMSTGLIQNGDWTFTQLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSK
<u>신호 펩티드; DRB1*01:01 L114W/V143M/S118H/T157I 세포외 도메인, Gly/Ser 링크; Zip 서열 및 His 태그 서열 (서열 번호: 22)</u> MMRPVIVLVLLFATSALAGDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLECIYNQEESVRFSDVGEYRAVTELGRPDAEYWNSQKDLLEQRRRAAVDTYCRHNYGVGESFTVQRRVEPKVTVPYPSKTQPLQHNNLVCHVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGVMSTGLIQNGDWTFTQLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKGGGGSLEIAAFLERENTALETVAELRQRVQRLNRNVSQYRTRYGPLGGGK
<u>전장 아생형 DRB1*01:01 (서열 번호: 23)</u>

[0206]

MVCLKLPGGSCMTALTVTLMVLSSPLALAGDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLECIYNQEESEVRFDSDVGEYRAVTELGRPD AEYWN SQKD LLEQRRAAVD TYCRHNYGVGESFTVQRRVEPKVTVPYPSKTQPLQHNNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGV VSTGLIQNGD WTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKMLSGVGGFVLGLLFLGAGLFIYFRNQKGHSGLQPTGFLS
<u>신호 펩티드: DRB1*01:01 세포외 도메인 및 Gly/Ser 링커, Zip 서열, 및 비오틴화 서열) (서열 번호: 270)</u> <u>MMRPVLVLLFATSALAGDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLECIYNQEESEVRFDSDVGEYRAVTELGRPD AEYWN SQKD LLEQRRAAVD TYCRHNYGVGESFTVQRRVEPKVTVPYPSKTQPLQHNNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGV VSTGLIQNGD WTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKGGGGSLEIAAFLENTALETRVAELRQ RVQRLRN RV SQYRTRYGPLGGGKSGSLNDIFE AQKIEWHE</u>
<u>신호 펩티드: DRB1*01:01 세포외 도메인 및 Gly/Ser 링커, Zip 서열, 및 비오틴화 서열) (서열 번호: 271)</u> <u>ATGATGCGGCCCATCGTGCTGGTGCTGCTGTTCCGCCACATCTGCCCTGGCCGGGACACCCGACCAGTTCCTTG TG GCAGCTTAAGTTGAATGTCATTTCTCAATGGGACGGAGCGGGTGCGGTGCTGGAAAGATGCATCTATAACCAAGA GGAGTCCGTGCGCTTGACAGCGACGTGGGGGAGTACCGGGCGGTGACGGAGCTGGGGCGGCCTGATGCCGAGTA CTGGAACAGCCAGAAGGACCTCTCTGGAGCAGAGCGGGGCCGCGGTGGACACCTACTGCAGACACAACCTACGGGGT TGGTGAGAGCTTCACAGTGACGCGGCGAGTTGAGCCTAAGGTGACTGTGTATCCTTCAAAGACCCAGCCCTGCA GCA CCACAACCTCTGGTCTGCTCTGTGAGTGGTTCTATCCAGGCAGCATTGAAGTCAGGTGGTTCCGGAACGGCCAGGA AGAGAAGGCTGGGGTGGTGCCACAGGCCTGATCCAGAATGGAGATTGGACCTTCCAGACCCTGGTGATGTGGA A ACAGTTCCTCGGAGTGAGAGGTTTACACCTGCCAAGTGGAGCACCCAAGTGTGACGAGCCCTCTCACAGTGGAATG GAGAGCACGGTCTGAATCTGCACAGAGCAAGGGCGGCGGAGGCAGCCTGGAAATCGAGGCCGCTTCTCTGGAAG AGAGAACACCGCCCTGGAACCCGGGTGGCCGAGCTGAGACAGAGAGTGCAGAGACTGCGGAACCGGGTGTC CCA GTACCGGACCAGATATGGCCCTCTGGGAGGCGGCAAGGGTCCGGCTGAACGACATTTTGAAGGCCAGAGATA GAGTGGCACGAGTGA</u>
<u>신호 펩티드: DRB1*01:01 L114W/V143M 세포외 도메인, Gly/Ser 링커, Zip 서열 및 His 태그 서열) (서열 번호: 274)</u> <u>MMRPVLVLLFATSALAGDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLECIYNQEESEVRFDSDVGEYRAVTELGRPD AEYWN SQKD LLEQRRAAVD TYCRHNYGVGESFTVQRRVEPKVTVPYPSKTQPLQHNNLLVCSVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGVM STGLIQNGD WTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKGGGGSLEIAAFLENTALETRVAELR QRVQRLRN RV SQYRTRYGPLGGK</u>
<u>신호 펩티드: DRB1*01:01 L114W/V143M/S118H/T157I 세포외 도메인, Gly/Ser 링커, Zip 서열, 및 비오틴화 서열) (서열 번호: 272)</u> <u>MMRPVLVLLFATSALAGDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLECIYNQEESEVRFDSDVGEYRAVTELGRPD AEYWN SQKD LLEQRRAAVD TYCRHNYGVGESFTVQRRVEPKVTVPYPSKTQPLQHNNLLVCHVSGFYPGSIEVRWFRNGQEEKAGVM STGLIQNGD WTFQTLVMLETVPRSGEVYTCQVEHPSVTSPLTVEWRARSESAQSKGGGGSLEIAAFLENTALETRVAELR QRVQRLRN RV SQYRTRYGPLGGGKSGSLNDIFE AQKIEWHE</u>
<u>신호 펩티드: DRB1*01:01 L114W/V143M/S118H/T157I 세포외 도메인, Gly/Ser 링커, Zip 서열, 및 비오틴화</u>

<u>서열) (서열 번호: 273)</u> <u>ATGATGCGGCCCATCGTGCTGGTGCTGCTGTTCCGACATCTGCCCTGGCCGGGGACACCCGACCACGTTTCTTG</u> <u>GACGCTTAAGTTTGAATGTCATTTCTCAATGGGACGGAGCGGGTGC</u> <u>GGAGTCCGTGCGCTTCGACAGCGACGTGGGGGAGTACCGGGCGGTGACGAGCTGGGGCGGCTGATGCCGAGTA</u> <u>CTGGAACAGCCAGAAGGACCTCTGGAGCAGAGCGGGCCGCGGTGGACACCTACTGCAGACACAACCTACGGGGTT</u> <u>GGTGAGAGCTTCACAGTGCAGCGGCGAGTTGAGCCTAAGGTGACTGTGTATCCTTCAAAGACCCAGCCCTGCAGCA</u> <u>CCACAACCTGGCTGGTCTGCCATGTGAGTGGTTTCTATCCAGGCAGCATTGAAGTCAGGTGGTTCCGGAACGGCCAGG</u> <u>AAGAGAAGGCTGGGGTGATGTCCACAGGCTGATCCAGAATGGAGATTGGACCTTCCAGATCCTGGTGATGCTGGAA</u> <u>ACAGTTCCTCGGAGTGGAGAGGTTTACACCTGCCAAGTGGAGCACCAAGTGTGACGAGCCCTCTCACAGTGGAATG</u> <u>GAGAGCACGGTCTGAATCTGCACAGAGCAAGGGCGGCGGAGGCAGCTGGAAATCAGGCGCCCTTCTCTGAAAG</u> <u>AGAGAACACCGCCCTGGAAACCGGGTGGCCGAGCTGAGACAGAGAGTGCAGAGACTGCGGAACCGGGTGTCCCA</u> <u>GTACCGGACAGATATGGCCCTCTGGGAGGCGGCAAGGGTCCGGCTTGAACGACATTTTGGAGGCCAGAAAGATA</u> <u>GAGTGGCACGAGTGA</u>
<u>신호 펩티드; DRB1*01:01 L114W/V143M + 6reps 세포외 도메인, Gly/Ser 릿커, Zip 서열 및 His 태그 서열)</u> <u>(서열 번호: 275)</u> <u>MMRPVLVLLFATSALAGDTRPRFLWQLKFECHFFNGTERVRLLERCIYNQEEFVRFDSDVGEYRAVTELGRPDAEYWSQ</u> <u>KDLLEQRRAAVDVTCRHNHYGVGESFTVQRRVEPKVTVPYPSKTQPLQHHNWLTVCHVSGFYFPGSIEVRWFRNGQEETAGVM</u> <u>STNLIQNGDWTFQILVMLEMTPRSGEYTCQVEHPSVTSPLTVEWRRSESAQSKGGGSLIEAAFLERENTALETRVAEL</u> <u>RQRVORLRNRVSQYRTRYGPLGGGK</u>
알파 사슬
<u>DRA1*01:01 세포외 도메인 (서열 번호: 24)</u> <u>IKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDGEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAVDKANLEIMTKRSNYTPIT</u> <u>NVPPEVTVLTNSPVLEPRLNVLICFIDKFTPPVNVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFHYLPFLPSTEDVYDCRVEH</u> <u>WGLDEPLLKHWEFDAPSPLPETTEN</u>
<u>DRA1*01:01 세포외 도메인 (서열 번호: 25)</u> <u>ATCAAAGAAGAACATGTGATCATCCAGGCCGAGTTCTATCTGAATCCTGACCAATCAGGCGAGTTTATGTTTGACTTT</u> <u>GATGGTGATGAGATTTCCATGTGGATATGGCAAAGAAGGAGACGGTCTGGCGGCTTGAAGAATTTGGACGATTTGC</u> <u>CAGCTTTGAGGCTCAAGGTGCATTGGCCAACATAGCTGTGGACAAAGCCAACTGGAAATCATGACAAAGCGCTCCA</u> <u>ACTATACTCCGATACCAATGTACCTCCAGAGGTAAGTGTGCTCACAACAGCCCTGTGGAAGTGAAGAGAGCCCAAC</u> <u>GTCTCATCTGTTTCATAGACAAGTTCACCCACCAAGTGGTCAATGTACGTGGCTTGAAGTGAAGAACCTGTACCC</u> <u>ACAGGAGTGTGAGAGACAGTCTTCTGCCAGGGAAGACCACCTTTCCGCAAGTCCACTATCTCCCTTCTGCCCCT</u> <u>CAACTGAGGACGTTTACGACTGCAGGGTGGAGCACTGGGGCTTGATGAGCCTCTTCTCAAGCACTGGGAGTTTGAT</u> <u>GCTCCAAGCCCTCTCCAGAGACTACAGAGAAC</u>
<u>신호 펩티드; DRA1*01:01 세포외 도메인, Gly/Ser 릿커, Zip 서열 및 His 태그 서열)(서열 번호: 26)</u> <u>MMRPVLVLLFATSALAIKKEEHVIIQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGDGEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAV</u> <u>DKANLEIMTKRSNYTPITNVPPEVTVLTNSPVLEPRLNVLICFIDKFTPPVNVNVTWLRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFH</u>

<u>YLPFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPETTENGSGGSLEIRAAFLRQRNTALRTEVAELEQEVQRLENEVS</u> <u>QYETRYGPLGGGKSGSHHHHHH</u> 신호 펩티드: <u>DRA1*01:01 세포외 도메인, Gly/Ser 링커, Zip 서열 및 His 태그 서열 (10x) (서열 번호: 276)</u> <u>MMRPVIVLVLLFATSALAIKEEHVIAQAEFYLNPDQSGEFMFDFDGEIFHVDMAKKETVWRLEEFGRFASFEAQGALANIAV</u> <u>DKANLEIMTKRSNYTPITNPPEVTVLTNSPVELREPVLICHDKFTPPVNVNWLNRNGKPVTTGVSETVFLPREDHLFRKFH</u> <u>YLPFLPSTEDVYDCRVEHWGLDEPLLKHWEFDAPSPLPETTENGSGGSLEIRAAFLRQRNTALRTEVAELEQEVQRLENEVS</u> <u>QYETRYGPLGGGKSGSHHHHHHHHHH</u>
신호 펩티드: <u>DRA1*01:01 세포외 도메인, Gly/Ser 링커, Zip 서열 및 His 태그 서열 (10x) (서열 번호: 277)</u> <u>ATGATGCGGCCCATCGTGCTGCTGCTGCTGCTTCCGCCACATCGCCCTGGCCATCAAGAAGAACAATGTGATCATCCA</u> <u>GGCCGAGTTCTATCTGAATCTGACCAATCAGGCGAGTTTATGTTTACTTTGATGGTGATGAGATTTTCATGTGGAT</u> <u>ATGGCAAAGAAGGAGACGGTCTGGCGGCTTGAAGAATTGGACGATTGCGCAGCTTTGAGGCTCAAGGTGCATTGGC</u> <u>CAACATAGCTGTGGACAAAGCCAACTGGAAATCATGACAAAGCGCTCCAACATACTCCGATCACCATGTACCTCC</u> <u>AGAGGTAAGTGTGCTCACGAACAGCCCTGTGGAAGTGAAGAGCCCAACGCTCTCATCTGTTTCATCGACAAGTTCAC</u> <u>CCCACCAAGTGGTCAATGTACGTTGGCTTCGAAATGGAAAACCTGTCAACACAGGAGTGTGAGAGACAGTCTTCTGTC</u> <u>CCAGGGAAGACCACTTTTCCGCAAGTTCCTACTATCTCCCTTCTGCTCCCTCAACTGAGGACGTTTACGACTGCAGGG</u> <u>TGGAGCACTGGGGCTTGGATGAGCCTCTTCTCAAGCACTGGGAGTTTGATGCTCCAAGCCCTCTCCAGAGACTACAG</u> <u>AGAACTGGCGGCGGAGGCAGCCTGGAAATCAGAGCCGCTTCTGCGGCAGAGAAACACCGCCCTGAGAACCAGG</u> <u>TGGCCGAGCTGGAACAGGAAGTGCAGCGGCTGGAACAGAGGTGTCCAGTACGAGACAAGATACGGCCCTCTGGG</u> <u>AGGCGGCAAGGGCTCTCACCACCACCATCACCATTGA</u>

[0207]

II.A.3.a.HLA-DR 베타 사슬

[0208]

특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산을 포함한다. 류신 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 류신 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 발린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 이소류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 페닐알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 티로신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0209]

일부 구체예들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함한다.

[0210]

특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 발린 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 발린 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 이소류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외

의 아미노산은 메티오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 페닐알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 티로신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0211] 일부 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함한다.

[0212] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베�타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산을 포함한다. 세린 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 세린 이외의 아미노산은 전기적으로 하전된 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌, 히스티딘 및 리신으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 히스티딘이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 리신이다.

[0213] 일부 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 전기적으로 하전된 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 전기적으로 하전된 측쇄를 포함한다.

[0214] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산을 포함한다. 트레오닌 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 트레오닌 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 발린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 이소류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 페닐알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 티로신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0215] 일부 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함한다.

[0216] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산을 포함한다. 리신 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 리신 이외의 아미노산은 극성의 비하전된 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는

위치에서 리신 이외의 아미노산은 세린, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 세린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 트레오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 글루타민이다.

[0217] 일부 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 극성의 비하전된 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 극성의 비하전된 측쇄를 포함한다.

[0218] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산을 포함한다. 글리신 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 글리신 이외의 아미노산은 극성의 비하전된 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 세린, 아스파라긴, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 세린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 아스파라긴이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 트레오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 글루타민이다.

[0219] 일부 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 극성의 비하전된 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 극성의 비하전된 측쇄를 포함한다.

[0220] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산을 포함한다. 트레오닌 이외의 임의의 아미노산은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 트레오닌 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 발린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 이소류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 류신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 메티오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 페닐알라닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 티로신이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 트립토판이다.

[0221] 일부 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 소수성 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 소수성 측쇄를 포함한다.

[0222] 특정 측면들에서, HLA 클래스 II 분자는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다. 발린 이외의 임의의 아미노산은 서열

번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 존재할 수 있다. 일부 측면에서, 발린 이외의 아미노산은 극성의 비하전된 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 세린, 아스파라긴, 트레오닌 및 글루타민으로부터 선택된 아미노산이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 세린이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 아스파라긴이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 트레오닌이다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 글루타민이다.

[0223] 일부 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 둘 이상의 아미노산, 예를 들어, 2개의 아미노산, 3개의 아미노산, 4개의 아미노산, 5개의 아미노산, 또는 그 이상으로 구성된다. 일부 측면에서, 둘 이상의 아미노산 중 적어도 하나는 극성의 비하전된 측쇄를 포함한다. 특정 측면들에서, 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 일련의, 예를 들어, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개의 아미노산으로 구성되고, 이때 일련의 아미노산 각각은 극성의 비하전된 측쇄를 포함한다.

[0224] 본 발명의 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 야생형 DR 베타 사슬에 비해 둘 이상의 치환 돌연변이를 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 야생형 DR 베타 사슬에 비해 적어도 2개의 돌연변이, 적어도 3개의 돌연변이, 적어도 4개의 돌연변이, 적어도 5개의 돌연변이, 적어도 6개의 돌연변이, 적어도 7개의 돌연변이, 적어도 8개의 돌연변이, 적어도 9개의 돌연변이, 또는 적어도 10개의 돌연변이를 포함한다.

[0225] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산 및 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다.

[0226] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 (a) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (b) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, (c) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, 및 (d) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산을 포함한다.

[0227] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산; 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; 및 다음 중 적어도 2개를 포함한다: (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (iv) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, (v) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (vi) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

[0228] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산; 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; 및 다음 중 적어도 3개를 포함한다: (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (iv) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, (v) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (vi) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

[0229] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산; 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산; 및 다음 중 적어도 4개를 포함한다: (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (iv) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, (v) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (vi) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

[0230] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 (a) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아

미도산, (b) 서열 번호: 19의 아미도산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, (c) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, 및 (d) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산; 및 다음 중 적어도 하나를 포함한다: (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (iv) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

[0231] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 (a) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (b) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, (c) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, 및 (d) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산; 및 다음 중 적어도 2개를 포함한다: (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (iv) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

[0232] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 (a) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (b) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, (c) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, 및 (d) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산; 및 다음 중 적어도 3개를 포함한다: (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (iii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (iv) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산.

[0233] 특정 측면에서, DR 베타 사슬은 (a) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 이외의 아미노산, (b) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산, (c) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린 이외의 아미노산, (d) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 리신 이외의 아미노산, (e) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글리신 이외의 아미노산, (f) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, (g) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 트레오닌 이외의 아미노산, 및 (h) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 발린 이외의 아미노산을 포함한다.

[0234] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 (a) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판; (b) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌; (c) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘; 및 (d) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 이소류신을 포함한다.

[0235] 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산, (ii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산, 또는 각각의 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산 및 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 소수성 측쇄를 포함하는 아미노산이다.

[0236] 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; (ii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; (iii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르기닌, 히스티딘, 및 리신으로부터 선택되고; 및/또는 (iv) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택된다.

[0237] 일부 측면에서, (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에서 류신 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; (ii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 알라닌, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; (iii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에서 세린 이외의 아미노산은 아르가닌, 히스티딘, 및 리신으로부터 선택되고; (iv) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; (v) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에서 리신 이외의 아미

노산은 세린, 트레오닌, 및 글루타민으로부터 선택되고; (vi) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에서 글리신 이외의 아미노산은 세린, 아스파라긴, 트레오닌, 및 글루타민으로부터 선택되고; (vii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에서 트레오닌 이외의 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판으로부터 선택되고; 및/또는 (viii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에서 발린 이외의 아미노산은 세린, 아스파라긴, 트레오닌, 및 글루타민으로부터 선택된다.

[0238] 특정 측면들에서, 본원에 기재된 DR 베타 사슬은 참조 HLA 클래스 II 분자와 비교하여 CD4 단백질에 대해 증가된 친화도를 갖는다. 일부 측면에서, 참조 HLA 클래스 II 분자는 야생형 DR 베타 사슬을 갖는 HLA 클래스 II 분자이다. 일부 측면에서, 참조 HLA 클래스 II 분자는 (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신 및/또는 (ii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린을 포함하는 DR 베타 사슬을 가지는 HLA 클래스 II 분자이다. 일부 측면에서, 참조 HLA 클래스 II 분자는 (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 류신, (ii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 발린, (iii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 세린, 및 (iv) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 트레오닌을 포함하는 DR 베타 사슬을 갖는 HLA 클래스 II 분자이다.

[0239] 일부 측면에서, CD4에 대한 증가된 친화도는 CD4에 대한 참조 HLA 클래스 II 분자의 친화도 보다 적어도 약 1.5배, 적어도 약 2배, 적어도 약 3배, 적어도 약 4배, 적어도 약 5배, 적어도 약 6배, 적어도 약 7배, 적어도 약 8배, 적어도 약 9배, 적어도 약 10배, 적어도 약 15배, 적어도 약 20배, 적어도 약 25배, 적어도 약 30배, 적어도 약 35배, 적어도 약 40배, 적어도 약 45배, 적어도 약 50배, 적어도 약 75배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 300배, 적어도 약 400배, 적어도 약 500배, 적어도 약 1000배, 적어도 약 1500배, 적어도 약 2000배, 적어도 약 2500배, 적어도 약 3000배, 적어도 약 3500배, 적어도 약 4000배, 적어도 약 4500배, 또는 적어도 약 4000배 더 크다.

[0240] 일부 측면에서, CD4에 대한 증가된 친화도는 CD4에 대한 참조 HLA 클래스 II 분자의 친화도 보다 적어도 약 1.5배 내지 적어도 약 5000배, 1.5배 내지 적어도 약 4000배, 1.5배 내지 적어도 약 3000배, 1.5배 내지 적어도 약 2000배, 1.5배 내지 적어도 약 1000배, 10배 내지 적어도 약 5000배, 10배 내지 적어도 약 4000배, 10배 내지 적어도 약 3000배, 10배 내지 적어도 약 2000배, 10배 내지 적어도 약 1000배, 10배 내지 적어도 약 900배, 10배 내지 적어도 약 800배, 10배 내지 적어도 약 700배, 10배 내지 적어도 약 600배, 10배 내지 적어도 약 500배, 10배 내지 적어도 약 400배, 10배 내지 적어도 약 300배, 10배 내지 적어도 약 200배, 10배 내지 적어도 약 100배, 100배 내지 적어도 약 5000배, 100배 내지 적어도 약 4000배, 100배 내지 적어도 약 3000배, 100배 내지 적어도 약 2000배, 100배 내지 적어도 약 1000배, 100배 내지 적어도 약 900배, 100배 내지 적어도 약 800배, 100배 내지 적어도 약 700배, 100배 내지 적어도 약 600배, 100배 내지 적어도 약 500배, 100배 내지 적어도 약 400배, 100배 내지 적어도 약 300배, 또는 100배 내지 적어도 약 200배 더 크다.

[0241] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*06, HLA-DRB1*07, HLA-DRB1*08, HLA-DRB1*09, HLA-DRB1*10, HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*12, HLA-DRB1*13, HLA-DRB1*14, HLA-DRB1*15, 또는 HLA-DRB1*16 대립유전자로부터 선택된 대립유전자를 포함한다. 일부 측면에서, DR 베타 사슬은 HLA-DRB1*01 대립유전자를 포함한다. 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 HLA-DRB1*01:01 대립유전자를 포함한다.

[0242] 특정 측면들에서, DR 베타 사슬은 DRB1*01:01:01, DRB1*01:01:02, DRB1*01:01:03, DRB1*01:01:04, DRB1*01:01:05, DRB1*01:01:06, DRB1*01:01:07, DRB1*01:01:08, DRB1*01:01:09, DRB1*01:01:10, DRB1*01:01:11, DRB1*01:01:12, DRB1*01:01:13, DRB1*01:01:14, DRB1*01:01:15, DRB1*01:01:16, DRB1*01:01:17, DRB1*01:01:18, DRB1*01:01:19, DRB1*01:01:20, DRB1*01:01:21, DRB1*01:01:22, DRB1*01:01:23, DRB1*01:01:24, DRB1*01:01:25, DRB1*01:01:26, DRB1*01:01:27, DRB1*01:01:28, DRB1*01:01:29, DRB1*01:01:30, DRB1*01:01:31, DRB1*01:01:32, DRB1*01:01:33, DRB1*01:02:01:01, DRB1*01:02:01:02, DRB1*01:02:02:02, DRB1*01:02:03, DRB1*01:02:04, DRB1*01:02:05, DRB1*01:02:06, DRB1*01:02:07, DRB1*01:02:08, DRB1*01:02:09, DRB1*01:02:10, DRB1*01:02:11, DRB1*01:02:12, DRB1*01:02:13, DRB1*01:03:01, DRB1*01:03:02, DRB1*01:03:03, DRB1*01:03:04, DRB1*01:04, DRB1*01:05, DRB1*01:06, DRB1*01:07, DRB1*01:08, DRB1*01:09, DRB1*01:10, DRB1*01:100, DRB1*01:11:01, DRB1*01:11:02, DRB1*01:12, DRB1*01:13, DRB1*01:14, DRB1*01:15, DRB1*01:16, DRB1*01:17, DRB1*01:18:01, DRB1*01:18:02, DRB1*01:19, DRB1*01:20:01, DRB1*01:20:02, DRB1*01:21, DRB1*01:22, DRB1*01:23, DRB1*01:24:01, DRB1*01:24:02, DRB1*01:25, DRB1*01:26, DRB1*01:27, DRB1*01:28, DRB1*01:29:01, DRB1*01:29:02, DRB1*01:30, DRB1*01:31, DRB1*01:32, DRB1*01:33N, DRB1*01:34, DRB1*01:35, DRB1*01:36, DRB1*01:37,

DRB1*01:38, DRB1*01:39N, DRB1*01:40N, DRB1*01:41, DRB1*01:42, DRB1*01:43, DRB1*01:44:01,
 DRB1*01:44:02, DRB1*01:45, DRB1*01:46, DRB1*01:47, DRB1*01:48, DRB1*01:49, DRB1*01:50, DRB1*01:51,
 DRB1*01:52N, DRB1*01:53, DRB1*01:54, DRB1*01:55, DRB1*01:56, DRB1*01:57, DRB1*01:58, DRB1*01:59,
 DRB1*01:60, DRB1*01:61, DRB1*01:62N, DRB1*01:63, DRB1*01:64, DRB1*01:65:01, DRB1*01:65:02, DRB1*01:66,
 DRB1*01:67, DRB1*01:68N, DRB1*01:69, DRB1*01:70, DRB1*01:71, DRB1*01:72, DRB1*01:73, DRB1*01:74,
 DRB1*01:75, DRB1*01:76, DRB1*01:77, DRB1*01:78, DRB1*01:79, DRB1*01:80, DRB1*01:81, DRB1*01:82,
 DRB1*01:83, DRB1*01:84, DRB1*01:85, DRB1*01:86, DRB1*01:87, DRB1*01:88, DRB1*01:89, DRB1*01:90,
 DRB1*01:91Q, DRB1*01:92, DRB1*01:93, DRB1*01:94, DRB1*01:95, DRB1*01:96, DRB1*01:97, DRB1*01:98,
 DRB1*01:99, DRB1*03:01:01:01, DRB1*03:01:01:02, DRB1*03:01:01:03, DRB1*03:01:02, DRB1*03:01:03,
 DRB1*03:01:04, DRB1*03:01:05, DRB1*03:01:06, DRB1*03:01:07, DRB1*03:01:08, DRB1*03:01:09,
 DRB1*03:01:10, DRB1*03:01:11, DRB1*03:01:12, DRB1*03:01:13, DRB1*03:01:14, DRB1*03:01:15,
 DRB1*03:01:16, DRB1*03:01:17, DRB1*03:01:18, DRB1*03:01:19, DRB1*03:01:20, DRB1*03:01:21,
 DRB1*03:01:22, DRB1*03:01:23, DRB1*03:01:24, DRB1*03:01:25, DRB1*03:01:26, DRB1*03:01:27,
 DRB1*03:01:28, DRB1*03:02:01, DRB1*03:02:02, DRB1*03:02:03, DRB1*03:03, DRB1*03:04:01, DRB1*03:04:02,
 DRB1*03:05:01, DRB1*03:05:02, DRB1*03:05:03, DRB1*03:06, DRB1*03:07:01, DRB1*03:07:02, DRB1*03:08,
 DRB1*03:09, DRB1*03:10, DRB1*03:100:01, DRB1*03:100:02, DRB1*03:101, DRB1*03:102, DRB1*03:103,
 DRB1*03:104, DRB1*03:105, DRB1*03:106, DRB1*03:107, DRB1*03:108, DRB1*03:109, DRB1*03:110,
 DRB1*03:111, DRB1*03:112, DRB1*03:113, DRB1*03:114, DRB1*03:115, DRB1*03:116, DRB1*03:117,
 DRB1*03:118, DRB1*03:119, DRB1*03:11:01, DRB1*03:12, DRB1*03:120, DRB1*03:121, DRB1*03:122,
 DRB1*03:123, DRB1*03:124, DRB1*03:125, DRB1*03:126, DRB1*03:127, DRB1*03:128, DRB1*03:129,
 DRB1*03:130, DRB1*03:131, DRB1*03:132, DRB1*03:133, DRB1*03:134, DRB1*03:135, DRB1*03:136,
 DRB1*03:137, DRB1*03:138, DRB1*03:139, DRB1*03:13:01, DRB1*03:13:02, DRB1*03:14, DRB1*03:140,
 DRB1*03:141, DRB1*03:142, DRB1*03:143, DRB1*03:144, DRB1*03:145, DRB1*03:146, DRB1*03:147,
 DRB1*03:148, DRB1*03:149, DRB1*03:150, DRB1*03:151, DRB1*03:152, DRB1*03:153, DRB1*03:154,
 DRB1*03:155, DRB1*03:156N, DRB1*03:157, DRB1*03:158, DRB1*03:15:01, DRB1*03:15:02, DRB1*03:16,
 DRB1*03:17, DRB1*03:18, DRB1*03:19, DRB1*03:20, DRB1*03:21, DRB1*03:22, DRB1*03:23, DRB1*03:24,
 DRB1*03:25:01, DRB1*03:25:02, DRB1*03:26, DRB1*03:27, DRB1*03:28, DRB1*03:29, DRB1*03:30, DRB1*03:31,
 DRB1*03:32, DRB1*03:33, DRB1*03:34, DRB1*03:35, DRB1*03:36, DRB1*03:37, DRB1*03:38, DRB1*03:39,
 DRB1*03:40, DRB1*03:41:01, DRB1*03:41:02, DRB1*03:42, DRB1*03:43, DRB1*03:44, DRB1*03:45, DRB1*03:46,
 DRB1*03:47, DRB1*03:48, DRB1*03:49, DRB1*03:50, DRB1*03:51, DRB1*03:52, DRB1*03:53, DRB1*03:54,
 DRB1*03:55, DRB1*03:56, DRB1*03:57, DRB1*03:58, DRB1*03:59, DRB1*03:60, DRB1*03:61, DRB1*03:62,
 DRB1*03:63, DRB1*03:64, DRB1*03:65, DRB1*03:66, DRB1*03:67N, DRB1*03:68N, DRB1*03:69, DRB1*03:70,
 DRB1*03:71:01, DRB1*03:71:02, DRB1*03:72, DRB1*03:73, DRB1*03:74, DRB1*03:75, DRB1*03:76, DRB1*03:77,
 DRB1*03:78, DRB1*03:79, DRB1*03:80, DRB1*03:81, DRB1*03:82, DRB1*03:83, DRB1*03:84, DRB1*03:85,
 DRB1*03:86, DRB1*03:87, DRB1*03:88, DRB1*03:89, DRB1*03:90, DRB1*03:91, DRB1*03:92, DRB1*03:93,
 DRB1*03:94, DRB1*03:95, DRB1*03:96, DRB1*03:97, DRB1*03:98, DRB1*03:99, DRB1*04:01:01:01,
 DRB1*04:01:01:02, DRB1*04:01:01:03, DRB1*04:01:02, DRB1*04:01:03, DRB1*04:01:04, DRB1*04:01:05,
 DRB1*04:01:06, DRB1*04:01:07, DRB1*04:01:08, DRB1*04:01:09, DRB1*04:01:10, DRB1*04:01:11,
 DRB1*04:01:12, DRB1*04:01:13, DRB1*04:01:14, DRB1*04:01:15, DRB1*04:01:16, DRB1*04:01:17,
 DRB1*04:01:18, DRB1*04:01:19, DRB1*04:01:20, DRB1*04:01:21, DRB1*04:02:01, DRB1*04:02:02,
 DRB1*04:02:03, DRB1*04:02:04, DRB1*04:02:05, DRB1*04:02:06, DRB1*04:03:01:01, DRB1*04:03:01:02,
 DRB1*04:03:02, DRB1*04:03:03, DRB1*04:03:04, DRB1*04:03:05, DRB1*04:03:06, DRB1*04:03:07,
 DRB1*04:03:08, DRB1*04:03:09, DRB1*04:03:10, DRB1*04:03:11, DRB1*04:03:12, DRB1*04:03:13,
 DRB1*04:03:14, DRB1*04:03:15, DRB1*04:04:01, DRB1*04:04:02, DRB1*04:04:03, DRB1*04:04:04,
 DRB1*04:04:05, DRB1*04:04:06, DRB1*04:04:07, DRB1*04:04:08, DRB1*04:04:09, DRB1*04:04:10,
 DRB1*04:04:11, DRB1*04:04:12, DRB1*04:04:13, DRB1*04:04:14, DRB1*04:04:15, DRB1*04:05:01:01,
 DRB1*04:05:01:02, DRB1*04:05:01:03, DRB1*04:05:02, DRB1*04:05:03, DRB1*04:05:04, DRB1*04:05:05,
 DRB1*04:05:06, DRB1*04:05:07, DRB1*04:05:08, DRB1*04:05:09, DRB1*04:05:10, DRB1*04:05:11,
 DRB1*04:05:13, DRB1*04:05:14, DRB1*04:05:15, DRB1*04:05:16, DRB1*04:05:17, DRB1*04:05:18,
 DRB1*04:05:19, DRB1*04:05:20, DRB1*04:06:01, DRB1*04:06:02, DRB1*04:06:03, DRB1*04:06:04,
 DRB1*04:06:05, DRB1*04:06:06, DRB1*04:06:07, DRB1*04:07:01:01, DRB1*04:07:01:02, DRB1*04:07:02,

DRB1*04:07:03, DRB1*04:07:04, DRB1*04:07:05, DRB1*04:07:06, DRB1*04:08:01, DRB1*04:08:02,
 DRB1*04:08:03, DRB1*04:08:04, DRB1*04:09, DRB1*04:100, DRB1*04:101, DRB1*04:102, DRB1*04:103,
 DRB1*04:104, DRB1*04:105:01, DRB1*04:105:02, DRB1*04:106, DRB1*04:107, DRB1*04:108, DRB1*04:109,
 DRB1*04:10:01, DRB1*04:10:02, DRB1*04:10:03, DRB1*04:110, DRB1*04:111, DRB1*04:112, DRB1*04:113,
 DRB1*04:114, DRB1*04:115, DRB1*04:116, DRB1*04:117, DRB1*04:118, DRB1*04:119N, DRB1*04:11:01,
 DRB1*04:11:02, DRB1*04:11:03, DRB1*04:11:04, DRB1*04:11:05, DRB1*04:12, DRB1*04:120N, DRB1*04:121,
 DRB1*04:122, DRB1*04:123, DRB1*04:124, DRB1*04:125, DRB1*04:126, DRB1*04:127, DRB1*04:128,
 DRB1*04:129, DRB1*04:13, DRB1*04:130, DRB1*04:131:01, DRB1*04:131:02, DRB1*04:132, DRB1*04:133,
 DRB1*04:134, DRB1*04:135, DRB1*04:136, DRB1*04:137, DRB1*04:138, DRB1*04:139, DRB1*04:14, DRB1*04:140,
 DRB1*04:141, DRB1*04:142N, DRB1*04:143, DRB1*04:144, DRB1*04:145, DRB1*04:146, DRB1*04:147,
 DRB1*04:148, DRB1*04:149, DRB1*04:15, DRB1*04:150, DRB1*04:151, DRB1*04:152, DRB1*04:153, DRB1*04:154,
 DRB1*04:155, DRB1*04:156, DRB1*04:157N, DRB1*04:158N, DRB1*04:159, DRB1*04:16, DRB1*04:160,
 DRB1*04:161, DRB1*04:162, DRB1*04:163, DRB1*04:164, DRB1*04:165, DRB1*04:166, DRB1*04:167,
 DRB1*04:168, DRB1*04:169, DRB1*04:170, DRB1*04:171, DRB1*04:172, DRB1*04:173, DRB1*04:174,
 DRB1*04:175, DRB1*04:176, DRB1*04:177, DRB1*04:178N, DRB1*04:179, DRB1*04:17:01, DRB1*04:17:02,
 DRB1*04:18, DRB1*04:180, DRB1*04:181, DRB1*04:182, DRB1*04:183, DRB1*04:184, DRB1*04:185,
 DRB1*04:186N, DRB1*04:187, DRB1*04:188, DRB1*04:189, DRB1*04:19, DRB1*04:190, DRB1*04:191,
 DRB1*04:192, DRB1*04:193, DRB1*04:194, DRB1*04:195, DRB1*04:196, DRB1*04:197, DRB1*04:198,
 DRB1*04:199, DRB1*04:20, DRB1*04:200, DRB1*04:201, DRB1*04:202, DRB1*04:203, DRB1*04:204, DRB1*04:205,
 DRB1*04:206, DRB1*04:207, DRB1*04:208, DRB1*04:209, DRB1*04:21, DRB1*04:210, DRB1*04:211,
 DRB1*04:212N, DRB1*04:213, DRB1*04:214N, DRB1*04:215, DRB1*04:216, DRB1*04:217, DRB1*04:218,
 DRB1*04:219, DRB1*04:22, DRB1*04:220, DRB1*04:221, DRB1*04:222, DRB1*04:223, DRB1*04:224, DRB1*04:225,
 DRB1*04:226:01, DRB1*04:226:02, DRB1*04:227, DRB1*04:228, DRB1*04:229, DRB1*04:23, DRB1*04:230,
 DRB1*04:231, DRB1*04:232, DRB1*04:233, DRB1*04:234, DRB1*04:235, DRB1*04:236, DRB1*04:237,
 DRB1*04:238, DRB1*04:239, DRB1*04:24, DRB1*04:240, DRB1*04:241, DRB1*04:242, DRB1*04:243, DRB1*04:244,
 DRB1*04:245, DRB1*04:246, DRB1*04:247N, DRB1*04:248, DRB1*04:249, DRB1*04:25, DRB1*04:250,
 DRB1*04:251, DRB1*04:252, DRB1*04:253, DRB1*04:254, DRB1*04:255, DRB1*04:256, DRB1*04:257,
 DRB1*04:258, DRB1*04:259, DRB1*04:26, DRB1*04:260, DRB1*04:261, DRB1*04:262, DRB1*04:263,
 DRB1*04:264N, DRB1*04:265, DRB1*04:266N, DRB1*04:267N, DRB1*04:268, DRB1*04:269, DRB1*04:27,
 DRB1*04:270, DRB1*04:271, DRB1*04:272, DRB1*04:28, DRB1*04:29, DRB1*04:30, DRB1*04:31, DRB1*04:32,
 DRB1*04:33, DRB1*04:34, DRB1*04:35, DRB1*04:36, DRB1*04:37, DRB1*04:38, DRB1*04:39, DRB1*04:40,
 DRB1*04:41, DRB1*04:42, DRB1*04:43, DRB1*04:44:01, DRB1*04:44:02, DRB1*04:45, DRB1*04:46, DRB1*04:47,
 DRB1*04:48, DRB1*04:49, DRB1*04:50, DRB1*04:51, DRB1*04:52, DRB1*04:53:01, DRB1*04:53:02, DRB1*04:54,
 DRB1*04:55, DRB1*04:56:01, DRB1*04:56:02, DRB1*04:57, DRB1*04:58, DRB1*04:59, DRB1*04:60, DRB1*04:61,
 DRB1*04:62, DRB1*04:63, DRB1*04:64, DRB1*04:65, DRB1*04:66, DRB1*04:67, DRB1*04:68, DRB1*04:69,
 DRB1*04:70, DRB1*04:71, DRB1*04:72:01, DRB1*04:72:02, DRB1*04:73:01, DRB1*04:73:02, DRB1*04:74,
 DRB1*04:75, DRB1*04:76, DRB1*04:77, DRB1*04:78, DRB1*04:79, DRB1*04:80, DRB1*04:81N, DRB1*04:82,
 DRB1*04:83, DRB1*04:84, DRB1*04:85, DRB1*04:86, DRB1*04:87, DRB1*04:88, DRB1*04:89, DRB1*04:90,
 DRB1*04:91, DRB1*04:92, DRB1*04:93, DRB1*04:94:01N, DRB1*04:95:01, DRB1*04:95:02, DRB1*04:96,
 DRB1*04:97, DRB1*04:98:01, DRB1*04:98:02, DRB1*04:99, DRB1*07:01:01:01, DRB1*07:01:01:02,
 DRB1*07:01:01:03, DRB1*07:01:01:04, DRB1*07:01:02, DRB1*07:01:03, DRB1*07:01:04, DRB1*07:01:05,
 DRB1*07:01:06, DRB1*07:01:07, DRB1*07:01:08, DRB1*07:01:09, DRB1*07:01:10, DRB1*07:01:11,
 DRB1*07:01:12, DRB1*07:01:13, DRB1*07:01:14, DRB1*07:01:15, DRB1*07:01:16, DRB1*07:01:17,
 DRB1*07:01:18, DRB1*07:01:19, DRB1*07:01:20, DRB1*07:01:21, DRB1*07:01:22, DRB1*07:03, DRB1*07:04,
 DRB1*07:05, DRB1*07:06, DRB1*07:07, DRB1*07:08, DRB1*07:09, DRB1*07:100, DRB1*07:101N, DRB1*07:10N,
 DRB1*07:11, DRB1*07:12, DRB1*07:13, DRB1*07:14, DRB1*07:15, DRB1*07:16, DRB1*07:17, DRB1*07:18,
 DRB1*07:19, DRB1*07:20, DRB1*07:21, DRB1*07:22, DRB1*07:23, DRB1*07:24, DRB1*07:25, DRB1*07:26N,
 DRB1*07:27, DRB1*07:28, DRB1*07:29, DRB1*07:30, DRB1*07:31, DRB1*07:32, DRB1*07:33, DRB1*07:34,
 DRB1*07:35, DRB1*07:36, DRB1*07:37, DRB1*07:38, DRB1*07:39, DRB1*07:40, DRB1*07:41, DRB1*07:42,
 DRB1*07:43, DRB1*07:44, DRB1*07:45, DRB1*07:46, DRB1*07:47, DRB1*07:48, DRB1*07:49, DRB1*07:50,
 DRB1*07:51, DRB1*07:52, DRB1*07:53, DRB1*07:54, DRB1*07:55, DRB1*07:56, DRB1*07:57, DRB1*07:58N,

DRB1*07:59, DRB1*07:60, DRB1*07:61, DRB1*07:62, DRB1*07:63, DRB1*07:64, DRB1*07:65, DRB1*07:66,
 DRB1*07:67, DRB1*07:68N, DRB1*07:69, DRB1*07:70, DRB1*07:71, DRB1*07:72, DRB1*07:73, DRB1*07:74,
 DRB1*07:75, DRB1*07:76, DRB1*07:77, DRB1*07:78, DRB1*07:79, DRB1*07:80, DRB1*07:81, DRB1*07:82,
 DRB1*07:83, DRB1*07:84, DRB1*07:85, DRB1*07:86, DRB1*07:87N, DRB1*07:88, DRB1*07:89, DRB1*07:90,
 DRB1*07:91, DRB1*07:92, DRB1*07:93, DRB1*07:94, DRB1*07:95, DRB1*07:96, DRB1*07:97, DRB1*07:98,
 DRB1*07:99, DRB1*08:01:01, DRB1*08:01:02, DRB1*08:01:04, DRB1*08:01:05, DRB1*08:01:06, DRB1*08:01:07,
 DRB1*08:02:01:01, DRB1*08:02:01:02, DRB1*08:02:02, DRB1*08:02:03, DRB1*08:02:04, DRB1*08:03:02:01,
 DRB1*08:03:02:02, DRB1*08:03:03, DRB1*08:03:04, DRB1*08:03:05, DRB1*08:03:06, DRB1*08:03:07,
 DRB1*08:03:08, DRB1*08:03:09, DRB1*08:04:01, DRB1*08:04:02, DRB1*08:04:03, DRB1*08:04:04,
 DRB1*08:04:05, DRB1*08:04:06, DRB1*08:04:07, DRB1*08:05, DRB1*08:06, DRB1*08:07, DRB1*08:08,
 DRB1*08:09, DRB1*08:10, DRB1*08:11, DRB1*08:12, DRB1*08:13, DRB1*08:14, DRB1*08:15, DRB1*08:16,
 DRB1*08:17, DRB1*08:18, DRB1*08:19, DRB1*08:20, DRB1*08:21, DRB1*08:22, DRB1*08:23, DRB1*08:24:01,
 DRB1*08:24:02, DRB1*08:25, DRB1*08:26, DRB1*08:27, DRB1*08:28, DRB1*08:29, DRB1*08:30:01,
 DRB1*08:30:02, DRB1*08:30:03, DRB1*08:31, DRB1*08:32, DRB1*08:33, DRB1*08:34, DRB1*08:35,
 DRB1*08:36:01, DRB1*08:36:02, DRB1*08:37, DRB1*08:38, DRB1*08:39, DRB1*08:40, DRB1*08:41, DRB1*08:42,
 DRB1*08:43, DRB1*08:44, DRB1*08:45:01, DRB1*08:45:02, DRB1*08:46, DRB1*08:47, DRB1*08:48, DRB1*08:49,
 DRB1*08:50, DRB1*08:51, DRB1*08:52, DRB1*08:53, DRB1*08:54, DRB1*08:55, DRB1*08:56, DRB1*08:57,
 DRB1*08:58, DRB1*08:59, DRB1*08:60N, DRB1*08:61, DRB1*08:62, DRB1*08:63, DRB1*08:64, DRB1*08:65,
 DRB1*08:66, DRB1*08:67, DRB1*08:68:01, DRB1*08:68:02, DRB1*08:69, DRB1*08:70, DRB1*08:71, DRB1*08:72,
 DRB1*08:73, DRB1*08:74, DRB1*08:75, DRB1*08:76, DRB1*08:77, DRB1*08:78N, DRB1*08:79, DRB1*08:80,
 DRB1*08:81, DRB1*08:82, DRB1*08:83, DRB1*08:84, DRB1*08:85, DRB1*08:86, DRB1*08:87, DRB1*08:88,
 DRB1*08:89N, DRB1*08:90, DRB1*09:01:02:01, DRB1*09:01:02:02, DRB1*09:01:03, DRB1*09:01:04,
 DRB1*09:01:05, DRB1*09:01:06, DRB1*09:01:07, DRB1*09:01:08, DRB1*09:01:09, DRB1*09:01:10,
 DRB1*09:01:11, DRB1*09:02:01, DRB1*09:02:02, DRB1*09:03, DRB1*09:04, DRB1*09:05, DRB1*09:06,
 DRB1*09:07, DRB1*09:08, DRB1*09:09, DRB1*09:10, DRB1*09:11, DRB1*09:12, DRB1*09:13, DRB1*09:14,
 DRB1*09:15, DRB1*09:16, DRB1*09:17, DRB1*09:18, DRB1*09:19, DRB1*09:20, DRB1*09:21, DRB1*09:22,
 DRB1*09:23, DRB1*09:24, DRB1*09:25, DRB1*09:26, DRB1*09:27, DRB1*09:28, DRB1*09:29, DRB1*09:30,
 DRB1*09:31, DRB1*09:32, DRB1*09:33, DRB1*09:34, DRB1*09:35, DRB1*09:36, DRB1*09:37N, DRB1*09:38,
 DRB1*09:39, DRB1*09:40, DRB1*10:01:01:01, DRB1*10:01:01:02, DRB1*10:01:01:03, DRB1*10:01:02,
 DRB1*10:01:03, DRB1*10:01:04, DRB1*10:01:05, DRB1*10:01:06, DRB1*10:01:07, DRB1*10:01:08,
 DRB1*10:01:09, DRB1*10:01:10, DRB1*10:01:11, DRB1*10:01:12, DRB1*10:02, DRB1*10:03, DRB1*10:04,
 DRB1*10:05, DRB1*10:06, DRB1*10:07, DRB1*10:08, DRB1*10:09, DRB1*10:10, DRB1*10:11, DRB1*10:12,
 DRB1*10:13, DRB1*10:14, DRB1*10:15, DRB1*10:16, DRB1*10:17, DRB1*10:18, DRB1*10:19, DRB1*10:20,
 DRB1*10:21, DRB1*10:22, DRB1*10:23, DRB1*10:24, DRB1*10:25, DRB1*10:26, DRB1*10:27, DRB1*10:28,
 DRB1*10:29, DRB1*10:30, DRB1*10:31, DRB1*10:32, DRB1*10:33, DRB1*11:01:01:01, DRB1*11:01:01:02,
 DRB1*11:01:01:03, DRB1*11:01:01:04, DRB1*11:01:02, DRB1*11:01:03, DRB1*11:01:04, DRB1*11:01:05,
 DRB1*11:01:06, DRB1*11:01:07, DRB1*11:01:08, DRB1*11:01:09, DRB1*11:01:10, DRB1*11:01:11,
 DRB1*11:01:12, DRB1*11:01:13, DRB1*11:01:14, DRB1*11:01:15, DRB1*11:01:16, DRB1*11:01:17,
 DRB1*11:01:18, DRB1*11:01:19, DRB1*11:01:20, DRB1*11:01:21, DRB1*11:01:22, DRB1*11:01:23,
 DRB1*11:01:24, DRB1*11:01:25, DRB1*11:01:26, DRB1*11:01:27, DRB1*11:01:28, DRB1*11:01:29,
 DRB1*11:01:30, DRB1*11:01:31, DRB1*11:01:32, DRB1*11:01:33, DRB1*11:02:01, DRB1*11:02:02,
 DRB1*11:02:03, DRB1*11:02:04, DRB1*11:02:05, DRB1*11:03:01, DRB1*11:03:02, DRB1*11:03:03,
 DRB1*11:03:04, DRB1*11:04:01, DRB1*11:04:02, DRB1*11:04:03, DRB1*11:04:04, DRB1*11:04:05,
 DRB1*11:04:06, DRB1*11:04:07, DRB1*11:04:08, DRB1*11:04:09, DRB1*11:04:10, DRB1*11:04:11,
 DRB1*11:04:12, DRB1*11:04:13, DRB1*11:04:14, DRB1*11:04:15, DRB1*11:04:16, DRB1*11:04:17,
 DRB1*11:04:18, DRB1*11:05, DRB1*11:06:01, DRB1*11:06:02, DRB1*11:06:03, DRB1*11:07:01, DRB1*11:07:02,
 DRB1*11:08:01, DRB1*11:08:02, DRB1*11:08:03, DRB1*11:09, DRB1*11:100, DRB1*11:101:01, DRB1*11:101:02,
 DRB1*11:102:01, DRB1*11:102:02, DRB1*11:103:01, DRB1*11:103:02, DRB1*11:104, DRB1*11:105, DRB1*11:106,
 DRB1*11:107, DRB1*11:108, DRB1*11:109, DRB1*11:10:01, DRB1*11:10:02, DRB1*11:110, DRB1*11:111,
 DRB1*11:112, DRB1*11:113, DRB1*11:114, DRB1*11:115, DRB1*11:116, DRB1*11:117:01, DRB1*11:117:02,
 DRB1*11:118, DRB1*11:119, DRB1*11:11:01, DRB1*11:11:03, DRB1*11:120, DRB1*11:121, DRB1*11:122,

DRB1*11:123, DRB1*11:124:01, DRB1*11:124:02, DRB1*11:125, DRB1*11:126, DRB1*11:127, DRB1*11:128, DRB1*11:129, DRB1*11:12:01, DRB1*11:12:02, DRB1*11:12:03, DRB1*11:130, DRB1*11:131, DRB1*11:132, DRB1*11:133, DRB1*11:134, DRB1*11:135, DRB1*11:136, DRB1*11:137, DRB1*11:138, DRB1*11:139, DRB1*11:13:01, DRB1*11:13:02, DRB1*11:140, DRB1*11:141, DRB1*11:142, DRB1*11:143, DRB1*11:144, DRB1*11:145, DRB1*11:146, DRB1*11:147:01, DRB1*11:147:02, DRB1*11:148, DRB1*11:149, DRB1*11:14:01, DRB1*11:14:02, DRB1*11:15, DRB1*11:150, DRB1*11:151, DRB1*11:152, DRB1*11:153, DRB1*11:154, DRB1*11:155, DRB1*11:156, DRB1*11:157, DRB1*11:158, DRB1*11:159, DRB1*11:16, DRB1*11:160, DRB1*11:161, DRB1*11:162, DRB1*11:163, DRB1*11:164, DRB1*11:165:01, DRB1*11:165:02, DRB1*11:166, DRB1*11:167, DRB1*11:168, DRB1*11:169N, DRB1*11:17, DRB1*11:170, DRB1*11:171, DRB1*11:172, DRB1*11:173, DRB1*11:174, DRB1*11:175, DRB1*11:176, DRB1*11:177, DRB1*11:178, DRB1*11:179, DRB1*11:18, DRB1*11:180, DRB1*11:181, DRB1*11:182, DRB1*11:183, DRB1*11:184, DRB1*11:185, DRB1*11:186, DRB1*11:187, DRB1*11:188, DRB1*11:189, DRB1*11:190, DRB1*11:191, DRB1*11:192, DRB1*11:193:01, DRB1*11:193:02, DRB1*11:194, DRB1*11:195, DRB1*11:196, DRB1*11:197, DRB1*11:198, DRB1*11:199, DRB1*11:19:01, DRB1*11:19:02, DRB1*11:19:03, DRB1*11:20, DRB1*11:200, DRB1*11:201, DRB1*11:202, DRB1*11:203, DRB1*11:204, DRB1*11:205, DRB1*11:206, DRB1*11:207, DRB1*11:208, DRB1*11:209, DRB1*11:21, DRB1*11:210, DRB1*11:211, DRB1*11:212, DRB1*11:213, DRB1*11:214, DRB1*11:215, DRB1*11:216, DRB1*11:217N, DRB1*11:218, DRB1*11:219, DRB1*11:22, DRB1*11:220, DRB1*11:221, DRB1*11:222, DRB1*11:223, DRB1*11:224, DRB1*11:225, DRB1*11:226, DRB1*11:227, DRB1*11:228, DRB1*11:229, DRB1*11:230, DRB1*11:231, DRB1*11:232, DRB1*11:233, DRB1*11:234, DRB1*11:235, DRB1*11:236, DRB1*11:237, DRB1*11:238, DRB1*11:239, DRB1*11:23:01, DRB1*11:23:02, DRB1*11:240, DRB1*11:241, DRB1*11:242, DRB1*11:243, DRB1*11:244, DRB1*11:245, DRB1*11:246N, DRB1*11:247, DRB1*11:248Q, DRB1*11:249, DRB1*11:24:01, DRB1*11:24:02, DRB1*11:25, DRB1*11:250N, DRB1*11:251, DRB1*11:252, DRB1*11:253, DRB1*11:254, DRB1*11:26, DRB1*11:27:01, DRB1*11:27:02, DRB1*11:27:03, DRB1*11:28:01, DRB1*11:28:02, DRB1*11:29:01, DRB1*11:29:02, DRB1*11:30, DRB1*11:31, DRB1*11:32, DRB1*11:33, DRB1*11:34, DRB1*11:35, DRB1*11:36, DRB1*11:37:01, DRB1*11:37:02, DRB1*11:38, DRB1*11:39, DRB1*11:40, DRB1*11:41, DRB1*11:42:01, DRB1*11:42:02, DRB1*11:43, DRB1*11:44, DRB1*11:45, DRB1*11:46:01, DRB1*11:46:02, DRB1*11:47, DRB1*11:48, DRB1*11:49:01, DRB1*11:49:02, DRB1*11:50, DRB1*11:51, DRB1*11:52, DRB1*11:53, DRB1*11:54:01, DRB1*11:54:02, DRB1*11:55, DRB1*11:56, DRB1*11:57, DRB1*11:58:01, DRB1*11:58:02, DRB1*11:59, DRB1*11:60, DRB1*11:61, DRB1*11:62:01, DRB1*11:62:02, DRB1*11:63:01, DRB1*11:63:02, DRB1*11:64, DRB1*11:65:01, DRB1*11:65:02, DRB1*11:66:01, DRB1*11:66:02, DRB1*11:67, DRB1*11:68, DRB1*11:69, DRB1*11:70, DRB1*11:72, DRB1*11:73, DRB1*11:74:01, DRB1*11:74:02, DRB1*11:75, DRB1*11:76, DRB1*11:77, DRB1*11:78, DRB1*11:79, DRB1*11:80, DRB1*11:81, DRB1*11:82, DRB1*11:83, DRB1*11:84:01, DRB1*11:84:02, DRB1*11:84:03, DRB1*11:85, DRB1*11:86, DRB1*11:87, DRB1*11:88, DRB1*11:89, DRB1*11:90, DRB1*11:91, DRB1*11:92, DRB1*11:93, DRB1*11:94, DRB1*11:95, DRB1*11:96, DRB1*11:97, DRB1*11:98, DRB1*11:99, DRB1*12:01:01:01, DRB1*12:01:01:02, DRB1*12:01:01:03, DRB1*12:01:01:04, DRB1*12:01:01:05, DRB1*12:01:01:06, DRB1*12:01:02, DRB1*12:01:03, DRB1*12:01:04, DRB1*12:01:05, DRB1*12:01:06, DRB1*12:01:07, DRB1*12:01:08, DRB1*12:01:09, DRB1*12:02:01:01, DRB1*12:02:01:02, DRB1*12:02:01:03, DRB1*12:02:01:04, DRB1*12:02:02, DRB1*12:02:03, DRB1*12:02:04, DRB1*12:02:05, DRB1*12:02:06, DRB1*12:02:07, DRB1*12:02:08, DRB1*12:02:09, DRB1*12:03:02, DRB1*12:03:03, DRB1*12:04, DRB1*12:05, DRB1*12:06, DRB1*12:07, DRB1*12:08, DRB1*12:09, DRB1*12:10, DRB1*12:11, DRB1*12:12, DRB1*12:13, DRB1*12:14, DRB1*12:15, DRB1*12:16:01, DRB1*12:16:02, DRB1*12:16:03, DRB1*12:17, DRB1*12:18, DRB1*12:19, DRB1*12:20, DRB1*12:21, DRB1*12:22, DRB1*12:23, DRB1*12:24N, DRB1*12:25, DRB1*12:26, DRB1*12:27, DRB1*12:28, DRB1*12:29, DRB1*12:30, DRB1*12:31N, DRB1*12:32, DRB1*12:33, DRB1*12:34, DRB1*12:35, DRB1*12:36, DRB1*12:37, DRB1*12:38, DRB1*12:39, DRB1*12:40, DRB1*12:41, DRB1*12:42, DRB1*12:43, DRB1*12:44, DRB1*12:45, DRB1*12:46, DRB1*12:47, DRB1*12:48, DRB1*12:49, DRB1*12:50, DRB1*12:51, DRB1*12:52, DRB1*12:53, DRB1*12:54, DRB1*12:55, DRB1*12:56, DRB1*12:57, DRB1*12:58, DRB1*12:59, DRB1*12:60N, DRB1*12:61, DRB1*12:62, DRB1*12:63, DRB1*12:64, DRB1*12:65, DRB1*12:66, DRB1*12:67, DRB1*12:68, DRB1*12:69, DRB1*12:70, DRB1*12:71, DRB1*12:72N, DRB1*12:73, DRB1*12:74N, DRB1*12:75, DRB1*13:01:01:01, DRB1*13:01:01:02, DRB1*13:01:02, DRB1*13:01:03, DRB1*13:01:04, DRB1*13:01:05, DRB1*13:01:06, DRB1*13:01:07, DRB1*13:01:08, DRB1*13:01:09, DRB1*13:01:10, DRB1*13:01:11, DRB1*13:01:12, DRB1*13:01:13, DRB1*13:01:14,

DRB1*13:01:15, DRB1*13:01:16, DRB1*13:01:17, DRB1*13:01:18, DRB1*13:01:19, DRB1*13:01:20,
 DRB1*13:01:21, DRB1*13:01:22, DRB1*13:01:23, DRB1*13:01:24, DRB1*13:01:25, DRB1*13:01:26,
 DRB1*13:02:01:01, DRB1*13:02:01:02, DRB1*13:02:01:03, DRB1*13:02:02, DRB1*13:02:03, DRB1*13:02:04,
 DRB1*13:02:05, DRB1*13:02:06, DRB1*13:02:07, DRB1*13:02:08, DRB1*13:02:09, DRB1*13:02:10,
 DRB1*13:02:11, DRB1*13:02:12, DRB1*13:02:13, DRB1*13:02:14, DRB1*13:02:15, DRB1*13:02:16,
 DRB1*13:02:17, DRB1*13:03:01, DRB1*13:03:02, DRB1*13:03:03, DRB1*13:03:04, DRB1*13:03:05,
 DRB1*13:03:06, DRB1*13:03:07, DRB1*13:03:08, DRB1*13:03:09, DRB1*13:04, DRB1*13:05:01, DRB1*13:05:02,
 DRB1*13:05:03, DRB1*13:06, DRB1*13:07:01, DRB1*13:07:02, DRB1*13:08, DRB1*13:09, DRB1*13:10,
 DRB1*13:100, DRB1*13:101, DRB1*13:102, DRB1*13:103, DRB1*13:104, DRB1*13:105, DRB1*13:106,
 DRB1*13:107, DRB1*13:108, DRB1*13:109, DRB1*13:110, DRB1*13:111, DRB1*13:112, DRB1*13:113N,
 DRB1*13:114, DRB1*13:115, DRB1*13:116, DRB1*13:117, DRB1*13:118, DRB1*13:119, DRB1*13:11:01,
 DRB1*13:11:02, DRB1*13:120, DRB1*13:121, DRB1*13:122, DRB1*13:123, DRB1*13:124, DRB1*13:125,
 DRB1*13:126, DRB1*13:127, DRB1*13:128, DRB1*13:129, DRB1*13:12:01, DRB1*13:12:02, DRB1*13:12:03,
 DRB1*13:12:04, DRB1*13:13, DRB1*13:130, DRB1*13:131, DRB1*13:132, DRB1*13:133, DRB1*13:134,
 DRB1*13:135, DRB1*13:136, DRB1*13:137N, DRB1*13:138, DRB1*13:139, DRB1*13:140, DRB1*13:141,
 DRB1*13:142N, DRB1*13:143, DRB1*13:144, DRB1*13:145, DRB1*13:146, DRB1*13:147, DRB1*13:148,
 DRB1*13:149, DRB1*13:14:01, DRB1*13:14:02, DRB1*13:14:03, DRB1*13:15, DRB1*13:150, DRB1*13:151,
 DRB1*13:152, DRB1*13:153, DRB1*13:154, DRB1*13:155, DRB1*13:156, DRB1*13:157, DRB1*13:158,
 DRB1*13:159, DRB1*13:16, DRB1*13:160, DRB1*13:161, DRB1*13:162, DRB1*13:163, DRB1*13:164, DRB1*13:165,
 DRB1*13:166, DRB1*13:167, DRB1*13:168, DRB1*13:169, DRB1*13:17, DRB1*13:170, DRB1*13:171:01,
 DRB1*13:171:02, DRB1*13:172, DRB1*13:173, DRB1*13:174, DRB1*13:175, DRB1*13:176, DRB1*13:177,
 DRB1*13:178, DRB1*13:179, DRB1*13:18, DRB1*13:180, DRB1*13:181, DRB1*13:182, DRB1*13:183, DRB1*13:184,
 DRB1*13:185N, DRB1*13:186, DRB1*13:187, DRB1*13:188, DRB1*13:189, DRB1*13:19, DRB1*13:190,
 DRB1*13:191, DRB1*13:192, DRB1*13:193, DRB1*13:194, DRB1*13:195, DRB1*13:196, DRB1*13:197,
 DRB1*13:198, DRB1*13:199, DRB1*13:20, DRB1*13:200N, DRB1*13:201, DRB1*13:202, DRB1*13:203,
 DRB1*13:204, DRB1*13:205, DRB1*13:206, DRB1*13:207, DRB1*13:208, DRB1*13:209, DRB1*13:210,
 DRB1*13:211, DRB1*13:212, DRB1*13:213, DRB1*13:214, DRB1*13:215, DRB1*13:216, DRB1*13:217,
 DRB1*13:218, DRB1*13:219, DRB1*13:21:01, DRB1*13:21:02, DRB1*13:220, DRB1*13:221, DRB1*13:222,
 DRB1*13:223, DRB1*13:224, DRB1*13:225, DRB1*13:226, DRB1*13:227, DRB1*13:228, DRB1*13:229,
 DRB1*13:22:01, DRB1*13:22:02, DRB1*13:230, DRB1*13:231, DRB1*13:232, DRB1*13:233, DRB1*13:234,
 DRB1*13:235, DRB1*13:236, DRB1*13:237, DRB1*13:238, DRB1*13:239, DRB1*13:23:01, DRB1*13:23:02,
 DRB1*13:24, DRB1*13:240, DRB1*13:241, DRB1*13:242:01, DRB1*13:242:02, DRB1*13:243, DRB1*13:244,
 DRB1*13:245, DRB1*13:246, DRB1*13:247, DRB1*13:248, DRB1*13:249N, DRB1*13:25, DRB1*13:250,
 DRB1*13:251, DRB1*13:252N, DRB1*13:253, DRB1*13:254, DRB1*13:255N, DRB1*13:256, DRB1*13:257,
 DRB1*13:258, DRB1*13:259, DRB1*13:260, DRB1*13:261, DRB1*13:262, DRB1*13:263, DRB1*13:264,
 DRB1*13:265, DRB1*13:266, DRB1*13:267, DRB1*13:268N, DRB1*13:269, DRB1*13:26:01, DRB1*13:26:02,
 DRB1*13:27, DRB1*13:270, DRB1*13:271, DRB1*13:272, DRB1*13:273, DRB1*13:274, DRB1*13:275, DRB1*13:276,
 DRB1*13:277, DRB1*13:278Q, DRB1*13:279, DRB1*13:28:01, DRB1*13:28:02, DRB1*13:29, DRB1*13:30,
 DRB1*13:31, DRB1*13:32, DRB1*13:33:01, DRB1*13:33:02, DRB1*13:33:03, DRB1*13:34, DRB1*13:35,
 DRB1*13:36, DRB1*13:37, DRB1*13:38, DRB1*13:39, DRB1*13:40, DRB1*13:41, DRB1*13:42, DRB1*13:43,
 DRB1*13:44, DRB1*13:45, DRB1*13:46, DRB1*13:47, DRB1*13:48, DRB1*13:49, DRB1*13:50:01, DRB1*13:50:02,
 DRB1*13:50:03, DRB1*13:51, DRB1*13:52, DRB1*13:53, DRB1*13:54, DRB1*13:55, DRB1*13:56, DRB1*13:57,
 DRB1*13:58, DRB1*13:59, DRB1*13:60, DRB1*13:61:01, DRB1*13:61:02, DRB1*13:62, DRB1*13:63, DRB1*13:64,
 DRB1*13:65, DRB1*13:66:01, DRB1*13:66:02, DRB1*13:67, DRB1*13:68, DRB1*13:69, DRB1*13:70, DRB1*13:71,
 DRB1*13:72, DRB1*13:73, DRB1*13:74, DRB1*13:75, DRB1*13:76, DRB1*13:77, DRB1*13:78, DRB1*13:79,
 DRB1*13:80, DRB1*13:81, DRB1*13:82, DRB1*13:83, DRB1*13:84, DRB1*13:85, DRB1*13:86, DRB1*13:87,
 DRB1*13:88, DRB1*13:89:01, DRB1*13:89:02, DRB1*13:90, DRB1*13:91, DRB1*13:92, DRB1*13:93,
 DRB1*13:94:01, DRB1*13:94:02, DRB1*13:95, DRB1*13:96:01, DRB1*13:96:02, DRB1*13:97:01, DRB1*13:97:02,
 DRB1*13:98, DRB1*13:99, DRB1*14:01:01, DRB1*14:01:02, DRB1*14:01:03, DRB1*14:01:04, DRB1*14:02:01:01,
 DRB1*14:02:01:02, DRB1*14:02:02, DRB1*14:02:03, DRB1*14:02:04, DRB1*14:02:05, DRB1*14:02:06,
 DRB1*14:02:07, DRB1*14:03:01, DRB1*14:03:02, DRB1*14:04:01, DRB1*14:04:02, DRB1*14:04:03,

DRB1*14:04:04, DRB1*14:04:05, DRB1*14:04:06, DRB1*14:05:01:01, DRB1*14:05:01:02, DRB1*14:05:02,
 DRB1*14:05:03, DRB1*14:05:04, DRB1*14:06:01, DRB1*14:06:02, DRB1*14:06:03, DRB1*14:06:04,
 DRB1*14:07:01, DRB1*14:07:02, DRB1*14:08, DRB1*14:09, DRB1*14:10, DRB1*14:100, DRB1*14:101,
 DRB1*14:102, DRB1*14:103, DRB1*14:104, DRB1*14:105, DRB1*14:106, DRB1*14:107, DRB1*14:108,
 DRB1*14:109, DRB1*14:11, DRB1*14:110, DRB1*14:111, DRB1*14:112, DRB1*14:113, DRB1*14:114, DRB1*14:115,
 DRB1*14:116, DRB1*14:117, DRB1*14:118, DRB1*14:119, DRB1*14:120, DRB1*14:121, DRB1*14:122,
 DRB1*14:123, DRB1*14:124, DRB1*14:125, DRB1*14:126:01, DRB1*14:126:02, DRB1*14:127:01, DRB1*14:127:02,
 DRB1*14:128, DRB1*14:129, DRB1*14:12:01, DRB1*14:12:02, DRB1*14:13, DRB1*14:130, DRB1*14:131,
 DRB1*14:132, DRB1*14:133, DRB1*14:134, DRB1*14:135, DRB1*14:136, DRB1*14:137N, DRB1*14:138,
 DRB1*14:139, DRB1*14:14, DRB1*14:140, DRB1*14:141, DRB1*14:142, DRB1*14:143, DRB1*14:144, DRB1*14:145,
 DRB1*14:146, DRB1*14:147, DRB1*14:148, DRB1*14:149, DRB1*14:15, DRB1*14:150, DRB1*14:151,
 DRB1*14:152N, DRB1*14:153, DRB1*14:154, DRB1*14:155, DRB1*14:156, DRB1*14:157, DRB1*14:158,
 DRB1*14:159, DRB1*14:16, DRB1*14:160, DRB1*14:161, DRB1*14:162, DRB1*14:163, DRB1*14:164, DRB1*14:165,
 DRB1*14:166N, DRB1*14:167, DRB1*14:168, DRB1*14:169, DRB1*14:17, DRB1*14:170, DRB1*14:171,
 DRB1*14:172, DRB1*14:173, DRB1*14:174, DRB1*14:175, DRB1*14:176, DRB1*14:177, DRB1*14:178,
 DRB1*14:179, DRB1*14:18, DRB1*14:180, DRB1*14:181, DRB1*14:182, DRB1*14:183, DRB1*14:184, DRB1*14:185,
 DRB1*14:186, DRB1*14:187, DRB1*14:188N, DRB1*14:189, DRB1*14:19, DRB1*14:190, DRB1*14:191,
 DRB1*14:192, DRB1*14:193, DRB1*14:194, DRB1*14:195N, DRB1*14:196, DRB1*14:197N, DRB1*14:198,
 DRB1*14:199, DRB1*14:20, DRB1*14:200, DRB1*14:201, DRB1*14:202, DRB1*14:203, DRB1*14:204, DRB1*14:205,
 DRB1*14:206, DRB1*14:207, DRB1*14:208, DRB1*14:209, DRB1*14:21, DRB1*14:210Q, DRB1*14:211, DRB1*14:22,
 DRB1*14:23:01, DRB1*14:23:02, DRB1*14:23:03, DRB1*14:23:04, DRB1*14:24, DRB1*14:25:01, DRB1*14:25:02,
 DRB1*14:26, DRB1*14:27:01, DRB1*14:27:02, DRB1*14:28, DRB1*14:29, DRB1*14:30, DRB1*14:31,
 DRB1*14:32:01, DRB1*14:32:02, DRB1*14:32:03, DRB1*14:33, DRB1*14:34, DRB1*14:35, DRB1*14:36,
 DRB1*14:37, DRB1*14:38:01, DRB1*14:38:02, DRB1*14:39, DRB1*14:40, DRB1*14:41, DRB1*14:42, DRB1*14:43,
 DRB1*14:44:01, DRB1*14:44:02, DRB1*14:44:03, DRB1*14:45, DRB1*14:46, DRB1*14:47, DRB1*14:48,
 DRB1*14:49, DRB1*14:50, DRB1*14:51, DRB1*14:52, DRB1*14:53, DRB1*14:54:01:01, DRB1*14:54:01:02,
 DRB1*14:54:01:03, DRB1*14:54:01:04, DRB1*14:54:02, DRB1*14:54:03, DRB1*14:54:04, DRB1*14:54:05,
 DRB1*14:54:06, DRB1*14:54:07, DRB1*14:55, DRB1*14:56, DRB1*14:57, DRB1*14:58, DRB1*14:59, DRB1*14:60,
 DRB1*14:61, DRB1*14:62, DRB1*14:63, DRB1*14:64, DRB1*14:65, DRB1*14:67, DRB1*14:68:01, DRB1*14:68:02,
 DRB1*14:69, DRB1*14:70, DRB1*14:71, DRB1*14:72, DRB1*14:73, DRB1*14:74, DRB1*14:75, DRB1*14:76,
 DRB1*14:77, DRB1*14:78, DRB1*14:79, DRB1*14:80, DRB1*14:81, DRB1*14:82, DRB1*14:83, DRB1*14:84,
 DRB1*14:85, DRB1*14:86, DRB1*14:87, DRB1*14:88, DRB1*14:89, DRB1*14:90, DRB1*14:91, DRB1*14:92N,
 DRB1*14:93, DRB1*14:94, DRB1*14:95, DRB1*14:96, DRB1*14:97, DRB1*14:98, DRB1*14:99, DRB1*15:01:01:01,
 DRB1*15:01:01:02, DRB1*15:01:01:03, DRB1*15:01:01:04, DRB1*15:01:01:05, DRB1*15:01:02, DRB1*15:01:03,
 DRB1*15:01:04, DRB1*15:01:05, DRB1*15:01:06, DRB1*15:01:07, DRB1*15:01:08, DRB1*15:01:09,
 DRB1*15:01:10, DRB1*15:01:11, DRB1*15:01:12, DRB1*15:01:13, DRB1*15:01:14, DRB1*15:01:15,
 DRB1*15:01:16, DRB1*15:01:17, DRB1*15:01:18, DRB1*15:01:19, DRB1*15:01:20, DRB1*15:01:21,
 DRB1*15:01:22, DRB1*15:01:23, DRB1*15:01:24, DRB1*15:01:25, DRB1*15:01:26, DRB1*15:01:27,
 DRB1*15:01:28, DRB1*15:01:29, DRB1*15:01:30, DRB1*15:01:31, DRB1*15:01:32, DRB1*15:01:33,
 DRB1*15:01:34, DRB1*15:01:35, DRB1*15:01:36, DRB1*15:01:37, DRB1*15:01:38, DRB1*15:01:39,
 DRB1*15:01:40, DRB1*15:01:41, DRB1*15:02:01:01, DRB1*15:02:01:02, DRB1*15:02:01:03, DRB1*15:02:02,
 DRB1*15:02:03, DRB1*15:02:04, DRB1*15:02:05, DRB1*15:02:06, DRB1*15:02:07, DRB1*15:02:08,
 DRB1*15:02:09, DRB1*15:02:10, DRB1*15:02:11, DRB1*15:02:12, DRB1*15:02:13, DRB1*15:02:14,
 DRB1*15:02:15, DRB1*15:02:16, DRB1*15:02:17, DRB1*15:02:18, DRB1*15:02:19, DRB1*15:03:01:01,
 DRB1*15:03:01:02, DRB1*15:03:01:03, DRB1*15:03:02, DRB1*15:03:03, DRB1*15:03:04, DRB1*15:04,
 DRB1*15:05, DRB1*15:06:01, DRB1*15:06:02, DRB1*15:06:03, DRB1*15:06:04, DRB1*15:07:01, DRB1*15:07:02,
 DRB1*15:07:03, DRB1*15:08, DRB1*15:09, DRB1*15:10, DRB1*15:100, DRB1*15:101, DRB1*15:102, DRB1*15:103,
 DRB1*15:104:01, DRB1*15:104:02, DRB1*15:104:03, DRB1*15:105:01, DRB1*15:105:02, DRB1*15:106,
 DRB1*15:107, DRB1*15:108, DRB1*15:109, DRB1*15:110, DRB1*15:111, DRB1*15:112, DRB1*15:113N,
 DRB1*15:114, DRB1*15:115N, DRB1*15:116, DRB1*15:117, DRB1*15:118, DRB1*15:119, DRB1*15:11:01,
 DRB1*15:11:02, DRB1*15:12, DRB1*15:120, DRB1*15:121, DRB1*15:122, DRB1*15:123, DRB1*15:124,

DRB1*15:125, DRB1*15:126, DRB1*15:127, DRB1*15:128, DRB1*15:129N, DRB1*15:13, DRB1*15:130, DRB1*15:131, DRB1*15:132, DRB1*15:133, DRB1*15:134N, DRB1*15:135, DRB1*15:136, DRB1*15:137N, DRB1*15:138N, DRB1*15:139, DRB1*15:14, DRB1*15:140, DRB1*15:141, DRB1*15:142, DRB1*15:143, DRB1*15:144, DRB1*15:145, DRB1*15:146, DRB1*15:147, DRB1*15:148N, DRB1*15:149, DRB1*15:150, DRB1*15:151, DRB1*15:152, DRB1*15:153, DRB1*15:154N, DRB1*15:155, DRB1*15:156, DRB1*15:157, DRB1*15:158, DRB1*15:159N, DRB1*15:15:01, DRB1*15:15:02, DRB1*15:15:03, DRB1*15:16, DRB1*15:160, DRB1*15:161, DRB1*15:162, DRB1*15:163N, DRB1*15:164Q, DRB1*15:165, DRB1*15:166, DRB1*15:167, DRB1*15:168, DRB1*15:169, DRB1*15:170, DRB1*15:17N, DRB1*15:18, DRB1*15:19, DRB1*15:20, DRB1*15:21, DRB1*15:22, DRB1*15:23, DRB1*15:24, DRB1*15:25, DRB1*15:26, DRB1*15:27, DRB1*15:28, DRB1*15:29, DRB1*15:30, DRB1*15:31:01, DRB1*15:31:02, DRB1*15:32, DRB1*15:33, DRB1*15:34, DRB1*15:35, DRB1*15:36, DRB1*15:37:01, DRB1*15:37:02, DRB1*15:38, DRB1*15:39, DRB1*15:40, DRB1*15:41, DRB1*15:42, DRB1*15:43, DRB1*15:44, DRB1*15:45, DRB1*15:46, DRB1*15:47, DRB1*15:48, DRB1*15:49, DRB1*15:50N, DRB1*15:51, DRB1*15:52, DRB1*15:53, DRB1*15:54, DRB1*15:55, DRB1*15:56, DRB1*15:57, DRB1*15:58, DRB1*15:59, DRB1*15:60, DRB1*15:61, DRB1*15:62, DRB1*15:63, DRB1*15:64, DRB1*15:65, DRB1*15:66:01, DRB1*15:66:02, DRB1*15:67, DRB1*15:68, DRB1*15:69, DRB1*15:70, DRB1*15:71, DRB1*15:72, DRB1*15:73, DRB1*15:74, DRB1*15:75, DRB1*15:76, DRB1*15:77, DRB1*15:78, DRB1*15:79, DRB1*15:80N, DRB1*15:81, DRB1*15:82, DRB1*15:83, DRB1*15:84, DRB1*15:85, DRB1*15:86, DRB1*15:87, DRB1*15:88, DRB1*15:89, DRB1*15:90, DRB1*15:91, DRB1*15:92, DRB1*15:93, DRB1*15:94, DRB1*15:95, DRB1*15:96, DRB1*15:97, DRB1*15:98, DRB1*15:99, DRB1*16:01:01, DRB1*16:01:02, DRB1*16:01:03, DRB1*16:01:04, DRB1*16:01:05, DRB1*16:01:06, DRB1*16:01:07, DRB1*16:01:08, DRB1*16:01:09, DRB1*16:01:10, DRB1*16:01:11, DRB1*16:01:12, DRB1*16:01:13, DRB1*16:01:14, DRB1*16:01:15, DRB1*16:01:16, DRB1*16:02:01:01, DRB1*16:02:01:02, DRB1*16:02:01:03, DRB1*16:02:02, DRB1*16:02:03, DRB1*16:02:04, DRB1*16:02:05, DRB1*16:02:06, DRB1*16:02:07, DRB1*16:02:08, DRB1*16:03, DRB1*16:04:01, DRB1*16:04:02, DRB1*16:05:01, DRB1*16:05:02, DRB1*16:07, DRB1*16:08, DRB1*16:09:01, DRB1*16:09:02, DRB1*16:10:01, DRB1*16:10:02, DRB1*16:11, DRB1*16:12, DRB1*16:13N, DRB1*16:14, DRB1*16:15, DRB1*16:16, DRB1*16:17, DRB1*16:18, DRB1*16:19, DRB1*16:20, DRB1*16:21N, DRB1*16:22, DRB1*16:23, DRB1*16:24, DRB1*16:25, DRB1*16:26, DRB1*16:27, DRB1*16:28, DRB1*16:29, DRB1*16:30, DRB1*16:31, DRB1*16:32, DRB1*16:33, DRB1*16:34, DRB1*16:35, DRB1*16:36, DRB1*16:37, DRB1*16:38:01, DRB1*16:38:02, DRB1*16:39, DRB1*16:40, DRB1*16:41N, DRB1*16:42, DRB1*16:43, DRB1*16:44, DRB1*16:45, DRB1*16:46, DRB1*16:47, DRB1*16:48, DRB1*16:49, DRB1*16:50, DRB1*16:51, DRB1*16:52, DRB1*16:53, DRB1*16:54, DRB1*16:55N, DRB1*16:56, 및 이들의 조합으로부터 선택된 대립유전자를 포함한다.

[0243]

특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 21에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판, (ii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌, (iii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘, 및 (iv) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 이소류신을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 21에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함하고, 이때 DR 베타 사슬은 (i) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 114에 상응하는 위치에 트립토판, (ii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 143에 상응하는 위치에 메티오닌, (iii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 118에 상응하는 위치에 히스티딘; (iv) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 157에 상응하는 위치에 이소류신; (v) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 139에 상응하는 위치에 트레오닌; (vi) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 146에 상응하는 위치에 글루타민; (vii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 163에 상응하는 위치에 메티오닌; 및 (viii) 서열 번호: 19의 아미노산 잔기 164에 상응하는 위치에 트레오닌을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다.

[0244]

II.A.3.b.HLA-DR 알파 사슬

[0245]

본 발명의 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 알파 사슬을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 알파 사슬은 야생형 알파 사슬이다. 일부 측면에서, 알파 사슬은 DR 알파 사슬이다. 임의의 DR 알파 사슬이 본 발명의 조성

물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, DR 알파 사슬은 HLA-DRA1*01 대립유전자를 포함한다.

[0246] 특정 측면들에서, DR 알파 사슬은 DRA*01:01:01:01, DRA*01:01:01:02, DRA*01:01:01:03, DRA*01:01:02, DRA*01:02:01, DRA*01:02:02, DRA*01:02:03, 및 이들의 임의의 조합에서 선택된다.

[0247] 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 24에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DR 알파 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 26에 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DR 알파 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 24에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DR 알파 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DR 알파 사슬을 포함한다.

[0248] II.A.4. 신호 펩티드

[0249] 일부 측면에서, 베타 사슬 및/또는 알파 사슬은 신호 펩티드를 추가로 포함한다. 해당 분야에 공지된 임의의 신호 펩티드가 본원에 개시된 조성물 및 방법에서 사용될 수 있다. 일부 측면들에서 베타 사슬 신호 펩티드는 알파 신호 펩티드와 동일하다. 일부 측면들에서 베타 사슬 신호 펩티드는 알파 신호 펩티드와 상이하다.

[0250] 일부 측면에서, 신호 펩티드는 천연 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DP 베타 사슬 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DP 베타 사슬 신호 펩티드를 포함한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DP 알파 사슬 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DP 알파 사슬 신호 펩티드를 포함한다.

[0251] 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DQ 베타 사슬 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DQ 베타 사슬 신호 펩티드를 포함한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DQ 알파 사슬 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DQ 알파 사슬 신호 펩티드를 포함한다.

[0252] 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DR 베타 사슬 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DR 베타 사슬 신호 펩티드를 포함한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DR 알파 사슬 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 자연 발생 DR 알파 사슬 신호 펩티드를 포함한다.

[0253] 일부 측면에서, 신호 펩티드는 피브로인 경쇄 (FibL) 신호 펩티드로부터 유래한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 서열 번호: 9를 포함한다. 일부 측면에서, 신호 펩티드는 합성이다.

[0254] II.A.5. 막횡단 도메인

[0255] 일부 측면에서, 베타 사슬 및/또는 알파 사슬은 막횡단 도메인을 추가로 포함한다. 막횡단 도메인은 임의의 길이 및 임의의 기원일 수 있다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 적어도 약 1 내지 적어도 약 50개 아미노산 길이이다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 HLA 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 HLA 막횡단 도메인을 포함한다.

[0256] 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DP 베타 사슬 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DP 베타 사슬 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DP 알파 사슬 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DP 알파 사슬 막횡단 도메인을 포함한다.

[0257] 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DQ 베타 사슬 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DQ 베타 사슬 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DQ 알파 사슬 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DQ 알파 사슬 막횡단 도메인을 포함한다.

[0258] 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DR 베타 사슬 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DR 베타 사슬 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생

DR 알파 사슬 막횡단 도메인으로부터 유래한다. 일부 측면에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 DR 알파 사슬 막횡단 도메인을 포함한다.

[0259] II.A.6.류신 지퍼

[0260] 일부 측면에서, 베타 사슬 및/또는 알파 사슬은 하나 이상의 류신 지퍼(LZip) 서열을 추가로 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 LZip 서열이 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 베타 사슬 및/또는 알파 사슬은 산성 LZip(α LZip), 염기성 LZip(β 또는 둘 모두를 포함한다. 일부 측면에서, 하나 이상의 LZip 서열은 자연 발생 LZip 서열로부터 유래한다. 일부 측면에서, 하나 이상의 LZip 서열은 자연 발생 LZip 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 하나 이상의 LZip 서열은 합성이다. 특정 측면들에서, 하나 이상의 LZip 서열은 서열 번호: 4, 7, 14, 17, 22, 또는 25에 제시된 LZip 서열을 포함한다.

[0261] II.A.7.링커

[0262] 일부 측면에서, 본 발명에 유용한 베타 사슬 및/또는 알파 사슬은 링커를 추가로 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 링커가 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 특정 측면들에서, 링커는 Gly/Ser 링커를 포함한다. 일부 측면에서, 링커는 GlySer, Gly₂Ser, Gly₃Ser, 및 Gly₄Ser으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 링커는 알파 사슬 또는 베타 사슬의 세포외 도메인의 N-말단에 위치한다. 일부 측면에서, 링커는 알파 사슬 또는 베타 사슬의 세포외 도메인의 C-말단에 위치한다. 일부 측면에서, 링커는 알파 사슬 또는 베타 사슬의 세포외 도메인과 막횡단 도메인 사이에 위치한다. 일부 측면에서, 링커는 알파 사슬 또는 베타 사슬의 세포외 도메인과 하나 이상의 LZip 서열 사이에 위치한다. 일부 측면에서, 링커는 알파 사슬 또는 베타 사슬의 세포외 도메인과 신호 펩티드 사이에 위치한다.

[0263] 임의의 길이의 링커가 본원에 개시된 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 링커는 하나 이상의 아미노산 길이이다. 일부 측면에서, 링커는 적어도 약 1 내지 적어도 약 100, 적어도 약 1 내지 적어도 약 90, 적어도 약 1 내지 적어도 약 80, 적어도 약 1 내지 적어도 약 70, 적어도 약 1 내지 적어도 약 60, 적어도 약 1 내지 적어도 약 50, 적어도 약 1 내지 적어도 약 40, 적어도 약 1 내지 적어도 약 30, 적어도 약 1 내지 적어도 약 20, 적어도 약 1 내지 적어도 약 15, 적어도 약 1 내지 적어도 약 14, 적어도 약 1 내지 적어도 약 13, 적어도 약 1 내지 적어도 약 12, 적어도 약 1 내지 적어도 약 11, 적어도 약 1 내지 적어도 약 10, 적어도 약 1 내지 적어도 약 9, 적어도 약 1 내지 적어도 약 8, 적어도 약 1 내지 적어도 약 7, 적어도 약 1 내지 적어도 약 6, 적어도 약 1 내지 적어도 약 5, 적어도 약 1 내지 적어도 약 4, 적어도 약 1 내지 적어도 약 3개 아미노산 길이이다.

[0264] 일부 측면에서, 링커는 적어도 약 1, 적어도 약 2, 적어도 약 3, 적어도 약 4, 적어도 약 5, 적어도 약 6, 적어도 약 7, 적어도 약 8, 적어도 약 9, 적어도 약 10, 적어도 약 11, 적어도 약 12, 적어도 약 13, 적어도 약 14, 적어도 약 15, 적어도 약 20, 적어도 약 30, 적어도 약 40, 적어도 약 50, 적어도 약 60, 적어도 약 70, 적어도 약 80, 적어도 약 90, 적어도 약 100개 아미노산 길이이다. 특정 측면들에서, 링커는 약 3개 아미노산 길이이다. 특정 측면들에서, 링커는 약 4개 아미노산 길이이다. 특정 측면들에서, 링커는 약 5개 아미노산 길이이다.

[0265] II.B.세포

[0266] 본 개시내용의 특정 측면에서, 본 발명의 방법에 사용된 MHC 클래스 II 분자는 세포의 막에 연결되거나 막과 결합된다. 따라서, 본 발명의 일부 측면은 T 세포를 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 MHC 클래스 II-특이적 TCR을 식별하는 방법에 관한 것이며, 여기서 세포는 본원에 개시된 MHC 클래스 II 분자 및 펩티드, 예를 들어, 에피토프를 포함하는 복합체를 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자의 베타 사슬은 세포의 막에 연결되거나 막과 결합된다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬은 세포의 막에 연결되거나 막과 결합된다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자의 알파 사슬 및 베타 사슬은 세포의 막에 연결되거나 막과 결합된다.

[0267] 임의의 세포가 본원에 기재된 방법에 사용될 수 있다. 특정 측면들에서 세포는 포유동물 세포이다. 일부 측면에서, 세포는 곤충 세포이다. 일부 측면에서, 세포는 건강한 세포, 예를 들어 건강한 섬유아세포로부터 유래된다. 일부 측면들에서 세포는 종양 세포로부터 유래된다. 본 발명에서 유용한 세포의 비제한적인 예는 K562 세포, T2 세포, HEK293 세포, HEK293T 세포, A375 세포, SK-MEL-28 세포, Me275 세포, COS 세포, 섬유아세포, 종양 세포, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 특정 측면들에서, 세포는 Hasan et al., *Adv. Genet. Eng.*

4(3):130 (2015)에 개시된 임의의 세포이며, 이 문헌은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0268] 특정 측면들에서, 세포는 전문 APC이다. 특정 측면들에서, 세포는 대식세포, B 세포, 수지상 세포, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0269] 특정 측면들에서, 세포는 하나 이상의 MHC 클래스 II 대립유전자의 내인성 발현이 결여되어 있다. 일부 측면들에서 세포는 HLA-DP 대립유전자의 내인성 발현이 결여되어 있다. 일부 측면들에서 세포는 HLA-DP 알파 사슬 대립유전자의 내인성 발현이 결여되어 있다. 일부 측면들에서 세포는 HLA-DP 베타 사슬 대립유전자의 내인성 발현이 결여되어 있다.

[0270] II.C.가용성 MHC 클래스 II 분자

[0271] 특정 측면들에서, 본원에 개시된 방법에 사용된 MHC 클래스 II 분자는 세포의 막과 결합되지 않는다, 예를 들어 MHC 클래스 II 분자는 가용성 형태이다. 본원에 사용된 가용성 MHC 클래스 II 분자는 세포막과 결합되지 않은 본원에 기재된 임의의 MHC 클래스 II 분자 또는 그의 일부를 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자 또는 그의 일부는 어떤 막에도 결합되지 않는다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자 또는 그의 일부는 불활성 입자에 결합된다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자 또는 그의 일부는 세포의 소포의 막에 결합된다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 인공 막 또는 인공 표면, 예를 들어 어레이 플레이트의 표면에 결합된다.

[0272] 당업계에서 공지된 임의의 불활성 입자가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 일부 측면에서, 불활성 입자는 비드이다. 일부 측면에서, 비드는 유리 비드, 라텍스 비드, 금속 비드, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 측면에서, 불활성 입자는 나노 입자(NP)이다. 당업계에서 공지된 임의의 NP가 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 특정 측면들에서, 나노입자는 폐결화된 산화철, 키토산, 텍스트란, 젤라틴, 알기네이트, 리포솜, 전분, 분지형 중합체, 탄소계 담체, 폴리락트산, 폴리(시아노)아크릴레이트, 폴리에틸렌이민, 블록 공중합체, 폴리카프로락톤, SPIONS, USPIONS, Cd/Zn-셀레나이드 또는 실리카 나노입자로부터 선택된다. 특정 측면들에서, 나노입자는 폐결화된 산화철 나노입자이다. 본원에 개시된 조성물 및 방법에 유용한 나노입자의 비제한적인 예는 De Jong and Borm, *Int. J. Nanomedicine* 3(2):133-49 (2008) 및 Umeshappa et al., *Nat. Commun.* 10(1):2150 (5월 14, 2019)에 기재된 것들을 포함하며, 이들 문헌 각각은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0273] 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 전장 MHC 클래스 II 분자의 단편을 포함하고, 이 단편에서 알파 사슬의 막횡단 도메인 및/또는 베타 사슬의 막횡단 도메인의 하나 이상의 아미노산은 결실된다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 알파 사슬의 세포외 도메인 (예를 들어, 서열 번호: 6에 제시됨) 및/또는 베타 사슬의 세포외 도메인 (예를 들어, 서열 번호: 1 또는 3에 제시됨)을 포함한다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 알파 사슬의 세포외 도메인 (예를 들어, 서열 번호: 16에 제시됨) 및/또는 베타 사슬의 세포외 도메인 (예를 들어, 서열 번호: 11 또는 13에 제시됨)을 포함한다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 분자는 알파 사슬의 세포외 도메인 (예를 들어, 서열 번호: 24에 제시됨) 및/또는 베타 사슬의 세포외 도메인 (예를 들어, 서열 번호: 19 또는 21에 제시됨)을 포함한다.

[0274] 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 6에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DP 알파 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 6에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DP 알파 사슬을 포함한다.

[0275] 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 16에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DQ 알파 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 16에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DQ 알파 사슬을 포함한다.

[0276] 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 24에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DR 알파 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 24에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DR 알파 사슬을 포함한다.

[0277] 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 1에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DP 베타 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DP 베타 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 3에 적

[0279] 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 19에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 21에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 21에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 22에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 22에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 23에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다. 일부 측면들에서, MHC 클래스 II 분자는 서열 번호: 23에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 DR 베타 사슬을 포함한다.

[0281] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 MHC 클래스 II 분자를 인코딩하는 핵산 분자에 관한 것이다. 일부 측면들에서 핵산 분자는 본원에 개시된 MHC 클래스 II 베타 사슬을 인코딩한다. 특정 측면들에서, MHC 클래스 II 베타 사슬을 인코딩하는 핵산 분자는 서열 번호: 2, 12, 또는 20에 제시된 서열과 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

- 77 -

99% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0283] 일부 측면에서, 핵산 분자는 본원에 개시된 MHC 클래스 II 알파 사슬 및 본원에 개시된 MHC 클래스 II 베타 사슬 둘 모두를 인코딩한다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 알파 사슬을 인코딩하는 서열은 MHC 클래스 II 베타 사슬을 인코딩하는 서열과 동일한 프로모터의 제어 하에 있다. 일부 측면에서, MHC 클래스 II 알파 사슬을 인코딩하는 서열은 제1 프로모터의 제어하에 있으며, MHC 클래스 II 베타 사슬을 인코딩하는 서열은 제2 프로모터의 제어 하에 있다.

[0284] 일부 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 MHC 클래스 II 베타 사슬을 인코딩하는 제1 핵산 분자 및 본원에 개시된 MHC 클래스 II 알파 사슬을 인코딩하는 제2 핵산 분자에 관한 것이다.

[0285] 본 발명의 특정 측면은 본원에 개시된 핵산 분자를 포함하는 벡터 또는 벡터들의 세트에 관한 것이다. 일부 측면에서, 벡터는 바이러스 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 바이러스 입자 또는 바이러스이다. 일부 측면에서, 벡터는 포유류 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 박테리아 벡터이다.

[0286] 특정 측면들에서, 벡터는 레트로바이러스 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 아데노바이러스 벡터, 렌티바이러스, 센다이 바이러스, 배콜로바이러스 벡터, 엡스타인 바 바이러스 벡터, 파포마바이러스 벡터, 백시니아 바이러스 벡터, 단순 포진 바이러스 벡터, 또는 아데노 관련 바이러스(AAV) 벡터이다. 특정 측면들에서, 벡터는 AAV 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 렌티바이러스이다. 특정 측면에서, 벡터는 아데노바이러스 벡터이다. 일부 측면에서, 벡터는 센다이 바이러스이다. 일부 측면에서, 벡터는 하이브리드 벡터이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 하이브리드 벡터의 예는 Huang and Kamihira, *Biotechnol. Adv.* 31(2):208-23 (2103)에서 찾을 수 있으며, 이는 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0287]

[0288] II.E. 종양 치료 방법

[0289] 특정 측면들에서, 본원에 개시된 방법은 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 이러한 방법은 본원에 개시된 방법을 사용하여 확인된 TCR을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 대상체는 암을 가진다. 일부 측면에서, 이러한 방법은 세포를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 세포는 본원에 개시된 방법을 사용하여 식별된 TCR을 포함한다. 일부 측면에서, 세포는 T 세포이다.

[0290] 일부 측면에서, 암은 흑색종, 골암, 신장암, 전립선암, 유방암, 결장암, 폐암, 피부 또는 안내 악성 흑색종, 췌장암, 피부암, 두경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 영역의 암, 위암, 고환암, 자궁암, 나팔관암, 자궁내막암, 자궁 경부의 암종, 질의 암종, 외음부의 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종(NHL), 원발성 종격동 거대 B 세포 림프종(PMBC), 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 변형된 여포성 림프종, 비장 변연부 림프종(SMZL), 식도암, 소장암, 내분비 시스템의 암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신의 암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 만성 또는 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병(ALL)(비 T 세포 ALL 포함), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 어린 시절의 고형 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장 또는 요관의 암, 신장 골반의 암종, 중추신경계(CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관 신생, 척추축 종양, 뇌간 신경교종, 뇌하수체 선종, 카포시 육종, 표피양암, 편평 세포 암, T 세포 림프종, 석면에 의해 유발된 암을 포함한 환경적으로 유발된 암, 기타 B 세포 악성 종양, 및 상기 암의 조합으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 암은 흑색종이다.

[0291] 일부 측면에서, 암은 재발성이다. 일부 측면에서, 암은 난치성이다. 일부 측면에서, 암은 진행성이다. 일부 측면들에서, 암은 전이성이다.

[0292] 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에서 암을 치료한다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 암의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 암으로부터 유래된 종양의 크기 또는 수를 감소시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 본원에 개시된 방법이 제공되지 않은 대상체에 비해 대상체의 전체 생존을 증가시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 본원에 개시된 방법이 제공되지 않은 대상체에 비해 대상체의 무진행 생존을 증가시킨다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에서 부분 반응을 유도한다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법은 대상체에서 완전 반응을 유도한다.

[0293] 본 발명의 특정 측면은 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 HLA 클래스 II 분자, 본원에 개시된 핵산 분자, 본원에 개시된 벡터, 또는 본원에 개시된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 감염을 치료하는

방법에 관한 것이다. 본원에 개시된 조성물 및 방법을 사용하여 치료할 수 있는 감염의 비제한적 예는 바이러스 (바이로이드 및 프리온 포함), 박테리아, 진균, 기생충, 또는 이들의 임의의 조합에 의한 감염을 포함한다. 일부 측면에서, 바이러스는 헤르페스바이러스, HIV, 파보바이러스(papvavirus), 홍역바이러스, 풍진바이러스, 인 유두종바이러스(HPV), 인간 T-림프성 바이러스 1, 엡스타인-바 바이러스, A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 노로바이러스, 및 이들의 임의의 조합이다. 일부 측면에서, 박테리아는 연쇄상구균, 포도상구균, 및 대장균으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 박테리아 감염은 브루셀라증, 캄 필로박터 감염, 고양이 할렘병, 콜레라, 대장균, 임질, 클렙시엘라, 엔테로박터, 세라티아, 레지오넬라 감염, 수막구균 감염, 백일해, 역병, 슈도모나스 감염, 살모넬라 감염, 이질, 장티푸스, 야토병, 탄저병, 디프테리아, 장구균 감염, 홍반결석증, 리스테리아증, 협심증, 폐렴구균 감염, 포도구균 감염, 연쇄상 구균 감염, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 구체예들에서, 기생충 감염은 요충, 트리코모나스 증, 톡소플라스마증, 편모충증, 크립토스포리디움증, 말라리아, 구충, 회충, 촌충, 흡충, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 측면에서, 진균 감염은 칸디다, 말라세지아 푸르푸르, 피부사상균 (예: 에피더모피톤, 마이크로포룸 및 트리코피톤) 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0294] 일부 측면에서, 본원에 개시된 방법들은 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 암 또는 감염을 치료하는 단계를 포함하고, 이때 상기 세포는 본원에 개시된 MHC 클래스 II 분자, 본원에 개시된 핵산 분자, 본원에 개시된 벡터, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0295] 일부 측면에서, 세포는 대상체로부터 얻는다. 일부 측면에서, 세포는 대상체 이외의 공여자로부터 얻는다.

[0296] 본원에 기재된 모든 다양한 측면, 측면들 및 옵션은 임의의 모든 변형으로 조합될 수 있다.

[0297] 본원에 언급된 모든 간행물 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로 포함되도록 지시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조 문헌으로 인용된다.

[0298] 본 발명을 일반적으로 설명했지만, 본원에 제공된 실시예를 참조하면 보다 자세하게 이해할 수 있다. 이러한 예는 단지 예시를 위한 것이며 제한하려는 의도가 아니다.

[0299] 실시예

[0300] **실시예 1 - 친화도 성숙 HLA-DP 분자의 생성**

[0301] **세포**

[0302] 밀도 구배 원심분리(Ficoll-Paque PLUS, GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)를 통해 말초 단핵 세포를 얻었다. K562 세포주는 HLA 클래스 I/II 발현에 결함이 있는 적혈구백혈병 세포주이다. 단일 HLA 대립유전자로서 다양한 HLA 클래스 II 유전자를 CD80 및 CD83과 함께 개별적으로 발현하는 K562 기반 인공 APC(aAPC)는 이전에 보고된 바 있다 (Butler et al., *PLoS One* 7, e30229 (2012)). Jurkat 76 세포주는 내인성 TCR, CD4 및 CD8 발현이 결여된 T 세포 백혈병 세포주이다. Jurkat 76/CD4 세포는 인간 CD4 유전자를 레트로바이러스로 형질도입함으로써 생성되었다. A375, SK-MEL-21, SK-MEL-28, SK-MEL-37 및 Me275는 흑색종 세포주이다. HEK293T 세포와 흑색종 세포주를 10% FBS와 50 µg/ml 젠타마이신 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)이 보충된 DMEM에서 성장시켰다. K562 및 Jurkat 76 세포주는 10% FBS 및 50 µg/ml 젠타마이신이 보충된 RPMI 1640에서 배양되었다.

[0303] **펩티드**

[0304] 합성 펩티드를 Genscript (Piscataway, NJ)로부터 구입하여 DMSO에 50 µg/ml로 용해시켰다. 펩티드 서열들을 표 6에 나타낸다.

[0305] 표 6: 합성 펩티드 서열

명칭	서열	서열 번호 :	명칭	서열	서열 번호:	명칭	서열	서열 번호 :
ABCC6 ₁₀₈₁₋₁₁₀₀	EV LAPVILMLL NSFFNAIST	50	GPR143 ₁₂₀₋₁₃₉	AMW IQLLYSA CFWWLFCYAV	119	PAX3 ₂₁₇₋₂₃₆	RKQRRSRTTF TAEQLEELER	188
ABCC6 ₁₆₂₋₁₈₁	EGEISDPFRFT TFYIHFAIV	51	HLA- DOB ₁₇₁₋₁₉₀	TGPIRNGDWT FQTVVMLEMT	120	PAX5 ₃₃₂₋₃₅₁	LTGMVPGSEF SGSPYSHPOY	189
ABCC6 ₃₀₁₋₃₂₀	KALLATFGSSF LISACFKLI	52	HPN ₃₀₇₋₄₀₆	PGVYTKVSDF REWIFQAIKT	121	PGK1 ₃₃₅₋₃₅₄	VWNGPVGVF EWEAFARGTK A	190
ABCC6 ₃₁₇₋₃₃₆	FKLIQDLLSI NPQLLSILI	53	HSD17B12 ₁₇₋₃₆	GT VAYLALRIS YSLFTALRV	122	PLAC1 ₁₈₀₋₁₉₉	QAGAQEAQP LQPSHFLDISE	191
ACRBP ₄₅₀₋₄₆₉	GCEDVRVSG WLQTEFLSFQ D	54	HSD17B12 ₂₂₅₋₂₄₄	VFVQSVLPYFV ATKLAKIRK	123	PLIN2 ₁₈₋₃₇	NLPLVSSTYDL MSSAYLSTK	192
AFP ₂₃₉₋₂₅₈	TVTKLSQKFTK VNFTEIQKL	55	Hsp70 ₂₈₉₋₃₀₈	EGIDFYTSITRA RFEELCSD	124	POTEE ₉₅₂₋₉₇₁	NERFRCPEALF QPCFLGMES	193
AIM2 ₁₈₋₃₇	TDEELDRFKFF LSDEFNIAT	56	IDO1 ₄₀₃₋₄₂₂	SFRDGDČSKG FFLVSLLEI	125	PPIB ₇₉₋₉₈	LATGEKGGFY KNSKFHRVIK	194
AIM2 ₂₀₅₋₂₂₄	RIIIARYYRHS GFLEVNSA	57	IL13RA2 ₂₁₇₋₂₃₆	SSENKPIRSSYF TFQLQNIV	126	PRAME ₂₉₄₋₃₁₃	SLQCLQALYV DSLFFLRGRL	195
ALDH1A1 ₁₄₃₋₁₆₂	RTIPIDGNFFT YTRHEPIGV	58	KAAG1 ₃₋₂₂	DDAAPRVEGV PVAVHKHALH	127	PRDM1 ₆₅₉₋₆₇₈	YQCKVCPAKF TQFVHLKLHK	196
ALK ₁₁₆₀₋₁₁₇₉	DELDFLMEALI ISKFNHQNI	59	KDM5B ₃₈₁₋₄₀₀	TFGEMADAFK SDYFNMPVH M	128	PSA ₂₈₃₋₃₀₂	EVAAKTLFPYK DYFNVPYPL	197
ANKRD30A ₁₃₇₋₁₅₆	VYGNTALHYA VYSEILSVVA	60	KDR ₇₆₅₋₇₈₄	IIILVGTAIVAM FFWLLVI	129	PSA ₅₈₀₋₅₉₉	KLNLGTVGFY RTQYSSAMLE	198
ANXA2 ₂₄₁₋₂₆₀	LESIRKEVKGD LENAFLNLV	61	KIF20A ₂₉₈₋₃₁₇	RFSIWISFFEIY NELLYDLL	130	PSA ₆₆₇₋₆₈₆	SHTDFYEEIQE FVKDVFSPI	199

[0306]

ARF4 ₇₃₋₉₂	RIRPLWKHYF QNTQGLIFVV	62	KIF2C ₃₈₆₋₄₀₅	NQPCYRKLGL EYVVTFFFIY	131	PSA ₈₃₇₋₈₅₆	ELYNRYQGGF LISRLIKLSV	200
BAGE1 ₅₋₂₄	AVFLALSAQLL QARLMKEES	63	KLK4 ₁₀₂₋₁₂₁	SVRHPEYNRP LLANDMLIK	132	PTTG11P ₀₁₋₁₀₀	CKLSSARWGV CWVNFALII	201
BAX ₁₃₄₋₁₄₃	RTIMGWTLDF LRERLLGWIQ	64	LGALS3BP ₇₄₋₂₀₃	QKKTLQALEF HTVPFQLLAR	133	PXDN ₁₂₂₆₋₁₂₄₅	SRLGPTLMCLL STQFKRLRD	202
BCL2L1 ₁₁₋₁₂	LSYKLSQKGY SWSQFSDVEE	65	LGALS9 ₁₁₂₋₁₃₁	VMVNGILFVQ YFHRVPFHRV	134	RAB38 ₁₃₁₋₁₅₀	QGKDVLMNN GLKMDQFCKE H	203
BIRC5 ₈₇₋₁₀₆	LSVKKQFEELT LGEFLKLDL	66	LGSN ₁₈₇₋₂₀₆	IAKRQLSHLQA SGFSLLSAF	135	RCVRN ₂₀₋₃₉	NTKFSEELCS WYQSFLLDC	204
BIRC7 ₁₃₉₋₁₅₈	DPWTEHAKW FPSCQFLLRK	67	LGSN ₂₈₇₋₃₀₈	TGVKEVARKY NYIASFFIET	136	RGSS ₁₆₂₋₁₈₁	MEKDSLPRFV RSEFYQELIK	205
BST2 ₁₅₄₋₁₇₃	YPSSQDSSSA AAPQLLIVLL	68	LGSN ₂₉₆₋₃₁₅	YNYIASFFIETG FCDGILS	137	RGSS ₇₃₋₉₂	YGLASFKSFLK SEFSEENLE	206
CA9 ₃₃₁₋₃₅₀	LTPPCAQGV IWTVFNQTV M	69	LGSN ₇₀₋₉₇	QAMAKNRLQ FVRFEATDLH G	138	RhoC ₁₆₋₃₅	CGKTCLLIVFS KDQFPFVVV	207
CALCA ₁₋₂₀	MGFQKFSFPL ALSILVLLQA	70	LIMS1 ₃₄₋₅₃	QCFVCAQCFCQ QFPEGLFYEY	139	RNF43 ₁₉₅₋₂₁₄	PDYDVWILMT VVGTFIVIL	208
CCDC110 ₅₈₋₇₇	VLQQQLESFQ ALRMOTLQNV	71	LY6K ₉₉₋₁₁₈	EKRFLLEPMP FFYLKCKKI	140	RPS2 ₂₅₀₋₂₆₉	YLTPDLWKET VFTKSPYQEF	209
CCNA1 ₃₆₆₋₃₈₅	KYVAELSLEA DPFLKYLP	72	MAGE-A10 ₁₃₅₋₁₅₄	DEKVTDLVQF LLFKYQMKP	141	SAGE1 ₈₅₇₋₈₇₆	KVKRQFVEFTI KEAARFKKV	210
CCNA1 ₄₃₉₋₄₅₇	QQAIREKYKA SKYLCVSLME	73	MAGE-A12 ₁₀₈₋₁₂₇	ALSRKMAELV HFLLLKYRAR	142	SART1 ₂₂₇₋₂₄₆	MDQEFVSTL VEEFGQRRQ	211
CCND1 ₂₁₉₋₂₃₈	SPNNFLSYR LTRFLSRVIK	74	MAGE-A1 ₂₃₅₋₂₅₄	PRKLLTQDLV QEKYLEYRQV	143	SART3 ₁₃₅₋₁₅₄	RQKMSEIFPLT EELWLEWLH	212
CD274 ₁₋₂₀	MRIFAVFIFMT YWHLLNAFT	75	MAGE-A2 ₁₀₀₋₁₂₇	AISRKMVELV HFLLLKYRAR	144	SCGB2A2 ₇₄₋₉₃	LSNVEVFMVIS FSSYKLFKS	213

CD45 ₁₀₁₂₋₁₀₃₁	PSKYINASFIM SYWKPEVMI	76	MAGE- A2 ₁₁₁₋₁₃₀	RKMVELVHLL LKYRAREPV	145	SCRN1 ₂₅₇₋₂₅₆	TLRDKASGVCI DSEFFLTTA	214
CD45 ₁₀₃₆₋₁₀₅₅	PLKETIGDFW QMIFQRKVKV	77	MAGE- A4 ₂₇₀₋₂₈₉	YEFLWGPRL AETSYVKVLE	146	SDC1 ₂₆₂₋₂₈₁	VGLIFAVCLVG FMLYRMKKK	215
CD45 ₁₂₀₄₋₁₂₂₃	KARPGMVSTF EQYQFLYDVI	78	MAGE- A6 ₁₃₆₋₁₅₅	LGSVVGWNWQ YFFPVIFSKAS	147	SIM2 ₁₄₇₋₁₆₆	HHHLLQEYEIE RSFFLRMKC	216
CDH3 ₂₁₀₋₂₂₉	DHKPKFTQDT FRGSVLEGL	79	MAGE- A6 ₂₄₂₋₂₆₁	PKKLLTQYFVQ ENYLEYRQV	148	SLAMF7 ₂₃₋₂₅₁	LLVPLLLSLFVL GLFLWFLK	217
CDKN1A ₅₂₋₇₁	DFVTETPLEG DFAWERVRG L	80	MAGE- A9 ₁₄₅₋₁₆₄	YFPVIFGKASEF MQVIFGTD	149	SLC45A3 ₂₋₂₁	VQRLWVSRL RHRKAQLLV	218
CEA ₂₆₆₋₂₈₅	PAQYSWFVN GTFQQSTQEL F	81	MAGE- B1 ₂₄₁₋₂₆₀	PRKFITQDLVQ EKYLKYEQV	150	SOX10 ₃₇₆₋₃₉₅	SQIAYTSLSLP HYGSAFPSI	219
CEL ₅₃₂₋₅₅₁	RSLRTNFLRY WTLTYLALPT	82	MAGE- B2 ₂₄₄₋₂₆₃	PWKLTIDLV QEKYLEYKQV	151	SOX4 ₄₁₃₋₄₃₂	NFESMSLGSF SSSSALDRDL	220
CLCA2 ₁₃₂₋₁₄₁	CGKEGKYIHFT PNFLNDNL	83	MAGE- C1 ₁₂₅₋₁₄₄	QSPLQNPASS FFSSALLSIF	152	SPA17 ₂₉₋₄₈	REQPDNIPAF AAAYFESLLE	221
CNTN2 ₄₇₉₋₄₉₇	ISRSDEGKYTC FAENFMGKA	84	MAGE- C1 ₁₉₅₋₂₁₄	QSPLQIPVSR FSSTLLSIF	153	SSX2 ₂₃₋₄₂	KAFDDIAKYFS KEEWKMKKA	222
COTL1 ₃₄₀₋₃₅₉	QQCTDDVRL FAFVRFTTGD A	85	MAGE- C1 ₃₇₁₋₃₉₀	SPLQIPGSPSF SSTLLSLFQ	154	SSX4 ₂₃₋₄₂	KAFDDIAKYFS KKEWKMKS	223
CPSF1 ₂₀₂₋₂₂₁	NIIDLQFLHGY YEPTLLILF	86	MAGE- C1 ₄₀₆₋₄₂₅	SPLQIPMTSSF SSTLLSILQ	155	STEAP1 ₂₆₃₋₂₈₂	LLGTIHALIFA WNKWIDIKQ	224
CPSF1 ₄₇₆₋₄₉₅	ANAAVGEPAF LSEEFQNSPE	87	MAGEC2 ₃₇₃₋₃₉₂	PLSSCCSSFWS SSFSESSS	156	STEAP1 ₂₉₆₋₃₁₅	FLPIVVLIKFSIL FLPCLRK	225
CSAG2 ₁₁₋₃₀	GVKRKDQGF EKEFYHKTNI	88	MART1 ₃₂₋₅₁	ILTVILGVLLIG CWYCRRR	157	STEAP1 ₇₄₋₉₃	PIKIAIIASLTF LYTLLRE	226
CSF1 ₁₃₀₁₄₉	HDKACVRTFY ETPLQLLEKV	89	MC1R ₁₃₀₋₁₅₈	AVDRYISIFYAL RYHSIVTL	158	STEAP1 ₇₆₋₉₅	KIAAIIASLTF YTLLREVI	227

CSPG4 ₁₇₄₁₋₁₇₅₀	QRSEHDVLFQ VTQFPSRGQL	90	MCTR ₂₄₅₋₂₆₄	ILLGIFLCWGP FFLHLLTI	159	STEAP3 ₂₁₈₋₂₃₇	LALGLFVCFYA YNEVRDVLQ	228
CSPG4 ₂₀₀₃₋₂₀₂₂	FQIDQGEVVF AFTNFSSSHD	91	MDK ₁₋₂₀	MQHRGFLLT LLALLALISA	160	TCL1 ₁₀₋₂₉	AVTDHPDRL WAWKFKVYL DE	229
CSPG4 ₂₀₀₅₋₂₀₂₄	IDQGEVVF TNFSSSHDH	92	MDM2 ₄₇₋₆₆	TYTMKEVLFL GQYIMTKRL	161	TERT ₅₅₇₋₅₇₆	LRSFFVVTETT FQKNRLFFY	230
CTB3 ₉₋₂₈	SSILCALIVFW KYRRFQRNT	93	MET ₁₃₃₄₋₁₃₅₃	VSRISAIFSTF GEHYVHVN	162	TERT ₅₅₈₋₅₇₇	RSFFVVTETTF QKNRLFFYR	231
CTSG ₄₄₋₆₃	AGQSRCGGFL VREDFVLTAA	94	MET ₃₅₉₋₃₇₈	RSAMCAPIKY VNDFFNKIV	163	TM4SF1 ₁₂₋₂₋₁₄₁	LDSLQGWNY TFASTGQYLL	232
CYP1B1 ₂₆₂₋₂₈₁	EQLNRNFSNF ILDKFLRHCE	95	MGAT5 ₁₃₋₃₂	KLGFLLVTFGI WGMMLLHF	164	TPBG ₂₄₁₋₂₆₀	LSNNSLVSLTY VSFRNLTHL	233
CYP1B1 ₃₃₆₋₃₅₅	STALQWLLLL FTRYPDVQTR	96	MMP2 ₄₇₉₋₄₉₈	AQIRGEIFFFK DRFIWRTVT	165	TRPC1 ₃₇₁₋₃₉₀	APKSQFGRIIH TPFMKFIH	234
CYP1B1 ₉₋₂₈	DPWPLNPLSI QQTLLLLLS	97	MMP2 ₅₂₆₋₅₄₅	APQEEKAVFF AGNEYWIYA	166	TRPC1 ₃₈₈₋₄₀₇	IHHGASYFTLL LLNLYSLV	235
DCT ₁₇₄₋₁₉₃	PQFANCSVY DFFVWLHYYS V	98	MMP2 ₅₇₅₋₅₉₄	SKNKTYIFAG DKFWRYNEV	167	TRPC1 ₄₅₆₋₄₇₅	NQLSFVMNSL YLATFALKVV	236
DCT ₁₇₇₋₁₉₆	ANCSVYDFV WLHYYSVRDT	99	MMP2 ₆₂₅₋₆₄₂	LQGGGHSYFF KGAYYKLEN	168	TRPC1 ₅₇₆₋₅₉₇	QQSNDTFHSF IGTCFALFWY	237
DCT ₃₃₂₋₃₅₁	QKFDNPPFFQ NSTFSFRNAL	100	MMP7 ₂₉₋₄₈	ELQWEQAQD YLKRFYLDSE	169	TYMS ₁₂₂₋₁₄₁	PLLTTRVFW KGVLEELLWF	238
DDX43 ₃₇₀₋₃₈₉	IATPGRLNDL QMSNFVNLK N	101	MOK ₁₅₆₋₁₇₅	QPYTEYISTRW YRAPECLLT	170	TYR ₃₈₃₋₄₀₂	DPIFLLHHAFV DSIFEQWLR	239
DKK1 ₁₉₅₋₂₁₄	CASGLCCARH FWSKICKPVL	102	MPO ₆₅₄₋₆₇₃	KGRVGPLLACI IGTQFRKLR	171	UBXN1 ₁₂₅₋₆₋₂₇₇	QRCLRDILDG FFPSELQRLY	240
EGLN3 ₈₅₋₁₀₄	EEGCEAISFL SLIDRLVLY	103	MSH3 ₁₀₄₂₋₁₀₆₁	DPGAAEQVPD FVTFYQITR	172	VENTXP1 ₁₄₋₃₃	LAAASGQNR MTQGQHFLQ KV	241

ENAH ₉₂₋₁₁₁	GSKEDANVFA SAMMHALEV L	104	MSLN ₃₃₅₋₃₅₄	QMDRVNAIPF TYEQDLVLKH	173	WDR46 ₂₇₃₋₂₉₂	RRCDRVTRLE FLPFHLLAT	242
EPCAM ₁₇₂₋₁₉₁	TRYQLDPKFIT SILYENNV	105	MUC1 ₁₀₃₅₋₁₀₅₄	QLSTGVSEFFL SFHISNLQF	174	XAGE1A ₃₃₋₅₂	CATWKVICKS CISQTPGINL	243
EPHA2 ₁₂₅₋₁₄₄	ESDLGYGTNF QKRLFTKIDT	106	MUC16 ₁₀₁₄₇₋₁₀₁₆₆	SMPANFETTG FEAEPFSLT	175	XBP1 ₁₉₆₋₂₁₅	LQIQSLISCWA FWTTWTQSC	244
EPHA3 ₁₂₆₋₁₄₅	ESDDDHGVK FREHQFTKIDT	107	MUC16 ₁₀₃₂₃₋₁₀₃₄₂	SLPSSTVPFVS SSTFTTDS	176	ZBTB7A ₉₉₋₁₁₈	VSTANVGDIL SAARLLEIPA	245
EPOR ₄₁₆₋₄₃₅	PEGASAASFE YTILDPSSQL	108	MUC16 ₁₁₉₈₈₋₁₂₀₀₇	AKTTTTFNTLA GSLFTPLTT	177	CLIP	LPKPPKPVSK MRMATPLLM QALPM	246
ERBB2 ₂₉₂₋₁₀₁₁	EDLGPASPLD STFYRSLLLED	109	MUC16 ₂₉₄₄₋₂₉₆₃	STKAISASSFQ STGFTETPE	178	MAGE-A3 ₂₄₃₋₂₅₈	KKLLTQHVFQ ENYLEY	247
ERBB2 ₂₉₃₋₁₀₁₂	DLGPASPLDS TFYRSLLLED	110	MUC2 ₉₄₋₁₁₃	ILLTIKDDTIYLT RHLAVLN	179	WT1 ₃₂₀₋₃₄₀	PGCNKRYFKL SHLQMHSRK HT	248
EXOSC5 ₂₁₅₋₂₃₄	AASQHVFRFY RESLQRRYSK	111	MUC5AC ₄₉₂₋₂₄₉₄₁	SGWGDPHYIT FDGTYTFLD	180	NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₇	SLLMWITQCF LPVF	249
EZH2 ₂₈₂₋₃₀₁	HTLFCRRCFK YDCFLHPFHA	112	Nuf2 ₅₀₋₆₉	MRALQIVYGIR LEHFYMPV	181	NY-ESO-1 ₉₁₋₁₁₀	YLAMPFATPM EAELARRSLA	250
FGF5 ₁₋₁₉	MSLSFLLLLFF SHLILSAWA	113	OR51E2 ₂₀₄₋₂₂₃	LVMGVDVMFI SLSYFLIIRT	182	인플루엔자 HA ₃₀₆₋₃₁₀	PKYVKQNTLK LAT	251
FOLH1 ₅₅₅₋₅₇₄	VYETYELVEKF YDPMFKYHL	114	p53 ₇₋₂₆	DPSVEPPLSQE TFSDLWKL	183	HIV Gag ₂₉₃₋₃₁₂	FRDYVDRFYK TLRAEQASQE	252
GAGE 1 ₁₁₇₋₁₃₆	VAQTGILWLL MNNCFNLSP	115	PAK2 ₁₄₄₋₃₀₃	QIAAVCRECL QALEFLHANQ	184	DDX3Y ₁₇₁₋₁₉₀	TGSNCPPHIE NFSDDIMGEI	253
GAGE3 ₁₋₂₀	MNLSRGKSTY YWPRPRRYV Q	116	PAK2 ₄₈₅₋₅₀₄	VEKRGSAKELL QHPFLKLAK	185	Bet V ₁₄₂₋₁₅₃	ETLLRAVESYL L	254
gp100 ₆₂₁₋₆₄₀	MKQDFSVPQ LPHSSSHWLR L	117	PAPOLA ₁₂₁₋₁₄₀	PRHVDRSDFF TSFYDKLKLQ	186	인플루엔자 HA ₂₅₅₋₂₇₀	RGYFKMRTGK SSIMRS	255
GPC3 ₁₃₅₋₁₅₄	PSLTQAFEFV GEFFTDVSL	118	PASD1 ₂₅₈₋₂₇₇	MFVSDSTYIC SSTVFLDTMP	187			

[0307]

유전자

[0308]

새로운 TCR 유전자는 SMARTer RACE 5'/3' 키트 (Takara Bio, Shiga, Japan)를 사용하여 cDNA 말단의 5'-급속 증폭(RACE) PCR을 통해 복제되었고 기존에 설명되었던 바와 같이 시퀀싱되었다. 모든 유전자를 pMX 레트로바이러스 벡터에 클로닝하고 293GPG 및 PG13 세포 기반 레트로바이러스 시스템을 사용하여 세포주에 형질도입했다.

[0309]

항체

[0310]

유세포 분석을 위해 다음 항체를 사용했다: PE-접합된 항-클래스 II (9-49 (I3)), APC-Cy7-접합된 항-CD4

(RPA-T4, Biolegend, San Diego, CA)⁴⁴, FITC-접합된 항-NGFR (ME20.4, Biolegend, San Diego, CA), PE-접합된 항-His 태그 (AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA), 및 FITC-접합된 항-V β (IMMU 546, Beckman Coulter, Brea, CA). 비오틴화된 DP4/NY-ES01₁₅₇₋₁₇₀ 및 DP4/WT1₃₂₉₋₃₄₈ 단량체는 제조업체의 지침에 따라 PE-접합된 스트렙타비딘 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)을 사용하여 다량체화되었다. 사멸된 세포는 LIVE/DEAD Fixable Near-IR 사멸 세포 염색 키트 465(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)로 구별되었다. 염색된 세포를 Canto II 또는 LSRFortessa X-20(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)으로 분석했다. FACS Aria II(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)를 사용하여 세포 분류를 수행했다. FlowJo 소프트웨어(Tree Star, Ashland, OR)를 사용하여 데이터 분석을 수행했다.

[0311]

다음 항체들이 면역블롯 분석에 사용되었다: 항- β -액틴 (C4, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA), 토끼 폴리클로날 항-MAGE-A2 (Abcam, Cambridge, MA), 항-CCND1 (EPR2241, Abcam, Cambridge, MA), HRP-접합된 염소 항-마우스 IgG (H+L) 이차 항체 (Promega, Fitchburg, WI), 및 HRP-접합된 항-토끼 IgG (H+L) 이차 항체 (Promega, Fitchburg, WI).

[0312]

일차 T 세포들의 TCR 형질도입

[0313]

CD3⁺ 및 CD4⁺ T 세포들은 각각 Pan T 세포 분리 키트 (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany) 및 CD4⁺ T 세포 분리 키트 (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany)를 사용하여 정제하였다. 정제된 T 세포들을 20:1의 E:T 비율에서 200Gy로 조사된 aAPC/mOKT3로 자극되었다. 다음 날부터 활성화된 T 세포들은 3일 연속 32 ° C에서 1,000 $\times$ g으로 1시간 동안 원심분리를 통해 복제된 TCR 유전자들로 또는 Retrofectin-코팅된 플레이트 (Takara Bio, Shiga, Japan)를 사용하여 레트로바이러스 형질도입되었다. 다음날, 100 IU/ml IL-2 및 10 ng/ml IL-15를 TCR-형질도입된 T 세포에 첨가하였다. 배양 배지는 2-3일마다 보충되었다.

[0314]

가용성 CD4로 염색

[0315]

가용성 CD4(sCD4) 유전자는 GS 링커를 통해 인간 CD4 세포의 도메인과 6xHis 태그를 융합하여 생성되었다. HEK293T 세포를 sCD4 유전자로 레트로바이러스 형질도입하고, sCD4 단량체를 함유하는 배양 상청액을 수확하였다. sCD4를 PE-표지된 항-6xHis 태그 mAb(AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA)와 이량체화하여 사용했다. HLA 클래스 II-발현 K562 세포를 실온에서 30분 동안 염소 혈청의 존재 하에 이량체화된 sCD4로 염색하였다. 다양한 클래스 II 유전자를 개별적으로 발현하는 K562 유래 세포에서의 표면 HLA 클래스 II 발현은 도 13A-13Q에 나타난 바와 같다.

[0316]

다중부위-지시된 DPB1*04:01 돌연변이체 cDNA 라이브러리의 구축 및 스크리닝

[0317]

PCR 및 다음 프라이머 세트를 사용하여 다중부위-지시된 무작위 돌연변이를 DPB1*04:01 cDNA에 삽입했다: L112 및 V114의 경우, 정방향: 5'-CACCACAACNNCTTNNNTGCCACGTG-3' (서열 번호: 30) 및 역방향: 5'-CACGTGGCANNNAAGNNNGTTGTGGTG-3' (서열 번호: 31); V141의 경우 정방향: 5'- ACAGCTGGGGTCNNNTCCACCAACCTG-3' (서열 번호: 32) 및 역방향: 5'- CAGGTGGTGGANNNGACCCAGCTGT-3' (서열 번호: 33); L156 및 M158의 경우 정방향: 5'- CAGATCANNNGTNNNCTGGAAATGACC-3' (서열 번호: 34) 및 역방향: 5'- GGTCATTTCAGNNNCACNNNGATCTG-3' (서열 번호: 35). N은 임의의 뉴클레오티드를 나타낸다. 생성된 PCR 단편을 서로 융합하여 위치 L112, V114, V141, L156 및 M158에서 무작위 돌연변이를 갖는 돌연변이 전장 DPB1*04:01 cDNA 발현 라이브러리를 구축하였다. DPA1*01:03 유전자를 안정적으로 발현하는 K562 세포를 패키징 세포주 293GPG를 사용하여 생산된 제조합 레트로바이러스로 30% 미만의 형질도입 효율로 감염시켰다. 감염된 K562 세포를 가용성 CD4 이량체로 염색하고, 이량체 양성 세포를 유세포분석기 세포 분류기를 사용하여 수집하였다. 수집된 세포로부터 돌연변이 DPB1*04:01 유전자를 클로닝하고, 전술한 바와 같이 K562 세포에 야생형 DPA1*01:03 유전자와 함께 레트로바이러스 형질도입하였다.

[0318]

HLA 클래스 II 단량체 및 이량체의 생성

[0319]

야생형 클래스 II α 유전자의 세포의 도메인은 GGS 링커를 통해 산성 류신 지퍼와 융합된 다음 GS 링커를 통해 6xHis 태그와 융합되었다 (서열 번호: 8 참조). 돌연변이를 갖는 클래스 II β 유전자의 엑토도메인 (서열 번호: 3 참조)은 GGS 링커 (서열 번호: 4 참조)를 통해 염기성 류신 지퍼와 유사하게 연결되었다. HEK293T 세포를 293GPG 세포 기반 레트로바이러스 시스템을 사용하여 α 및 β 유전자로 형질감염시키고 10% FBS 및 50 μ g/ml 겐타마이신이 보충된 DMEM에서 배양하였다. DP4 이량체 염색을 위해 가용성 DP4^{L112W/V141M} 단백질을 안정적으로 분비하는 HEK293T 세포를 컨플루언트(confluent)까지 성장시키고, 배지를 무혈청 293 SFM II 배지(Thermo

Fisher Scientific, Waltham, MA)로 교체하였다. 48시간 후, 컨디셔닝된 배지를 수확하고 Amicon Ultra 필터(분자량 컷오프(MWCO) 10kDa)(MilliporeSigma, Burlington, MA)를 사용하여 농축했다. 이어서, 가용성 HLA 클래스 II-함유 상청액을 시험관내 펩티드 교환을 위해 37°C에서 20-24시간 동안 100 µg/ml의 관심 펩티드와 혼합하였다. 펩티드 교환을 하지 않은 단량체를 대조군으로 사용하였다. 단량체의 농도는 니켈 코팅된 플레이트(XPressBio, Frederick, MD) 및 항-His 태그 비오틴화된 mAb(AD1.1.10, R&D Systems, Minneapolis, MN)를 사용하여 특정 ELISA에 의해 측정되었다. 가용성 HLA 클래스 II 단량체는 염색을 위해 4°C에서 1.5시간 동안 2:1 몰비로 PE-접합된 항-His mAb(AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA)를 사용하여 이량체화되었다.

[0320] **DP4-제한된 항원-특이적 CD4⁺ T 세포들의 자극**

[0321] CD4⁺ T 세포들은 CD4⁺ T 세포 분리 키트 (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany)를 사용하여 정제되었다. 정제된 T 세포는 10 µg/ml의 DP4 제한 펩티드로 펄스된 DP4-발현 aAPC로 자극되었고 20:1의 E:T 비율에서 200 Gy로 조사하였다. 48시간 후, 10 IU/ml IL-2 및 10 ng/ml IL-15를 CD4⁺ T 세포에 첨가하였다. IL-2(10 IU/ml) 및 IL-15(10 ng/ml)가 보충된 배양 배지를 2-3일마다 보충하였다. 자극 2주 후, T 세포를 DP4^{L112W/V141M} 이량체 염색시켰다.

[0322] **HLA 클래스 II 이량체 및 사랑체 염색**

[0323] 외인성 TCR 유전자로 형질도입된 일차 T 세포 및 Jurkat 76/CD4 T 세포를 37°C에서 30분 동안 50 nM 다사티닙(LC Laboratories, Woburn, MA)으로 전처리하고 실온에서 4-5시간 동안 5-15 µg/ml 클래스 II 이량체로 염색했다. 세척 후, 세포 표면 분자는 APC-Cy7-접합된 항-CD4 mAb, FITC-접합된 항-NGFR mAb 및 PE-접합된 항-Vβ mAb로 대조염색되었다.

[0324] **ELISPOT 분석**

[0325] 사이토카인 ELISPOT 분석은 이전에 보고된 바와 같이 수행되었다 (예를 들어, Yamashita et al., *Nat. Commun.* 8:15244 (2017); 및 Anczurowski et al., *Sci. Rep.* 8:4804 (2018) 참조.

[0326] **면역블롯팅**

[0327] 면역블롯 분석은 이전에 보고된 바와 같이 수행되었다 (예를 들어, Yamashita et al., *Nat. Commun.* 8:15244 (2017); 및 Anczurowski et al., *Sci. Rep.* 8:4804 (2018) 참조).

[0328] **단백질 모델링**

[0329] HLA-DP4 및 인간 CD4 복합 모델 구조는 4차 구조 예측을 위한 Swiss-Model 워크스페이스를 사용하여 PDB ID 3S5L 및 3TOE의 구조를 기반으로 예측되었다.

[0330] **통계적 분석**

[0331] GraphPad Prism 6.0 소프트웨어(GraphPad Software, San Diego, CA)를 사용하여 통계 분석을 수행했다. 비대칭 양측 스튜던트 t-검정을 두 표본 비교에 사용하였다. 표본 크기를 미리 결정하는 통계적 방법을 사용하지 않았다. 연구자들은 실험 또는 결과 평가 동안 배정에 대해 눈가림되지 않았다. 실험들은 무작위 배정되지 않았다.

[0332] **생물층 간섭계 센서그램**

[0333] 인간 CD4의 세포외 도메인(NP_000607.1의 잔기 26-440)에 이어 GS 링커 및 10x 히스티딘(His) 태그가 인간 세포주 A375에서 안정적으로 발현되었다(서열 번호: 262-263; 표 7). TALON 금속 친화성 수지(Takara Bio, Shiga, Japan)를 사용하여 상층액으로부터 제조합 10x His 태그 CD4 단백질이 정제되었다. 용출된 단백질은 10kDa MWCO가 있는 Amicon Ultra-15 스핀 컬럼(MilliporeSigma, Burlington, MA)을 사용하여 농축되었다. 완충액은 10 kDa MWCO MINI 투석기(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)를 사용하여 HBS-EP(GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)로 교환되었다. 제조합 CD4 단백질의 순도는 SDS-PAGE에 의해 확인된 바와 같이 일관되게 >90%였다.

[0334] 제조합 DP4 단백질은 DPA1*01:03의 세포외 도메인과 야생형 DPB1*04:01 또는 L112W/V141M 돌연변이체로 구성되었다. DPA1*01:03은 산성 류신 지퍼, GS 링커 및 10x 히스티딘 태그가 이어지는 반면, 야생형 및 돌연변이 DPB1은 염기성 류신 지퍼, GS 링커 및 비오틴화 서열(GLNDIFEAQKIEWHE; 서열 번호: 265)이 이어진다. DPA 및

DPB 유전자는 모두 A375-BirA 세포에서 안정적으로 발현되었으며, 5' 말단에 리더 서열을 인코딩하는 코돈 최적화 BirA 유전자와 3' 말단에 ER 보유 KDEL 모티프가 형질도입되었다. TALON 금속 친화성 수지(Takara Bio, Shiga, Japan)를 사용하여 상층액으로부터 재조합 DP4 단백질이 정제되었다. 용출된 단백질은 10kDa MWCO와 함께 Vivaspin 500 스핀 컬럼(GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)을 사용하여 농축되었고 PBS에서 작업 부피로 재구성되었다.

[0335] 야생형 DP4 및 DP4^{L112W/V141M}에 대한 CD4의 결합은 Octet Red 시스템 (ForteBio, Fremont, CA)에 의해 측정되었다. 실험은 96웰 OptiPlate (Perkin Elmer, Waltham, MA)를 사용하여 25° C에서 200 μl 샘플 부피 및 1,000rpm에서의 일정한 진탕으로 수행되었다. 비오틴화된 재조합 DP4를 포화될 때까지 스트렙타비딘-코팅된 바이오센서(ForteBio, Fremont, CA)에 로드한 다음 HBS-EP 완충액에서 기준선 측정을 수행했다. 로딩된 센서를 적정된 농도의 재조합 CD4(0.8125 내지 26 μM)와 함께 400초 동안 인큐베이션함으로써 결합을 측정한 다음, HBS-EP 완충액 단독에서 300초 해리시켰다. 정상 상태 분석은 GraphPad Prism 7.0의 1부위 특이적 결합 모델을 사용하여 피팅되었다.

[0336] 표 7. 가용성 10x His-태그된 CD4 핵산 서열

<u>피브로인 L 신호 펩티드; CD4; Gly/Ser 링커 및 His 태그 서열 (10X)(서열 번호: 262)</u> ATGATGCGGCCCATCGTGTGCTGCTGCTGTTTGCCACATCTGCCCTGGCCAAGAAAGTGGTGTCTGGGCAAAAAAGG GGATACAGTGGAACTGACCTGTACAGCTTCCCAGAAGAAGAGCATACAATTCCTGGAAGAACTCCAACAGATAA AGATTCTGGGAAATCAGGGCTCCTTCTTAAGTAAAGGTCCATCCAAGCTGAATGATCGCGCTGACTCAAGAAAGAGCC TTTGGGACCAAGGAAACTTTCCTCTGATCATCAAGAATCTTAAGATAGAAGACTCAGATACTTACATCTGTGAAGTGG GGACCAAGAAGGAGGAGGTGCAATTGCTAGTGTTCGGATTGACTGCCAACTCTGACACCCACCTGCTTCAGGGGCGA GCCTGACCTGACCTTGGAGAGCCCCCTGGTAGTAGCCCTCAGTGCAATGTAGGAGTCCAAGGGGTAAAAACATA CAGGGGGGGAAGACCTCTCCGTGTCTCAGCTGGAGCTCCAGGATAGTGGCACCTGGACATGCACTGTCTTGAGAA CCAGAAGAAGGTGGAGTTCAAAATAGACATCGTGGTGTAGCTTTCCAGAAGGCCTCCAGCATAGTCTATAAGAAAG AGGGGGGAACAGGTGGAGTTCTCCTTCCACTCGCCTTACAGTTGAAAAGCTGACGGGCGAGTGGCGAGCTGTGTGG CAGGCGGAGAGGGCTTCTCCTCCAAGTCTTGATCACCTTTGACCTGAAGAAACAGGAAGTGTCTGTAAAACGGGTT ACCCAGGACCTAAGCTCCAGATGGCAAGAAGCTCCCGCTCCACCTCACCTGCCCCAGGCGCTTGCCTCAGTATGCT GGCTCTGGAAACCTCACCTGGCCCTTGAAGCGAAAACAGGAAAGTTGCATCAGGAAGTGAACCTGGTGGTATGAG AGCCACTCAGCTCCAGAAAAATTTGACCTGTGAGGTGTGGGGACCCACCTCCCTAAGCTGATGCTGAGCTTGAACT GGAGAACAAAGGAGGCAAGGTCTCGAAGCGGAGAAAGCGGTGTGGGTGTGAACCTGAGGCGGGGATGTGGCA GTGTCTGCTGAGTGACTCGGGACAGGTCTGCTGGAATCCAACATCAAGGTTCTGCCACATGGGGCAGCCACCACC ACCATCACCATCATCATCACCATTGA	<u>피브로인 L 신호 펩티드; CD4; Gly/Ser 링커 및 His 태그 서열 (10X)(서열 번호: 263)</u> MMRPVIVLLFATSALAKKVVLGKKGDTVELTCTASQKKSIFHWKNSNQIKILGNQGSFLTGKPSKLNDRADSRSLWDQ GNFPLIKNLKIEDSDTYICEVEDQKEEVQLLVFLTANS DTHLLQGQSLTLTLESPPGSSPSVQCRSPRGKNIQGGKTLVSQ ELQDSGTWTCTVLQNKQKVEFKIDIVLAFQKASSIVYKKEGEQVEFSPLAFTVEKLTGSGELWWQAERASSKSWITFDLK NKEVSVKRVTDPKLQMGKKLPLHLTPQALPQYAGSGNLTALAEAKTGKLGHEVNILVVMRATQLQKNLTCEVWGPTSPK LMLSLKENKEAKVSKREKAVVWVNLNPEAGMWQCLLSDSGQVLLESNIKVLPTWGSHHHHHHHHHHH
--	--

[0337]

[0338] 실시예 2 - DPβ 사슬의 L112W/V141M 치환은 CD4에 대한 DP의 결합을 향상시킨다

[0339] DR1β 사슬의 L114, V116, V143, L158, 및 M160 각각에 상응하는 L112, V114, V141, L156, 및 M158에서 무작위 돌연변이를 갖는 DPB1*04:01 (DP4β) 유전자의 cDNA 발현 라이브러리가 생성되었으며, 클래스 II-결손 K562 세포에서 야생형 DPA1*01:03 (DPα) 유전자와 이 라이브러리를 공동 발현시켰다. 가용성 CD4 단백질(sCD4)을 사용한 2회의 스크리닝 후, CD4 결합이 향상된 세포 집단이 단리되었으며, 이로부터 L112W, V114M, V141M 및 M158I 치환을 갖는 돌연변이 DP4β 유전자가 분자적으로 클로닝되었다. K562 세포에서 이소성으로 발현되었을 때, L112W, V114M, V141M 및 M158I 치환을 갖는 야생형 DPα 사슬 및 클로닝된 돌연변이 DP4β 사슬로 구성된 돌연변이 DP4 분자 (DP4^{L112W/V114M/V141M/M158I})는, 향상된 CD4 결합이 스크리닝 과정의 인공물일 가능성을 제외하고, 실제로 야생형 DP4 분자에 비해 sCD4에 대해 향상된 결합을 보여주었다 (도 1A-1F).

[0340] 4개의 돌연변이 중 어느 것이 CD4 결합 향상에 중요한지를 결정하기 위해 복귀 돌연변이 유발 연구가 수행되었다. 모든 가능한 복귀 DP4 돌연변이체를 클래스 II-음성 K562 세포에서 재구성하고 sCD4로 염색하였다. V114M 또는 M158I를 제외하고 두 L112W 및 V141M 단일 치환들은 개별적으로 sCD4에 대한 DP4의 결합을 향상시켰다 (도

1G). 중요하게는, L112W/V141M 이중 돌연변이(DP4^{L112W/V141M})는 DP4/CD4 결합을 상승작용적으로 향상시켰다 (도 1G). 흥미롭게도, V114M 및 M158I 단일 대체는 모두 DP4^{L112W/V141M} 돌연변이에 의해 가능해진 향상된 결합에 부정적인 영향을 미치는 것으로 나타났다 (도 1G). 이전 연구에서는 CD4와 HLA 클래스 II 사이의 K_D 값이 >2mM인 것으로 추정했었다. 생물층 간섭계(BLI) 결합 분석을 사용하여 CD4에 대한 DPR^{L112/V141M}의 친화도를 측정했다. 야생형 DP4와 CD4 사이에는 결합이 검출되지 않았지만, DP4^{L112W/V141M}은 8.9 μM ± 1.1의 K_D로 CD4에 결합하였다 (도 1H 및 도 1X-1BK). 이 값은 결합 친화도가 적어도 200배 개선되었음을 나타낸다. 또한, CD4와 DP4^{L112W/V141M} 사이에서 관찰된 친화도는 인간 CD8과 HLA 클래스 I 사이의 친화도(~200 μM) 보다 높으며 마우스 CD8과 마우스 MHC 클래스 I 사이의 친화도 (~10 μM)와 비등하다. DP4^{L112W/V141M}과 CD4 간의 결합이 향상되면 CD4⁺ T 세포 반응이 향상됨을 확인하기 위해, DP4/WT1 TCR (클론 9)-형질도입된 CD4⁻ 및 CD4⁺ Jurkat 76 T 세포들을 반응자 세포로 사용하여 야생형 DP4 또는 DP4^{L112W/V141M}를 단일 클래스 II 대립유전자로서 발현하는 인공 APC들(aAPCs)의 면역 자극 능력 비교를 수행하였다. 예상대로, aAPC를 보유하는 DP4^{L112W/V141M}은 CD4-의존 방식으로 향상된 T 세포 자극 활성을 보여주었다 (도 1I).

[0341] 다음으로 CD4에 대한 다른 DP 대립유전자를 분석하여 L112W/V141M 돌연변이가 결합을 향상시키는지 여부를 결정했다. 야생형 DP2, DP5 또는 DP8 중 어느 것도 CD4에 결합하지 않았지만 L112W/V141M 이중 돌연변이가 이들 분자의 DPβ 사슬에 도입되었을 때 이들 세 분자 모두 CD4에 강하게 결합했다 (도 1I-1W). 이전 보고서를 기반으로 구축된 구조 모델 (도 2A-2D)은 DP4^{L112W/V141M}-CD4 복합체에서 2개의 L112W/V141M 돌연변이가 CD4의 K35, Q40 및 T45 위치에서 소수성 효과를 분명히 유도한 것으로 나타났다. 이러한 결과는 L112W/V141M 돌연변이가 테스트된 DP 대립유전자 중 적어도 4개 모두의 CD4 결합을 향상시킬 수 있음을 보여준다.

[0342] **실시예 3 - 친화도 성숙 DP4^{L112W/V141M} 다량체는 동족 TCR을 특이적으로 염색한다**

[0343] DP4β의 L112W/V141M 이중 돌연변이가 DP4 다량체 염색에 미치는 영향을 결정하기 위해 가용성 DP4^{L112W/V141M} 단량체를 생성한 다음 항-His 태그 mAb와 이량체화했다. 일차 T 세포들을 MAGE-A3(클론 R12C9), WT1(클론 9) 및 NY-ESO-1(클론 5B8)에 대해 특이적인 3가지 상이한 DP4-제한된 TCR로 개별적으로 형질도입시킨 다음, 동족 DP4^{L112W/V141M} 이량체로 염색되었다. 도 3A-3P에 도시된 바와 같이, 각각의 DP4^{L112W/V141M} 이량체는 동족 TCR을 발현하는 CD4⁺ T 세포를 특이적으로 염색하였다. R12C9- 및 클론 9-형질도입된 T 세포를 각각 항-VβmAb 및 항-NGFR mAb로, 각각의 DP4^{L112W/V141M} 이량체와 함께 공동 염색하면 거의 모든 TCR-형질도입된 CD4⁺ T 세포가 각각의 DP4^{L112W/V141M} 이량체로 성공적으로 염색되었음을 확인했다 (도 4A-4H). 기존의 야생형 DP4 사량체와 비교하여 우리의 새로운 DP4^{L112W/V141M} 이량체는 DP4/WT1 및 DP4/NY-ESO-1 T 세포들 모두를 기존 야생형 DP4 사량체보다 더 잘 염색시켰다 (도 5A-5P). 특히, 기존의 야생형 DP4/NY-ESO-1 사량체는 사용 가능한 최고 농도에서도 동족 T 세포를 염색할 수 없었다 (데이터는 표시되지 않음).

[0344] **실시예 4 - DP4^{L112W/V141M} 이량체 기술은 강력하고 다용도이다**

[0345] DP4^{L112W/V141M} 다량체 염색의 강력함과 다용도성을 입증하기 위해, 종양 관련 항원 어레이에서 유래한 잠재적인 DP4-제한된 펩티드의 시험관내 면역원성에 대한 포괄적인 스크리닝이 수행되었다 (표 6). 196개의 DP4-제한된 종양-관련 항원-유래 20량체 펩티드가 펩티드 예측 알고리즘(NetMHC2 ver.2.2)을 사용하여 예측되고 화학적으로 합성되었다 (표 6). 항원 특이적 CD4⁺ T 세포의 빈도는 일반적으로 말초에서 매우 낮다; 그러므로 6명의 DP4⁺ 흑색종 환자로부터 분리된 일차 CD4⁺ T 세포는 196개의 펩티드로 개별적으로 펄스화되고 동족 DP4^{L112W/V141M} 이량체로 염색된 DP4-aAPC로 한 번만 자극되었다. 잠재적인 시험관내 프라이밍을 피하기 위해 약한 자극 조건을 사용했다. 도 6A-6F에서 보는 바와 같이, 103개의 예측된 DP4 펩티드는 적어도 시험관내에서 면역원성이었다.

[0346] 이량체 염색 결과를 검증하기 위해 우리는 상기 이량체 양성 T 세포로부터 CCND1₂₁₉₋₂₃₈, HSD17B12₂₂₅₋₂₄₄, LGSN₂₉₆₋₃₁₅, MAGE-A2₁₀₈₋₁₂₇, 및 MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁에 특이적인 7개의 DP4-제한된 TCR 유전자를 클로닝하였다 (도 7A-7L 및 표

8). 인간 CD4⁺ TCR-결손 T 세포에서 클론형으로 재구성될 때, 이들 모든 TCR은 동족 DP4^{L112W/V141M} 이량체에 의해 성공적으로 염색되었고 (도 8A-8X) DP4-제한 및 항원-특이적 방식으로 기능하였다 (도 9A-9G).

[0347] 일차 T 세포에서 개별적으로 발현되는 4개의 TCR 중 3개의 TCR, 즉, 03-CCND1₂₁₉₋₂₃₈, 06-MAGE-A2₁₀₈₋₁₂₇, 및 05-MUC5AC₄₉₂₂₋₄₉₄₁은 내인적으로 처리되어 DP4에 의해 제시된 동족 펩티드를 인식할 수 있었다 (도 10A-10Q 및 11A-11E). 중요하게는, 06-MAGE-A2₁₀₈₋₁₂₇-형질도입된 일차 T 세포는 DP4- 및 MAGE-A2-의존 방식으로 흑색종 세포주를 인식할 수 있었다 (도 12A-12E).

[0348] 표 8: DP4-제한된 TCR

번호	펩티드	TRAV	TRAJ	TCR-알파 CDR 3	TRBV	TRBJ	TCR-베타 CDR 3
03	CCND1 ₂₁₉₋₂₃₈	2*01	21*01	CAVCTLYNFNKFYF (서열 번호: 36)	6-5*01	2-1*01	CASLTDNNEQFF (서열 번호: 43)
05	HSD17B12 ₂₂₅₋₂₄₄	22*01	18*01	CAVAPYDRGSTLGRLYF (서열 번호: 37)	19*01	2-5*01	CASSTGQGLETQYF (서열 번호: 44)
09	HSD17B12 ₂₂₅₋₂₄₄	27*01	33*01	CAGVKDSNYQLIW (서열 번호: 38)	30*01	2-1*01	CAWSSYNEQFF (서열 번호: 45)
05	LGSN ₂₉₆₋₃₁₅	9-2*03	32*01	CALSDLSYGGATNKLIF (서열 번호: 39)	27*01	1-5*01	CASSKGQGLGNQPQHF (서열 번호: 46)
03	MAGE-A2 ₁₀₈₋₁₂₇	36/DV7*04	40*01	CAVEVNSGTYKYIF(서열 번호: 40)	2*01	1-1*01	CASRRDLAAFF (서열 번호: 47)
06	MAGE-A2 ₁₀₈₋₁₂₇	19*01	40*01	CALSVGTYKYIF(서열 번호: 41)	7-9*01	2-5*01	CASSPGTGGRETQYF (서열 번호: 48)
05	MUC5AC ₄₉₂₂₋₄₉₄₁	38-1*03	58*01	CAFMKRAETSGSRLTF(서열 번호: 42)	6-2*01	2-5*01	CASSYWPTRTQYF (서열 번호: 49)

[0349]

[0350] CD8과 대조적으로, 공수용체로서의 CD4의 역할과 기능은 아직 완전히 밝혀지지 않았다. 이러한 정보 부족은 주로 CD4와 클래스 II 간의 결합이 매우 약하기 때문에 존재하며, 이는 CD4와 클래스 II 간의 결합에 대한 연구를 상당히 제한한다. 본 연구에서는 향상된 CD4 결합을 가진 HLA-DP4의 친화도 성숙 형태, 즉, DP4^{L112W/V141M}이 단리되었으며, DP4-제한된 항원-특이적 CD4⁺ T 세포의 검출에서 강력함과 정확성을 도입한 새로운 DP4^{L112W/V141M} 이량체 기술이 개발되었다.

[0351] 이 DP4^{L112W/V141M} 이량체 기술을 사용하여 DP4-제한된 항종양 T 세포 반응을 시험관내에서 종합적으로 연구하고 여러 DP4-제한된 면역원성 펩티드와 동족 TCR 유전자를 식별하였다. HLA-DP4는 많은 인종 그룹에서 가장 널리 퍼진 HLA 대립유전자이며 DP^{84Gly} 그룹에 속한다. 다른 클래스 II 분자와 달리 DP4와 같은 DP^{84Gly} 분자는 불변 사슬 및 HLA-DM 발현에 관계없이 내인성 출처로부터 유래한 펩티드를 항시적으로 제시한다. 클래스 II를 통한 내인성 펩티드의 제시 개선은 암 환자의 생존 개선과 상관관계가 있다. 특히, 최초의 인간 클래스 II-제한된 TCR 유전자 요법은 실제로 DP4-제한된 MAGE-A3 펩티드를 표적으로 했다 (예를 들어, Yao et al., *J. Immunother.* 39:191-201 (2016) 참조). DP2 및 DP4에서와 같은 DP^{84Gly} 유전자형은 항호중구 세포질 자가항체 관련 혈관염의 위험 대립유전자로 작용한다. 내인성 종양 관련 항원에서 유래한 펩티드를 항시적으로 제시할 수 있는 DP4 분자는 보조 클래스 II 대립유전자 역할을 하는 다른 클래스 II 분자보다 더 임상적으로 관련된 항종양 반응을 유도할 수 있다.

[0352] 친화도-성숙 클래스 II 분자를 식별하기 위해, 본 발명의 실시예들은 α 사슬 보다 CD4와 더 직접적인 상호작용을 하기 때문에 β-사슬에서는 다중 돌연변이를 상세히 설명하지만 α-사슬에서는 그렇지 않다. α- 및/또는 β 사슬의 추가 돌연변이가 클래스 II와 CD4 사이의 결합을 더욱 향상시킬 수 있다. 그러나, 과도한 CD4 결합 능

력을 갖는 가용성 클래스 II 분자의 사용은 $CD4^+$ T 세포의 비특이적 염색을 유발하여 유해한 영향을 줄 수 있다.

[0353] 결론적으로, $CD4^+$ T 세포는 자가면역 질환의 발병 및 병원성 감염 및 암에 대한 보호에 중요한 역할을 한다. 본원에 설명된 새로운 HLA 클래스 II 다량체 기술은 HLA-DP 대립유전자들 전반에 걸친 HLA 클래스 II-제한된 $CD4^+$ T 세포 반응의 연구를 더 촉진시킬 수 있다.

[0354] **실시예 5 - 친화도 성숙 HLA-DQ 분자의 생성**

[0355] **세포**

[0356] 밀도 구배 원심분리(Ficoll-Paque PLUS, GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)를 통해 말초 단핵 세포를 얻었다. K562 세포주는 HLA 클래스 I/II 발현에 결함이 있는 적혈구백혈병 세포주이다. A375는 흑색종 세포주이다. HEK293T 세포와 A375 세포를 10% FBS와 50 μ g/ml 젠타마이신 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)이 보충된 DMEM에서 성장시켰다. K562 및 Jurkat 76 세포주는 10% FBS 및 50 μ g/ml 젠타마이신이 보충된 RPMI 1640에서 배양되었다.

[0357] **펩티드**

[0358] 합성 펩티드를 Genscript (Piscataway, NJ)로부터 구입하여 DMSO에 50 μ g/ml로 용해시켰다.

[0359] **항체**

[0360] 유세포 분석을 위해 다음 항체를 사용했다: PE-접합된 항-클래스 II (9-49 (I3), Beckman Coulter, Brea, CA; $\text{TCR}\alpha$), APC-Cy7-접합된 항-CD4 (RPA-T4, Biolegend, San Diego, CA) 및 PE-접합된 항-His 태그 (AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA). 사멸된 세포는 LIVE/DEAD Fixable Near-IR 사멸 세포 염색 키트 465(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)로 구별되었다. 염색된 세포를 Canto II 또는 LSRFortessa X-20(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)으로 분석했다. FACS Aria II(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)를 사용하여 세포 분류를 수행했다. FlowJo 소프트웨어(Tree Star, Ashland, OR)를 사용하여 데이터 분석을 수행했다.

[0361] **일차 T 세포들로의 TCR 형질도입**

[0362] $CD3^+$ 및 $CD4^+$ T 세포들은 각각 Pan T 세포 단리 키트 (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany) 및 $CD4^+$ T 세포 단리 키트 (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany)를 사용하여 정제하였다. 정제된 T 세포들을 20:1의 E:T 비율에서 200Gy로 조사된 aAPC/mOKT3로 자극되었다. 다음 날부터 활성화된 T 세포들은 3일 연속 32 ° C에서 1,000 $\times$ g으로 1시간 동안 원심분리를 통해 복제된 TCR 유전자들로 또는 Retronectin-코팅된 플레이트 (Takara Bio, Shiga, Japan)를 사용하여 레트로바이러스 형질도입되었다. 다음날, 100 IU/ml IL-2 및 10 ng/ml IL-15를 TCR-형질도입된 T 세포에 첨가하였다. 배양 배지는 2-3일마다 보충되었다.

[0363] **가용성 CD4로 염색**

[0364] 가용성 CD4(sCD4) 유전자는 GS 링커를 통해 인간 CD4 세포의 도메인과 6xHis 태그를 융합하여 생성되었다. HEK293T 세포를 sCD4 유전자로 레트로바이러스 형질도입하고, sCD4 단량체를 함유하는 배양 상청액을 수확하였다. sCD4를 PE-표지된 항-6xHis 태그 mAb(AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA)와 이량체화하여 사용했다. HLA 클래스 II-발현 K562 세포를 실온에서 30분 동안 염소 혈청의 존재 하에 이량체화된 sCD4로 염색하였다. 다양한 클래스 II 유전자들을 개별적으로 발현하는 K562 유래 세포에서의 표면 HLA 클래스 II 발현은 도 16A-16Q에 나타난 바와 같다.

[0365] **HLA 클래스 II 단량체 및 이량체의 생성**

[0366] 야생형 클래스 II α 유전자의 세포의 도메인은 GGS 링커를 통해 산성 류신 지퍼와 융합된 다음 GS 링커를 통해 6xHis 태그와 융합되었다 (서열 번호: 18 참조). 돌연변이를 갖는 클래스 II β 유전자의 엑토도메인 (서열 번호: 13 참조)은 GGS 링커 (서열 번호: 14 참조)를 통해 염기성 류신 지퍼와 유사하게 연결되었다. HEK293T 세포 및 A375 세포들을 293GPG 세포 기반 레트로바이러스 시스템을 사용하여 α 및 β 유전자로 형질감염시키고 10% FBS 및 50 μ g/ml 젠타마이신이 보충된 DMEM에서 배양하였다. 이량체 염색을 위해, 가용성 DQ5^{L114W/V143M+4reps} (L114W/V143M에 더하여 N110Q/I116V/S118H/P146N 대체 (4reps)를 보유함) 및 DQ6^{L114W/V143M+3reps} (L114W/V143M에

더하여 N110Q/S118H/P146N 대체 (3reps)를 보유함) 단백질을 안정하게 분비하는 A375 세포들을 컨플루언트까지 성장시키고, 48시간 후에 배지를 수확하였다. 이어서, 가용성 HLA 클래스 II-함유 상청액을 시험관내 펩티드 교환을 위해 37°C에서 20-24시간 동안 100 µg/ml의 관심 펩티드와 혼합하였다. 펩티드 교환을 하지 않은 단량체를 대조군으로 사용하였다. 단량체의 농도는 니켈 코팅된 플레이트(XPressBio, Frederick, MD) 및 항-His 태그 비오틴화된 mAb(AD1.1.10, R&D Systems, Minneapolis, MN)를 사용하여 특정 ELISA에 의해 측정되었다. 가용성 HLA 클래스 II 단량체는 염색을 위해 4° C에서 1.5시간 동안 2:1 몰비로 PE-접합된 항-His mAb(AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA)를 사용하여 이량체화되었다.

[0367] **HLA 클래스 II 이량체 염색**

[0368] 외인성 TCR 유전자로 형질도입된 일차 T 세포들을 37° C에서 30분 동안 50 nM 다사티닙 (LC Laboratories, Woburn, MA)으로 전처리하고 실온에서 4-5시간 동안 5-15 µg/ml 클래스 II 이량체로 염색했다. 세척 후, 세포 표면 분자는 APC-Cy7-접합된 항-CD4 mAb로 대조염색되었다.

[0369] **통계적 분석**

[0370] GraphPad Prism 6.0 소프트웨어(GraphPad Software, San Diego, CA)를 사용하여 통계 분석을 수행했다. 비대응 양측 스튜던트 t-검정을 두 표본 비교에 사용하였다. 표본 크기를 미리 결정하는 통계적 방법을 사용하지 않았다. 연구자들은 실험 또는 결과 평가 동안 배정에 대해 눈가림되지 않았다. 실험들은 무작위 배정되지 않았다.

[0371] **실시예 6 - 향상된 CD4 결합능을 가지는 DQ 분자**

[0372] L114W/V143M 돌연변이를 도입하여 친화도가 향상된 DQ 분자를 생성하고, 이러한 치환이 DQ5 (DQA1*01:01-DQB1*05:01)와 같은 HLA-DQ 분자의 CD4에 대한 결합을 개선할 수 있는지 여부를 결정했다. DQB1*05:01은 114 및 143 외에도 위치 110, 116, 118 및 146에서 4개의 다른 아미노산을 인코딩한다. 따라서 우리는 L114W/V143M 외에 N110Q/I116V/S118H/P146N 대체(4rep)를 보유하는 DQ5^{L114W/V143M+4reps}를 발현하는 K562 세포들을 생성하고 (도 14A) 이 세포들을 sCD4로 염색했다. DQ5^{L114W/V143M+4reps}를 발현하지만 DQ5^{L114W/V143M}, DQ5^{4reps}, 또는 야생형 DQ5를 발현하지 않는 K562 세포는 향상된 CD4 결합을 나타내었다 (도 14B-14C). 중요하게도, 4개 위치 중 하나에서 단일 아미노산 역전이 있는 다양한 DQ5^{L114W/V143M+4reps} 돌연변이를 개별적으로 발현하는 일련의 K562 세포는 CD4 결합 능력 향상이 결여되었다 (도 14D). 이러한 결과는 N110Q, I116V, S118H 및 P146N에서의 4개의 추가적인 대체가 관찰된 DQ5:CD4 결합 향상에서 L114W/V143M 돌연변이의 효과에 중요하다는 것을 시사한다.

[0373] DQB1*02:01, 04:02 및 06:01과 같은 DQβ 사슬은 위치 110, 118 및 146에서 별개의 아미노산을 인코딩하지만 116에서는 그렇지 않다 (도 14E). DQB1*05:01과 달리 DQB1*02:01, 04:02 및 06:01은 위치 114에서 Val을 코딩하는 DPB1*04:01과 유사하게 위치 116에서 Val을 인코딩한다. 그 β 사슬들이 L114W/V143M와 함께 N110Q, S118H, 및 P146N 대체 (3reps)를 보유하는, 모든 DQ2^{L114W/V143M+3reps}, DQ4^{L114W/V143M+3reps}, 및 DQ6^{L114W/V143M+3reps} 돌연변이체들은 향상된 CD4 결합 활성을 보여주었다 (도 14F).

[0374] **실시예 7 - 친화도 성숙 DQ 이량체들은 동족 TCR들을 특이적으로 그리고 강력하게 염색하였다**

[0375] 실시예 2에 기재된 돌연변이를 보유하는 친화도 성숙 DQ 이량체의 능력을 항원-특이적 CD4⁺ T 세포를 식별하는 능력에 대해 평가하였다. DQ5^{L114W/V143M+4reps} 및 DQ6^{L114W/V143M+3reps} 이량체는 각각 DQ5-제한된 DDX3Y 특이적 TCR (E6) 및 DQ6-제한된 인플루엔자 바이러스 특이적 TCR (DM2)을 성공적으로 염색하였다 (도 15A-15B).

[0376] 친화도-성숙 클래스 II 분자를 식별하기 위해, 본 발명의 실시예들은 α 사슬 보다 CD4와 더 직접적인 상호작용을 하기 때문에 β 사슬에서는 다중 돌연변이를 상세히 설명하지만 α-사슬에서는 그렇지 않다. α- 및/또는 β 사슬의 추가 돌연변이가 클래스 II와 CD4 사이의 결합을 더욱 향상시킬 수 있다. 그러나, 과도한 CD4 결합 능력을 갖는 가용성 클래스 II 분자의 사용은 CD4⁺ T 세포의 비특이적 염색을 유발하여 유해한 영향을 줄 수 있다.

[0377] 결론적으로, CD4⁺ T 세포는 자가면역 질환의 발병 및 병원성 감염 및 암에 대한 보호에 중요한 역할을 한다. 본원에 설명된 새로운 HLA 클래스 II 다량체 기술은 HLA-DQ 대립유전자들 전반에 걸친 HLA 클래스 II-제한된 CD4⁺ T 세포 반응의 연구를 더 촉진시킬 수 있다.

[0378] **실시예 8 - 친화도 성숙 HLA-DR 분자의 생성**

[0379] **세포**

[0380] 밀도 구배 원심분리(Ficoll-Paque PLUS, GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)를 통해 말초 단핵 세포를 얻었다. K562 세포주는 HLA 클래스 I/II 발현에 결함이 있는 적혈구백혈병 세포주이다. 단일 HLA 대립유전자로서 다양한 HLA 클래스 II 유전자를 CD80 및 CD83과 함께 개별적으로 발현하는 K562 기반 인공 APC(aAPC)는 이전에 보고된 바 있다 (Butler et al., *PLoS One* 7, e30229 (2012)). HEK293T 세포를 10% FBS와 50 μ g/ml 젠타마이신 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)이 보충된 DMEM에서 성장시켰다. K562 세포는 10% FBS 및 50 μ g/ml 젠타마이신이 보충된 RPMI 1640에서 배양되었다.

[0381] **펩티드**

[0382] 합성 펩티드를 Genscript (Piscataway, NJ)로부터 구입하여 DMSO에 50 μ g/ml로 용해시켰다.

[0383] **항체**

[0384] 유세포 분석을 위해 다음 항체를 사용했다: PE-접합된 항-클래스 II (9-49 (I3)), APC-Cy7-접합된 항-CD4 (RPA-T4, Biolegend, San Diego, CA)⁴⁴, PE-접합된 항-His 태그 (AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA), 및 FITC-접합된 항-V β (IMMU 546, Beckman Coulter, Brea, CA). 사멸된 세포는 LIVE/DEAD Fixable Near-IR 사멸 세포 염색 키트 465(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)로 구별되었다. 염색된 세포를 Canto II 또는 LSRFortessa X-20(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)으로 분석했다. FACS Aria II(BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ)를 사용하여 세포 분류를 수행했다. FlowJo 소프트웨어(Tree Star, Ashland, OR)를 사용하여 데이터 분석을 수행했다.

[0385] **일차 T 세포들의 TCR 형질도입**

[0386] CD4⁺ T 세포들은 CD4⁺ T 세포 분리 키트 (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany)를 사용하여 정제되었다. 정제된 T 세포들을 20:1의 E:T 비율에서 200Gy로 조사된 aAPC/mOCT3로 자극되었다. 다음 날부터 활성화된 T 세포들은 3일 연속 32° C에서 1,000 $\times$ g으로 1시간 동안 원심분리를 통해 복제된 TCR 유전자들로 또는 Retroectin-코팅된 플레이트 (Takara Bio, Shiga, Japan)를 사용하여 레트로바이러스 형질도입되었다. 다음날, 100 IU/ml IL-2 및 10 ng/ml IL-15를 TCR-형질도입된 T 세포에 첨가하였다. 배양 배지는 2-3일마다 보충되었다.

[0387] **가용성 CD4로 염색**

[0388] 가용성 CD4(sCD4) 유전자는 GS 링커를 통해 인간 CD4 세포의 도메인과 6xHis 태그를 융합하여 생성되었다. HEK293T 세포를 sCD4 유전자로 레트로바이러스 형질도입하고, sCD4 단량체를 함유하는 배양 상청액을 수확하였다. sCD4를 PE-표지된 항-6xHis 태그 mAb(AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA)와 이량체화하여 사용했다. HLA 클래스 II-발현 K562 세포를 실온에서 30분 동안 염소 혈청의 존재 하에 이량체화된 sCD4로 염색하였다. 다양한 클래스 II 유전자를 개별적으로 발현하는 K562 유래 세포에서의 표면 HLA 클래스 II 발현은 도 20A-20I에 나타난 바와 같다.

[0389] **HLA 클래스 II 단량체 및 이량체의 생성**

[0390] 야생형 클래스 II α 유전자의 세포의 도메인은 GGS 링커를 통해 산성 류신 지퍼와 융합된 다음 GS 링커를 통해 6xHis 태그와 융합되었다 (서열 번호: 26 참조). 돌연변이를 갖는 클래스 II β 유전자의 엑토도메인 (서열 번호: 21 참조)은 GGS 링커 (서열 번호: 22 참조)를 통해 염기성 류신 지퍼와 유사하게 연결되었다. HEK293T 세포를 293GPG 세포 기반 레트로바이러스 시스템을 사용하여 α 및 β 유전자로 형질감염시키고 10% FBS 및 50 μ g/ml 젠타마이신이 보충된 DMEM에서 배양하였다. DR1 이량체 염색을 위해, 가용성 DR1^{L114W/V143M+2reps}, DR7^{L114W/V143M+2reps} 및 DR11^{L114W/V143M+2reps} (L114W/V143M에 더하여 S118H/T157I 대체(2reps)를 보유함) 단백질을 안정하게 분리하는 HEK293T 세포들을 컨플루언트까지 성장시키고, 48시간 후에 배지를 수확하였다. 이어서, 가용성 HLA 클래스 II-함유 상청액을 시험관내 펩티드 교환을 위해 37° C에서 20-24시간 동안 100 μ g/ml의 관심 펩티드와 혼합하였다. 펩티드 교환을 하지 않은 단량체를 대조군으로 사용하였다. 단량체의 농도는 니켈 코팅된 플레이트(XPressBio, Frederick, MD) 및 항-His 태그 비오티닌화된 mAb(AD1.1.10, R&D Systems, Minneapolis, MN)를 사용하여 특정 ELISA에 의해 측정되었다. 가용성 HLA 클래스 II 단량체는 염색을 위해 4° C에서 1.5시간 동안

2:1 몰비로 PE-접합된 항-His mAb(AD1.1.10, Abcam, Cambridge, MA)를 사용하여 이량체화되었다.

[0391] **HLA 클래스 II 이량체 염색**

[0392] 외인성 TCR 유전자로 형질도입된 일차 T 세포들을 37° C⁴⁶ 에서 30분 동안 50 nM 다사티닙 (LC Laboratories, Woburn, MA)으로 전처리하고 실온에서 4-5시간 동안 5-15 µg/ml 클래스 II 이량체로 염색했다. 세척 후, 세포 표면 분자는 APC-Cy7-접합된 항-CD4 mAb 및 PE-접합된 항-Vβ mAb로 대조염색되었다.

[0393] **단백질 모델링**

[0394] HLA-DR1 및 인간 CD4 복합 모델 구조는 4차 구조 예측을 위한 Swiss-Model 워크스페이스를 사용하여 PDB ID 3S5L 및 3T0E의 구조를 기반으로 예측되었다.

[0395] **통계적 분석**

[0396] GraphPad Prism 6.0 소프트웨어(GraphPad Software, San Diego, CA)를 사용하여 통계 분석을 수행했다. 비대응 양측 스튜던트 t-검정을 두 표본 비교에 사용하였다. 표본 크기를 미리 결정하는 통계적 방법을 사용하지 않았다. 연구자들은 실험 또는 결과 평가 동안 배정에 대해 눈가림되지 않았다. 실험들은 무작위 배정되지 않았다.

[0397] **생물층 간섭계 및 정상 상태 분석**

[0398] 인간 CD4의 세포외 도메인 (NP_000607.1의 잔기 26-440)에 이어 GS 링커 및 10x 히스티딘(His) 태그가 인간 세포주 A375에서 안정적으로 발현되었다 (서열 번호: 262-263; 표 7). TALON 금속 친화성 수지(Takara Bio, Shiga, Japan)를 사용하여 상층액으로부터 재조합 10x His 태그 CD4 단백질이 정제되었다. 용출된 단백질은 10kDa MWCO가 있는 Amicon Ultra-15 스핀 컬럼(MilliporeSigma, Burlington, MA)을 사용하여 농축되었다. 완충액은 10 kDa MWCO MINI 투석기(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)를 사용하여 HBS-EP(GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)로 교환되었다. 재조합 CD4 단백질의 순도는 SDS-PAGE에 의해 확인된 바와 같이 일관되게 >90%였다.

[0399] 재조합 DR1 단백질은 DRA1*01:01의 세포외 도메인과 야생형 DRB1*01:01 또는 L114W/V143M+2reps 돌연변이체로 구성되었다. DRA1*01:01은 산성 류신 지퍼, GS 링커 및 10x 히스티딘 태그가 이어지는 반면, 야생형 및 돌연변이 DRB1은 염기성 류신 지퍼, GS 링커 및 비오틴화 서열(GLNDIFEAQKIEWHE; 서열 번호: 264)이 이어진다. DRA 및 DRB 유전자는 모두 A375-BirA 세포에서 안정적으로 발현되었으며, 5' 말단에 리더 서열을 인코딩하는 코돈 최적화 BirA 유전자와 3' 말단에 ER 보유 KDEL 모티프가 형질도입되었다. TALON 금속 친화성 수지(Takara Bio, Shiga, Japan)를 사용하여 상층액으로부터 재조합 DR1 단백질이 정제되었다. 용출된 단백질은 10kDa MWCO와 함께 Vivaspın 500 스핀 컬럼(GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA)을 사용하여 농축되었고 PBS에서 작업 부피로 재구성되었다.

[0400] 야생형 DR1 및 DR1^{L114W/V143M+2reps}에 대한 CD4의 결합은 Octet Red 시스템 (ForteBio, Fremont, CA)에 의해 측정되었다. 실험은 96웰 OptiPlate (Perkin Elmer, Waltham, MA)를 사용하여 25° C에서 200 µl 샘플 부피 및 1,000rpm에서의 일정한 진탕으로 수행되었다. 비오틴화된 재조합DR1을 포화될 때까지 스트렙타비딘-코팅된 바이오센서(ForteBio, Fremont, CA)에 로드한 다음 HBS-EP 완충액에서 기준선 측정을 수행했다. 로딩된 센서를 적정된 농도의 재조합 CD4(0.8125 내지 26 µM)와 함께 400초 동안 인큐베이션함으로써 결합을 측정한 다음, HBS-EP 완충액 단독에서 300초 해리시켰다. 정상 상태 분석은 GraphPad Prism 7.0의 1부위 특이적 결합 모델을 사용하여 피팅되었다.

[0401] 실시예 9 - 향상된 CD4 결합능을 가지는 DR 분자

[0402] L114W/V143M 돌연변이를 도입하여 친화도가 향상된 DR 분자를 생성하고, 이러한 치환이 DR1 대립유전자(DRA1*01:01-DRB1*01:01)와 같은 HLA-DR 분자의 CD4에 대한 결합을 개선할 수 있는지 여부를 결정했다. DRB1*01:01은 114 및 143 외에도 위치 118, 139, 146, 157, 163 및 164에서 6개의 다른 아미노산을 인코딩한다 (도 17A). DR1^{L114W/V143M+6reps}는 DR1^{L114W/V143M} 및 야생형 DR1에 비해 향상된 CD4 결합을 보여주었다 (도 17B 및 17C). 단일 아미노산 역전이 S118H 또는 T157I에서는 있지만 4개의 다른 위치에서는 없는 DR1^{L114W/V143M+6reps}-유래 돌연변이의 라이브러리는 감소된 CD4 결합 능력을 보여주었으며, 이는 S118H 및 T157I 돌연변이가 모두 중요함을 시사한다 (도 17D).

- [0403] 실제로, β 사슬에 L114W/V143M+S118H/T157I 대체 (2rep)를 보유하는 DR1^{L114W/V143M+2reps}의 CD4 결합 능력은 DR1^{L114W/V143M+6reps}와 유사했다 (도 17E). 이러한 결과는 S118H 및 T157I에서 2개의 추가 대체가 DR1과 CD4의 결합 개선에 있어서 L114W/V143M 돌연변이의 기능에 중추적임을 시사한다.
- [0404] DRB1*03:01, 04:01, 07:01, 10:01, 11:01 및 13:01과 같은 DR β 사슬은 위치 114 및 143 외에도 118, 139, 146, 157, 163 및 164에서 상이한 아미노산들을 인코딩한다 (도 17F). 흥미롭게도, DR1^{L114W/V143M+2reps}와 DR1^{L114W/V143M+6reps} 돌연변이 사이의 CD4 결합 활성을 비교하면, DR1과 달리, DR3, DR4, DR7, DR10, DR11, 및 DR13에 있어서 L114W/V143M+2reps 돌연변이가 L114W/V143M+6reps 돌연변이에 비해 개선된 CD4 결합을 가능하게 하였음을 보여주었다 (도 17G-17L).
- [0405] 생물층 간섭계 (BLI) 결합 분석을 사용하여, CD4에 대한 야생형 DR1 및 DR1^{L114W/V143M+2reps}의 친화도를 측정했다. 야생형 DR1과 CD4 사이에는 결합이 검출되지 않았지만(도 17M), DR1^{L114W/V143M+2reps}는 $14 \mu\text{M} \pm 2.3$ 의 KD로 CD4에 결합되었다 (도 17N-17O).
- [0406] **실시예 10 - 친화도 성숙 DR 이량체들은 동족 TCR들을 특이적으로 그리고 강력하게 염색하였다**
- [0407] 실시예 2에 기재된 돌연변이를 보유하는 친화도 성숙 DR 이량체의 능력을 항원-특이적 CD4⁺ T 세포를 식별하는 능력에 대해 평가하였다. DR1^{L114W/V143M+2reps}, DR7^{L114W/V143M+2reps}, 및 DR11^{L114W/V143M+2reps} 이량체들은 각각 DR1-제한된 TCRs HA1.7 및 SB95, DR7-제한된 TCR SD334, 및 DR11-제한된 TCR F24를 특이적으로 염색하였다 (도 18A-18C). F24-형질도입된 CD4⁺ T 세포들을 항-V β mAb로, 각각의 DR11^{L114W/V143M+2reps} 이량체와 함께 공동 염색하면, 거의 모든 TCR-형질도입된 CD4⁺ T 세포들이 각각의 DR11^{L114W/V143M+2reps} 이량체로 성공적으로 염색되었음을 확인했다 (도 18D).
- [0408] CD4 및 DR1^{L114W/V143M+2reps}로 구성된 복합체의 구조 모델 또한 L114W/V143M 대체의 잠재적인 소수성 효과를 보여주었다 (도 19A-19B). 또한, α -사슬의 P96과 β -사슬의 S118H 사이에서 소수성 적층이 관찰되었으며 (도 19C), T157I 대체는 V119, F112, I127, V129, L147 및 T157을 둘러싸는 β 쉬트에 위치하는 것으로 밝혀졌다 (도 19D). α - 및/또는 β 사슬의 추가 돌연변이가 클래스 II와 CD4 사이의 결합을 더욱 향상시킬 수 있다. 그러나, 과도한 CD4 결합 능력을 갖는 가용성 클래스 II 분자의 사용은 CD4⁺ T 세포의 비특이적 염색을 유발하여 유해한 영향을 줄 수 있다.
- [0409] 친화도-성숙 클래스 II 분자를 식별하기 위해, 본 발명의 실시예들은 α 사슬 보다 CD4와 더 직접적인 상호작용을 하기 때문에 β 사슬에서는 다중 돌연변이를 상세히 설명하지만 α -사슬에서는 그렇지 않다. α - 및/또는 β 사슬의 추가 돌연변이가 클래스 II와 CD4 사이의 결합을 더욱 향상시킬 수 있다. 그러나, 과도한 CD4 결합 능력을 갖는 가용성 클래스 II 분자의 사용은 CD4⁺ T 세포의 비특이적 염색을 유발하여 유해한 영향을 줄 수 있다.
- [0410] 결론적으로, CD4⁺ T 세포는 자가면역 질환의 발병 및 병원성 감염 및 암에 대한 보호에 중요한 역할을 한다. 본원에 설명된 새로운 HLA 클래스 II 다량체 기술은 HLA-DR 대립유전자들 전반에 걸친 HLA 클래스 II-제한된 CD4⁺ T 세포 반응의 연구를 더 촉진시킬 수 있다.
- [0411] **실시예 11**
- [0412] 내인성 (형질도입되지 않은) 항원 특이적 CD4⁺ T 세포의 DP4 다량체 염색을 분석했다. 새로운 DP4^{L112W/V141M} 이량체는 내인성 TRPC1₅₇₈₋₅₉₇-특이적 CD4⁺ T 세포(도 21A-21B)를 기존의 DP4 텍스트라머 (도 21C-21D)보다 더 강력하게 양성으로 염색하였다. DP4^{L112W/V141M} 이량체는 기존의 사랑체 (도 22C-22D) 또는 텍스트라머 (도 22E-22F)와 비교하여 내인성 (형질도입되지 않은) NY-ESO-1₁₅₇₋₁₇₀-특이적 CD4⁺ T 세포들의 염색을 현저하게 개선하였음을 보여주었다 (도 22A-22B; 표 9).

[0413] 표 9: DP4-제한된 TCR

공여자 번호	TRAV	TRAJ	TCR-알파 CDR3	TRBV	TRBJ	TCR-베타 CDR3
HD04	8-2*01	32*02	CVVSGGVNGGATNKLIF 서열 번호: 278	7-9*01	2-7*01	CASSLTGGVSYEQYF 서열 번호: 279
c6	13-1*01	18*01	CAASVRGSLGRLYF 서열 번호: 280	7-8*01	2-2*01	CASSLTGGTGELFF 서열 번호: 281
c12	8-4*01	18*01	CAVSGGRGSLGRLYF 서열 번호: 282	29*01	1-2*01	CSVQGGGLDSNYGYTF 서열 번호: 283
c17	13-1*01	18*01	CAASVRGSLGRLYF 서열 번호: 284	7-8*01	2-2*01	CASSLTGGTGELFF 서열 번호: 285
c23	13-1*01	18*01	CAASVRGSLGRLYF 서열 번호: 286	7-8*01	2-2*01	CASSLTGGTGELFF 서열 번호: 287
c26	38-2/ DV8*01	21*01	CAVRSNNFNKFYF 서열 번호: 288	5-1*01	1-2*01	CASSLNTGAGVGYTF 서열 번호: 289
c31	13-1*01	18*01	CAASVRGSLGRLYF 서열 번호: 290	7-8*01	2-2*01	CASSLTGGTGELFF 서열 번호: 291
c37	13-1*01	18*01	CAASVRGSLGRLYF 서열 번호: 292	7-8*01	2-2*01	CASSLTGGTGELFF 서열 번호: 293
c39	2*01	9*01	CAVEERTGGFKTIF 서열 번호: 294	2*01	2-2*01	CASSLPSSGGAPGTGELFF 서열 번호: 295
c52	8-4*01	18*01	CAVSGGRGSLGRLYF 서열 번호: 296	29*01	1-2*01	CSVQGGGLDSNYGYTF 서열 번호: 297
c87	13-1*01	18*01	CAASVRGSLGRLYF 서열 번호: 298	7-8*01	2-2*01	CASSLTGGTGELFF 서열 번호: 299
c2	4*01	39*01	CLVGDIGANAGNMLTF 서열 번호: 300	19*01	2-2*01	CASSIATTNTGELFF 서열 번호: 301
c4	4*01	39*01	CLVGDIGANAGNMLTF 서열 번호: 302	11-3*01	2-7*01	CASSLETGTNYEQYF 서열 번호: 303
c6	8-3*01	32*02	CAVALYGATNKLIF 서열 번호: 304	7-9*3	2-1*01	CASSLDIGNNEQFF 서열 번호: 305
c9	25*01	53*01	CAGRSGGSNYKLTf 서열 번호: 306	19*01	2-2*01	CASSIATTNTGELFF 서열 번호: 307
c29	25*01	53*01	CAGRSGGSNYKLTf 서열 번호: 308	19*01	2-2*01	CASSIATTNTGELFF 서열 번호: 309
c30	25*01	53*01	CAGRSGGSNYKLTf 서열 번호: 310	19*01	2-2*01	CASSIATTNTGELFF 서열 번호: 311
c32	25*01	53*01	CAGRSGGSNYKLTf 서열 번호: 312	19*01	2-2*01	CASSIATTNTGELFF 서열 번호: 313
c33	25*01	53*01	CAGRSGGSNYKLTf 서열 번호: 314	19*01	2-2*01	CASSIATTNTGELFF 서열 번호: 315

[0414]

[0415] 다음으로, 일련의 병원체 관련 펩티드에 특이적인 DP4^{L112W/V141M} 이량체를 이용한 기억 CD4⁺ T 세포의 생체의 염색을 시험관내 자극 없이 수행하였다. CD4⁺ T 세포들의 작은 부분집합은 파상풍 독소₉₄₈₋₉₆₈ (TT₉₄₈₋₉₆₈), 단순 포진 바이러스 유형-2-UL21₂₈₃₋₃₀₂ (HSV-2-UL21₂₈₃₋₃₀₂), 및 호흡기 세포융합 바이러스 당단백질₁₆₂₋₁₇₅ (RSV-GP₁₆₂₋₁₇₅)에서 DP4^{L112W/V141M} 이량체로 양성으로 염색되었다 (도 23A-23Y). 다음으로, 우리는 RSV-GP₁₆₂₋₁₇₅ (도 24A-24V) 및 TT₉₄₈₋₉₆₈ 이량체⁺ CD4⁺ T 세포로부터의 제한 회석에 의해 내인성(형질도입되지 않은) 단일 세포 클론들을 확정하였다 (도 25A-25R). 이들 T 세포 클론은 IL-2 생산을 항원-특이적 방식으로 보여주었다 (도 24W 및 24S). DP4^{L112W/V141M} RSV-GP 및 TT 이량체⁺ 단일-세포 클론들 모두로부터 하나의 우성 쌍을 포함하는 다수의 TCRab 쌍들

이 단리되었다 (표 9). 도 24A-24W 및 25A-25S에서, RSV-GP₁₆₂₋₁₇₅ 및 TT₉₄₈₋₉₆₈ 이량체⁺ 세포로부터의 제한 희석에 의해 단일-세포 클론들을 확정하였다. 이들 RSV-GP 및 TT 이량체⁺ 단일-세포 클론들을 3가지 상이한 DP4 다량체 (DP4^{L112W/V141M} 이량체, 야생형 DP4 사량체, 또는 야생형 DP4 텍스트라머)로 개별적으로 염색했을 때, DP4^{L112W/V141M} 이량체는 RSV-GP- (c12 및 c39) 및 TT-특이적 클론들 (c2 및 c9)을 기존의 야생형 DP4 RSV-GP 텍스트라머 및 야생형 DP4 TT 사량체 및 텍스트라머 보다 잘 염색하였음을 보여주었다 (도 26A-26NN).

야생형 DQ5 및 DQ5^{L114W/V143M} 이량체 (표 10) 및 DQ5^{L114W/V143M+4reps} 이량체를 제조하고 이들의 TCR-형질도입된 CD4⁺ T 세포 염색을 비교하였다. 야생형 DQ5 이량체는 E6-형질도입된 CD4⁺ T 세포들을 검출할 수 없었다. DQ5^{L114W/V143M} 이량체는, 강력한 염색을 보여주었던 DQ5^{L114W/V143M+4reps} 이량체에 비해 E6-형질도입된 CD4⁺ T 세포들의 약한 염색만을 보여주었다 (도 27A-27L). DQ5^{L114W/V143M+4 reps} 이량체 염색을 검증하기 위해, 우리는 펩티드-특이적 방식으로 시험관내 확장된 이량체⁺ CD4⁺ T 세포들로부터 GPC3₁₃₈₋₁₅₇에 특이적인 DQ5-제한된 TCR 유전자를 클로닝하였다. 인간 CD4⁺ TCR-결손 T 세포에서 클론형으로 재구성될 때, TCR은 동족 DQ5^{L114W/V143M+4reps} 이량체에 의해 성공적으로 염색되었고 DQ5-제한 및 항원-특이적 방식으로 기능하였다 (도 28A-28G).

표 10: TCR 서열

번호	펩티드	TRAV	TRAJ	TCRα CDR3	TRBV	TRBJ	TCRβ CDR3
06	GPC3 ₁₃₈₋₁₅₇	9-2*02	27*01	CALYTNAGKSTF (서열 번호:316)	15*02	2-3*01	CATSRDVSSTDTQYF (서열 번호:317)

인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 (Flu-HA) 펩티드에 특이적인 DR1^{L114W/V143M+2reps} 이량체들을 이용한 기억 CD4⁺ T 세포들의 생체의 염색을 시험관내 자극없이 수행하였다. CD4⁺ T 세포들의 작은 부분집합은 Flu-HA₁₁₇₋₁₃₆ 및 Flu-HA₃₀₆₋₃₁₈에서 DR1^{L114W/V143M+2reps} 이량체로 양성으로 염색되었다 (도 29A-29L). 야생형 DR1, DR1^{L114W/V143M} 및 DR1^{L114W/V143M+6reps} 이량체 및 DR1^{L114W/V143M+2reps} 이량체를 제조하고 이들의 TCR-형질도입된 CD4⁺ T 세포 염색을 비교하였다. 야생형 DR1 및 DR1^{L114W/V143M} 이량체 모두 CD4⁺ T 세포들 상에서 동족 TCR (HA1.7)을 거의 검출하지 못한 반면, DR1^{L114W/V143M+2reps} 및 DR1^{L114W/V143M+6reps} 이량체는 유사한 강력한 염색을 보여주었다. 중요하게는, DR1^{L114W/V143M+2reps} 이량체는 HA1.7-형질도입된 CD4⁺ T 세포들을 야생형 DR1 텍스트라머 보다 더욱 강력하게 그리고 더 우수하게 별도로 염색하였다 (도 30A-30X). DR1^{L114W/V143M+2reps} 이량체 염색을 검증하기 위해, 펩티드-특이적 방식으로 시험관내 확장된 이량체⁺ CD4⁺ T 세포들로부터 HSD17B12₂₂₅₋₂₄₄ 및 LY6K₉₉₋₁₁₈에 특이적인 DR1-제한된 TCR 유전자들을 클로닝하였다. 일차 CD4⁺ T 세포들에서 클론형으로 재구성될 때, 2가지 TCR들 (표 11)이 동족 DR1^{L114W/V143M+2reps} 이량체에 의해 성공적으로 염색되었고 DR1-제한된 항원-특이적 방식으로 기능하였다 (도 31A-31O).

표 11: TCR 서열

번호	펩티드	TRAV	TRAJ	TCRα CDR3	TRBV	TRBJ	TCRβ CDR3
07	HSD17B12 ₂₂₅₋₂₄₄	5*01	4*01	CADLSGGYNKLIF (서열 번호:318)	11*01	2-3*01	CASSPTLGTDTQYF (서열 번호:319)
08	LY6K ₉₉₋₁₁₈	38-2/DV8*01	52*01	CAYRSFLNAG GTSYGLTF (서열 번호:320)	20-1*01	1-6*01	CAASRESKWS SYNSPLHF (서열 번호:321)

방법

세포

밀도 구배 원심분리를 통해 말초 단핵 세포를 얻었다. 단일 HLA 대립유전자로서 다양한 HLA 클래스 II 유전자들 CD80 및 CD83과 함께 개별적으로 발현하는 K562 기반 인공 항원 제시 세포 (aAPC)는 이전에 보고된 바 있다

(Butler M.O. et al., *PloS One* 7, e30229 (2012) 참조). Jurkat 76 세포주는 내인성 TCR, CD4 및 CD8 발현이 결여된 T 세포 백혈병 세포주이다 (Heemskerk, M.H. et al., *Blood* 102, 3530-3540 (2003) 참조). Jurkat 76/CD4 세포는 인간 CD4 유전자를 레트로바이러스로 형질도입함으로써 생성되었다. A375 세포는 흑색종 세포주이다. HEK293T 세포와 A375 세포를 10% FBS와 50 μ g/ml 젠타마이신이 보충된 DMEM에서 성장시켰다. Jurkat 76 세포주는 10% FBS 및 50 μ g/ml 젠타마이신이 보충된 RPMI 1640에서 배양되었다.

[0425] **펩티드/항체**

[0426] 합성 펩티드를 DMSO에 50 mg/ml로 용해시켰다. 유세포 분석을 위해 다음 항체를 사용했다: APC-Cy7-접합된 항-CD4 (RPA-T4, BIOLEGEN, San Diego, CA; Wooldridge, L. et al., *Eur J Immunol* 36, 1847-1855 (2006) 참조) 및 PE-접합된 항-His 태그 (AD1.1.10, ABCAM, Cambridge, MA). 사멸된 세포는 LIVE/DEAD Fixable Aqua 사멸 세포 염색 키트로 구별되었다. 염색된 세포들을 FACSCanto II 또는 LSRFortessa X-20으로 분석했다. FACS Aria II를 사용하여 세포 분류를 수행하였다. FlowJo 소프트웨어 (버전 9.9.6)를 사용하여 데이터 분석을 수행하였다.

[0427] **유전자**

[0428] 새로운 TCR 유전자들을 cDNA 말단 (RACE) PCR의 5'-고속 증폭에 의해 클로닝하고 기존에 설명되었던 바와 같이 시퀀싱하였다 (예를 들어, Nakatsugawa, M. et al., *Sci Rep* 6, 23821 (2016); Nakatsugawa, M. et al., *J Immunol* 194, 3487-3500 (2015); Ochi, T. et al., *Cancer Immunol Res* 3, 1070-1081 (2015) 참조; 이들 문헌 각각은 본원에 그 전문이 참고로 포함됨). 모든 유전자를 pMX 레트로바이러스 벡터에 클로닝하고 293GPG 및 PG13 세포 기반 레트로바이러스 시스템을 사용하여 세포주에 형질도입했다 (예를 들어, Hirano, N. et al., *Blood* 107, 1528-1536 (2006); Butler, M.O. et al., *Clin Cancer Res* 13, 1857-1867 (2007); Hirano, N. et al., *Clin Cancer Res* 12, 2967-2975 (2006) 참조; 이들 문헌 각각은 본원에 그 전문이 참고로 포함됨).

[0429] **HLA 클래스 II 단량체 및 이량체의 생성**

[0430] HEK293T 세포를 293GPG 세포 기반 레트로바이러스 시스템을 사용하여 α 및 β 유전자로 형질감염시키고 (Hirano, N. et al., *Blood* 107, 1528-1536 (2006); Butler, M.O. et al., *Clin Cancer Res* 13, 1857-1867 (2007); Hirano, N. et al., *Blood* 108, 2662-2668 (2006) 참조) 10% FBS 및 50 μ g/ml 젠타마이신이 보충된 DMEM에서 배양하였다. DP4 이량체 염색을 위해 가용성 DP4^{L112W/V141M} 단백질을 안정적으로 분비하는 HEK293T 세포를 컨플루언트(confluent)까지 성장시키고, 배지를 무혈청 293 SFM II 배지(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)로 교체하였다.

[0431] A375 세포를 293GPG 세포 기반 레트로바이러스 시스템을 사용하여 α 및 β 유전자로 형질감염시키고 (예를 들어, Hirano, N. et al., *Blood* 107, 1528-1536 (2006); Butler, M.O. et al., *Clin Cancer Res* 13, 1857-1867 (2007); 및 Hirano, N. et al., *Blood* 108, 2662-2668 (2006) 참조; 이들 문헌 각각은 본원에 그 전문이 참고로 포함됨) 10% FBS 및 50 μ g/ml 젠타마이신이 보충된 DMEM에서 배양하였다.

[0432] 48시간 후, 컨디셔닝된 배지를 수확하고 Amicon Ultra 필터(분자량 컷오프(MWCO) 10kDa)(MilliporeSigma, Burlington, MA)를 사용하여 농축했다. 이어서, 가용성 HLA 클래스 II-함유 상청액을 시험관내 펩티드 교환을 위해 37°C에서 20-24시간 동안 100 μ g/ml의 관심 펩티드와 혼합하였다. 단량체의 농도는 니켈 코팅된 플레이트 및 항-His 태그 비오틴화된 mAb를 사용하여 특정 ELISA에 의해 측정되었다. 가용성 HLA 클래스 II 단량체는 염색을 위해 4°C에서 1.5시간 동안 2:1 몰비로 PE-접합된 항-His mAb를 사용하여 이량체화되었다.

[0433] **DP4-제한된 항원-특이적 CD4⁺ T 세포들의 자극**

[0434] CD4⁺ T 세포들을 정제하고, 10 μ g/ml의 DP4 제한 펩티드로 펄스된 DP4-발현 aAPC로 자극되었고 20:1의 E:T 비율로 200 Gy를 조사하였다. 48시간 후, 10 IU/ml IL-2 및 10 ng/ml IL-15를 CD4⁺ T 세포에 첨가하였다. IL-2(10 IU/ml) 및 IL-15(10 ng/ml)가 보충된 배양 배지를 2-3일마다 보충하였다. 자극 2주 후, T 세포를 DP4^{L112W/V141M} 이량체 염색시켰다.

[0435] **DQ5-제한된 항원-특이적 CD4⁺ T 세포들의 자극**

[0436] CD4⁺ T 세포들을 정제한 다음, 10 μ g/ml의 GPC3₁₃₈₋₁₅₇로 펄스된 DQ5-발현 aAPC로 자극되었고 20:1의 E:T 비율

로 200 Gy를 조사하였다. 48시간 후, 10 IU/ml IL-2 및 10 ng/ml IL-15를 CD4⁺ T 세포에 첨가하였다. IL-2(10 IU/ml) 및 IL-15(10 ng/ml)가 보충된 배양 배지를 2-3일마다 보충하였다. 2주 후, T 세포를 DQ5^{L114W/V143M+4reps} 이량체 염색하였다.

[0437] **DR1-제한된 항원-특이적 CD4⁺ T 세포들의 자극**

[0438] CD4⁺ T 세포들을 정제한 다음, 10 µg/ml의 DR1-제한된 펩티드로 펄스된 DR1-발현 aAPC로 자극되었고 20:1의 E:T 비율로 200 Gy를 조사하였다. 48시간 후, 10 IU/ml IL-2 및 10 ng/ml IL-15를 CD4⁺ T 세포에 첨가하였다. IL-2(10 IU/ml) 및 IL-15(10 ng/ml)가 보충된 배양 배지를 2-3일마다 보충하였다. 2주 후, T 세포를 DR1^{L114W/V143M+2reps} 이량체 염색하였다.

[0439] **HLA 클래스 II 이량체, 사랑체, 및 텍스트라머 염색**

[0440] 다량체 염색 분석에서 DP4 사랑체 및 텍스트라머, 및 DR1 텍스트라머를 비교하였다.

[0441] 항원-특이적 TCR 유전자로 형질도입된 일차 CD4⁺ T 세포 및 Jurkat 76/CD4 T 세포를 37° C에서 30분 동안 50 nM 다사티닙으로 전처리하고 실온에서 4-5시간 동안 5-15 µg/ml 클래스 II 이량체로 염색했다. 세척 후, 세포 표면 분자는 APC-Cy7-접합된 항-CD4 mAb로 대조염색되었다.

[0442] **흑색종 환자의 PBMC로 자극되지 않은 CD4⁺ T 세포의 이량체 염색**

[0443] 백만 개의 CD4⁺ T 세포를 정제하고 37° C에서 30분 동안 50nM 다사티닙으로 전처리하였다. 세포를 실온에서 4-5시간 동안 5-15 mg/ml 클래스 II 이량체로 염색했다. 세척 후, 세포 표면 분자는 APC-Cy7-접합된 항-CD4 mAb로 대조염색되었다. 유세포 분석으로 이량체⁺ 세포의 절대 수를 결정하였다.

[0444] DP4 이량체⁺ T 세포의 확장 및 단일 T 세포 클론의 확장.

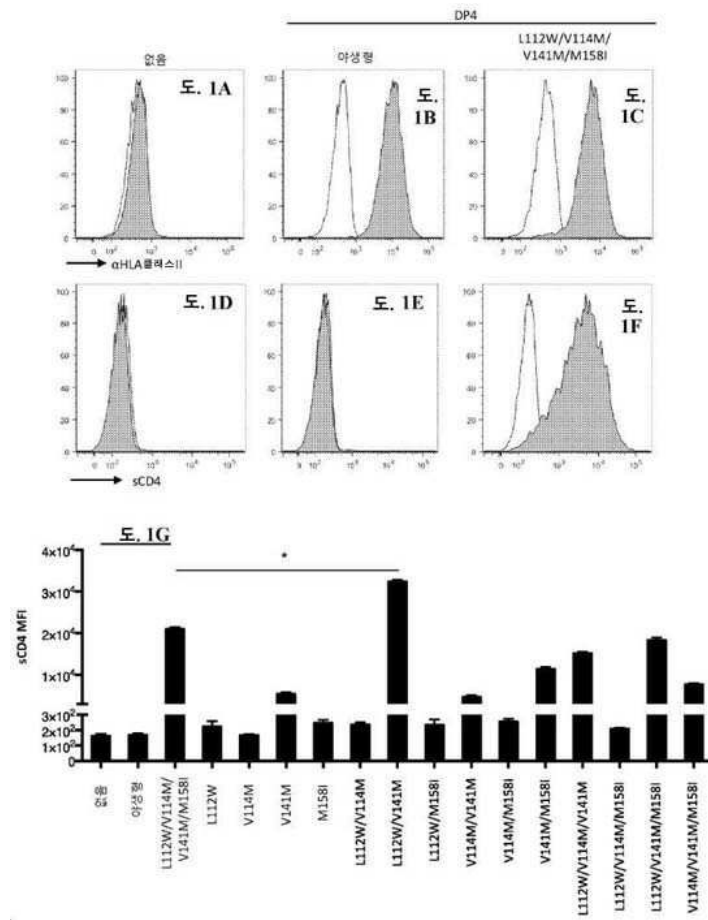
[0445] DP4^{L112W/V141M} 이량체⁺ T 세포들을 확장하기 위해, CD4⁺ T 세포들을 자극하고 전술한 바와 같이 DP4^{L112W/V141M} 이량체로 염색하였다. 항-PE 자성 비드를 사용하여 이량체⁺ 세포들을 분류하고 5-20:1의 E:T 비율의 200 Gy로 조사된 인공 APC/mOKT3을 사용하여 확장시켰다 (Butler, M.O. et al., *PLoS One* 7, e30229 (2012) 참조). IL-2(10 IU/ml) 및 IL-15(10 ng/ml)가 보충된 배양 배지를 2-3일마다 보충하였다. 2 내지 3주 후, T 세포를 DP4^{L112W/V141M} 이량체 염색하였다. DP4^{L112W/V141M} 이량체⁺ 단일-세포 클론들은 기존에 설명되었던 바와 같이 제한 희석에 의해 생성되었다 (Su, L.F. et al., *Immunity* 38, 373-383 (2013) 참조). 요약하면, 기억 CD4⁺ T 세포들을 정제하고 다사티닙 전처리 없이 DP4^{L112W/V141M} 이량체로 염색하였다. 이합체⁺ 세포를 분류한 다음 96웰 플레이트에서 20Gy로 조사된 여러 동종 공여자들의 5mg/ml PHA-P 및 PBMC로 자극하였다. 배양 배지를 보충하고 IL-2 (100 IU/ml) 및 IL-15 (10 ng/ml) 자극 후 1주일 후에 재보충하였다. 2주 후, 단일-세포 클론들을 DP4^{L112W/V141M} 이량체로 염색하였다.

[0446] **ELISPOT 분석**

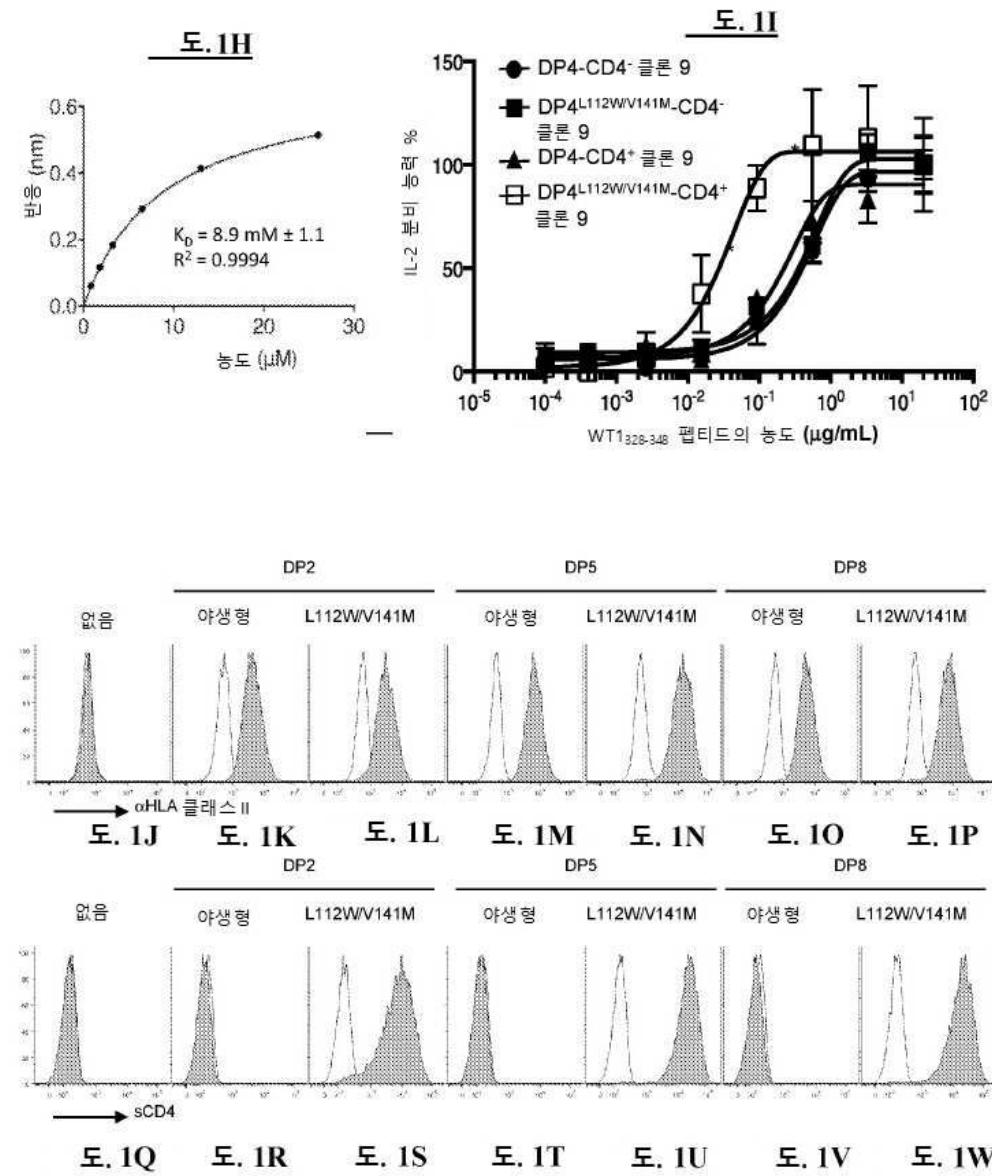
[0447] 사이토카인 ELISPOT 분석은 이전에 보고된 바와 같이 수행되었다 (예를 들어, Yamashita, Y. et al., *Nat Commun* 8, 15244 (2017); 및 Anczurowski, M. et al., *Sci Rep* 8, 4804 (2018) 참조; 이들 문헌 각각은 그 전문이 본원에 참고로 포함됨).

도면

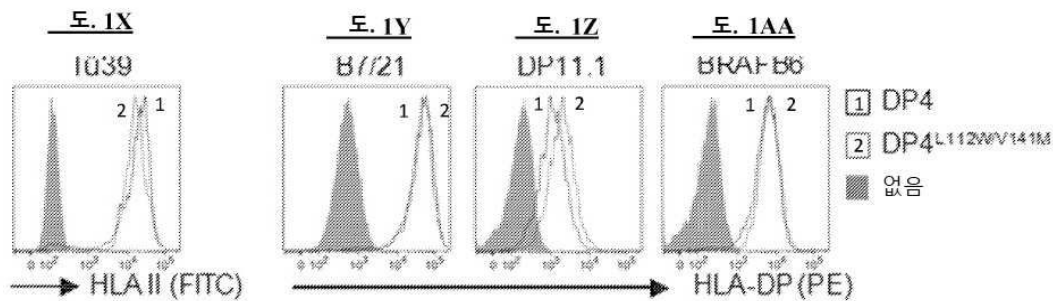
도면1ag



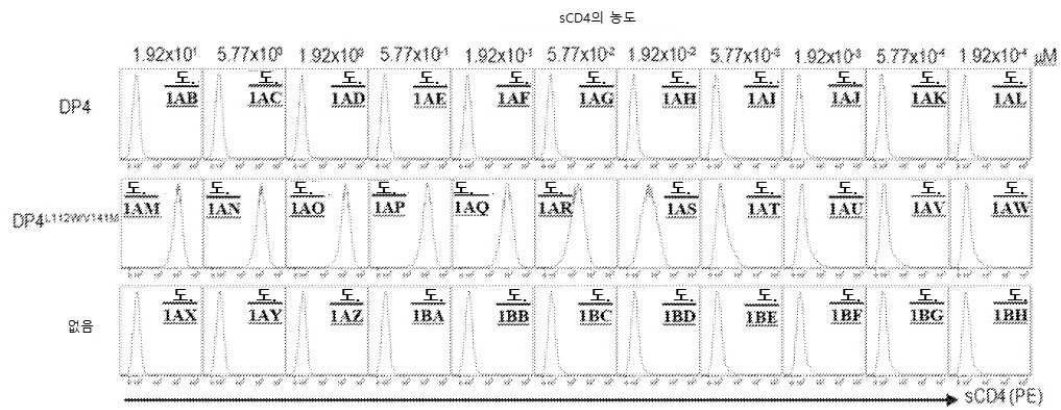
도면 1hi



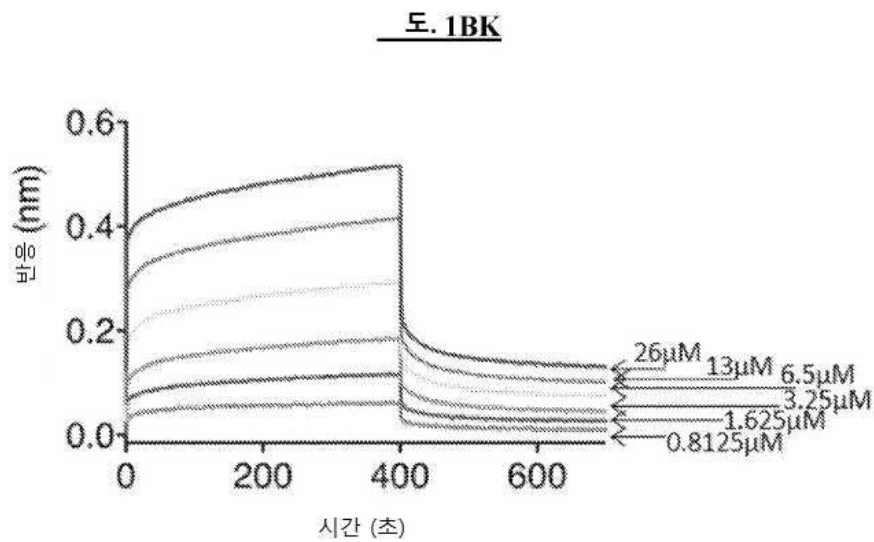
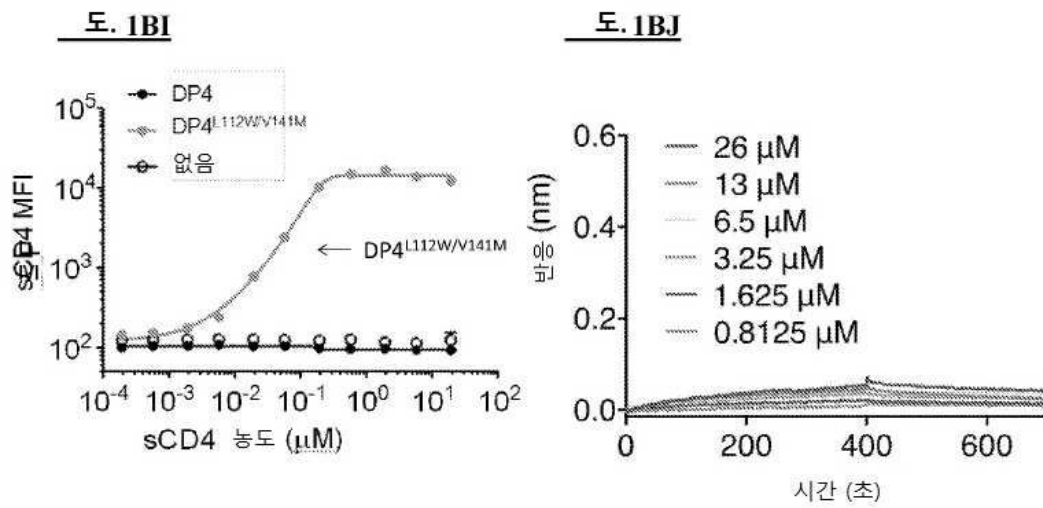
도면 1xaa



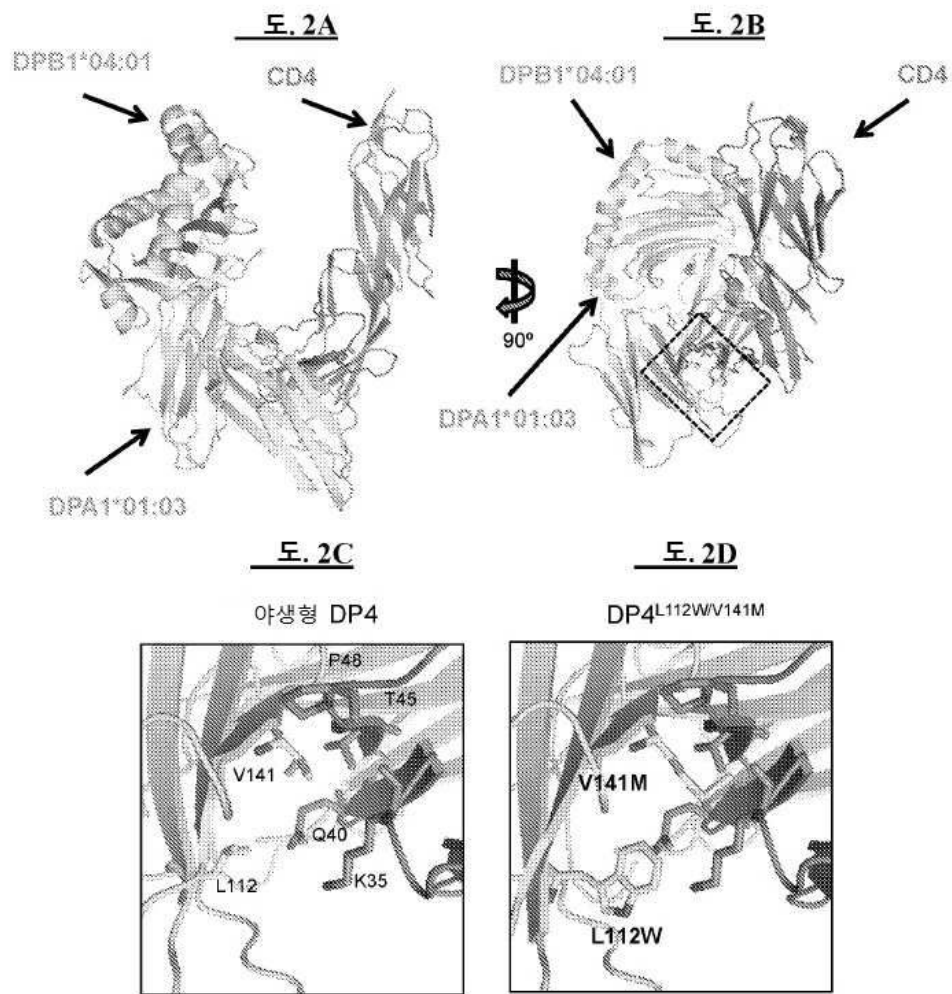
도면 1ah



도면 1bj



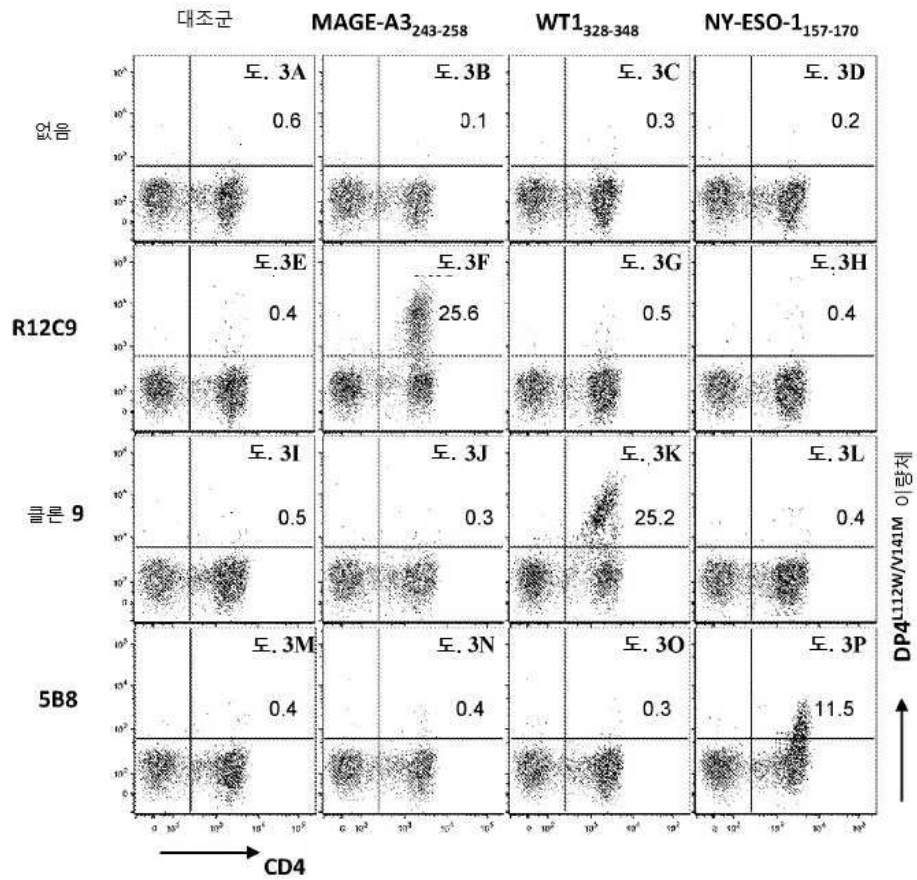
도면2



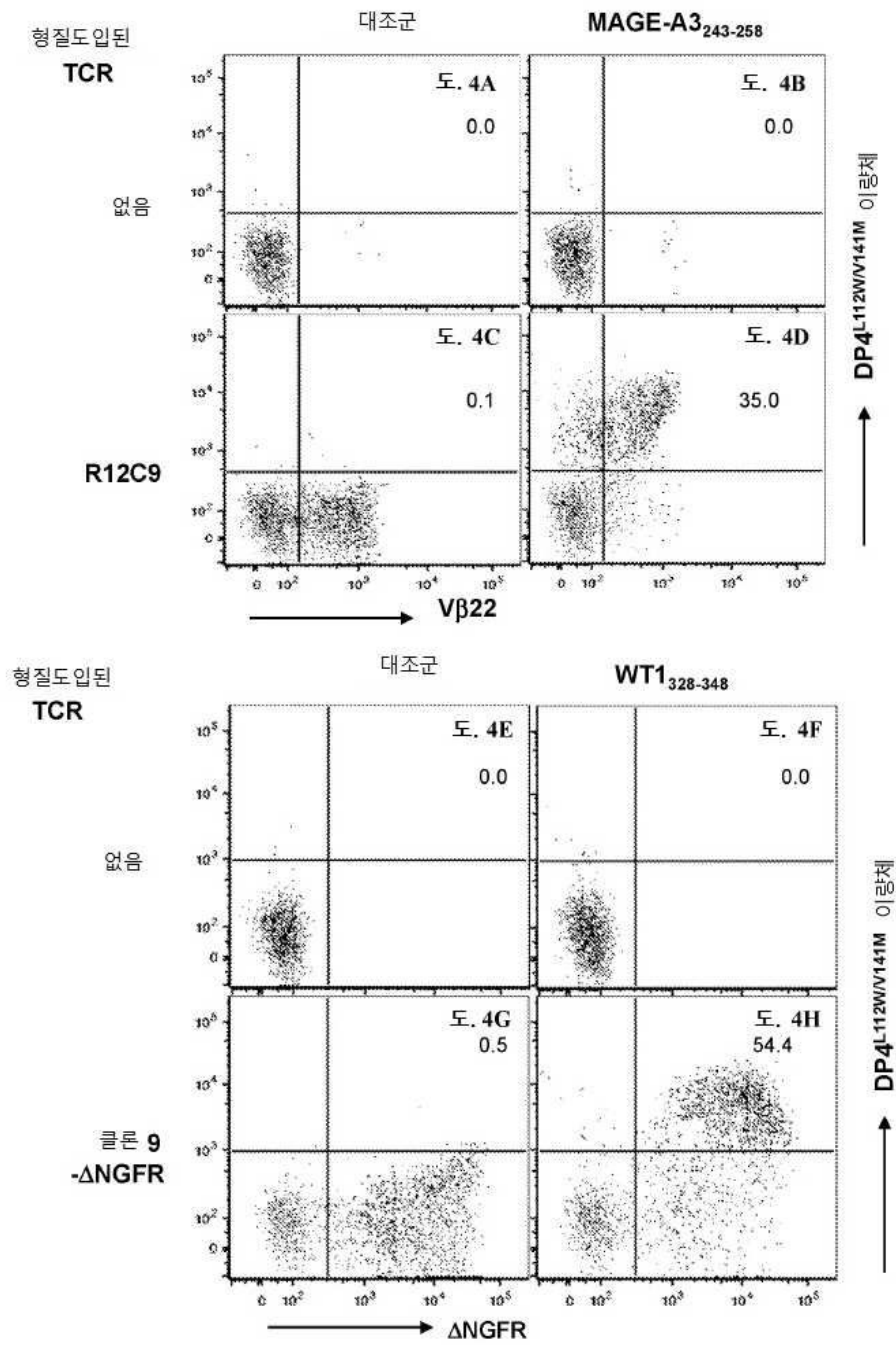
도면3

형질도입된

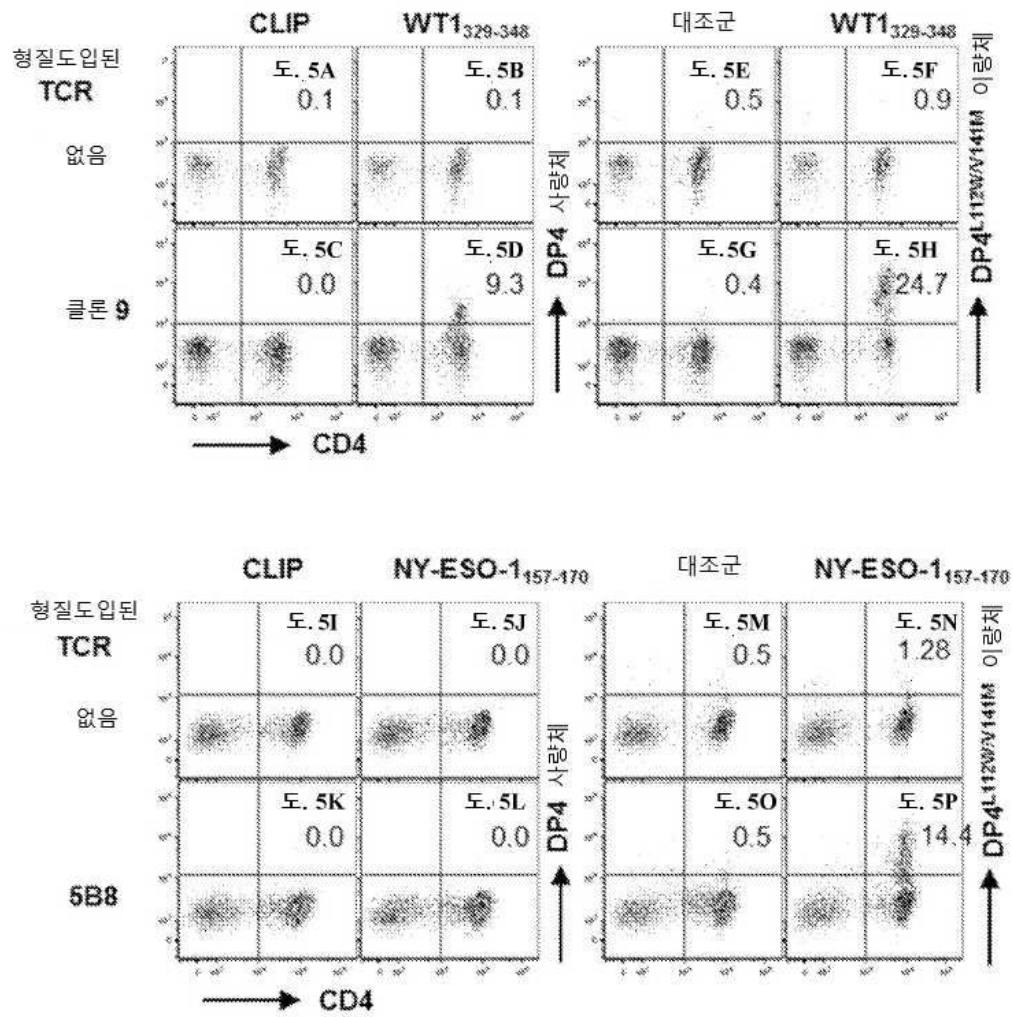
TCR



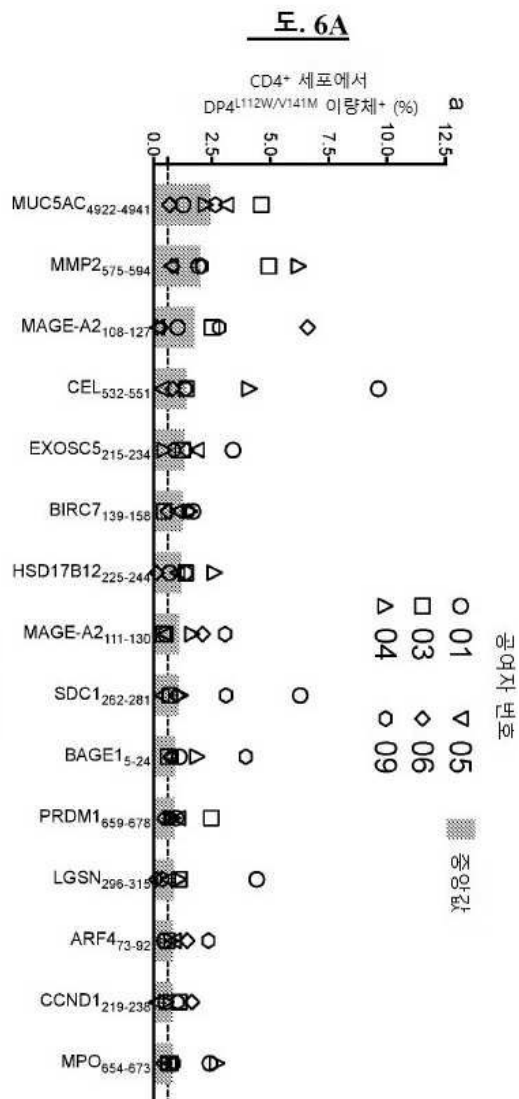
도면4



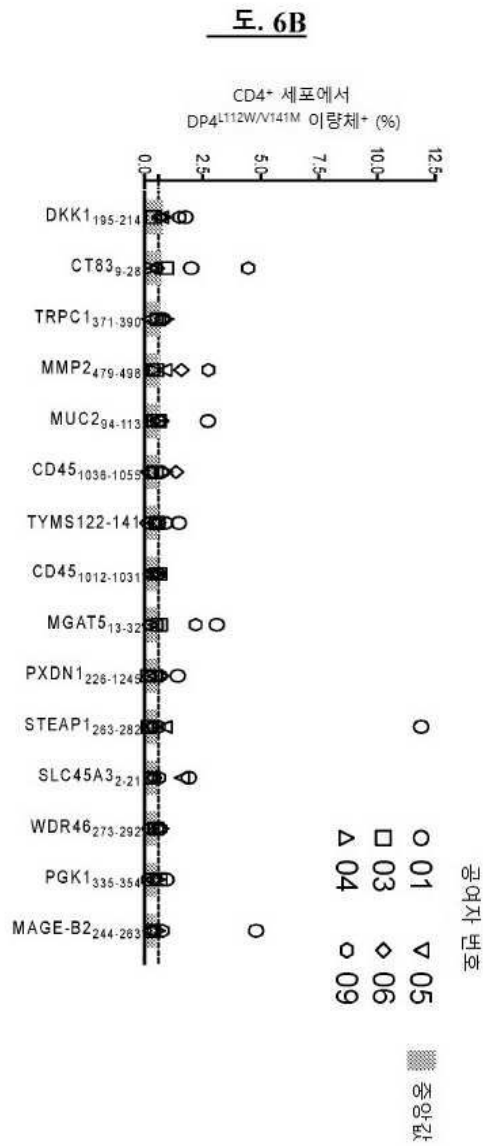
도면5



도면6a

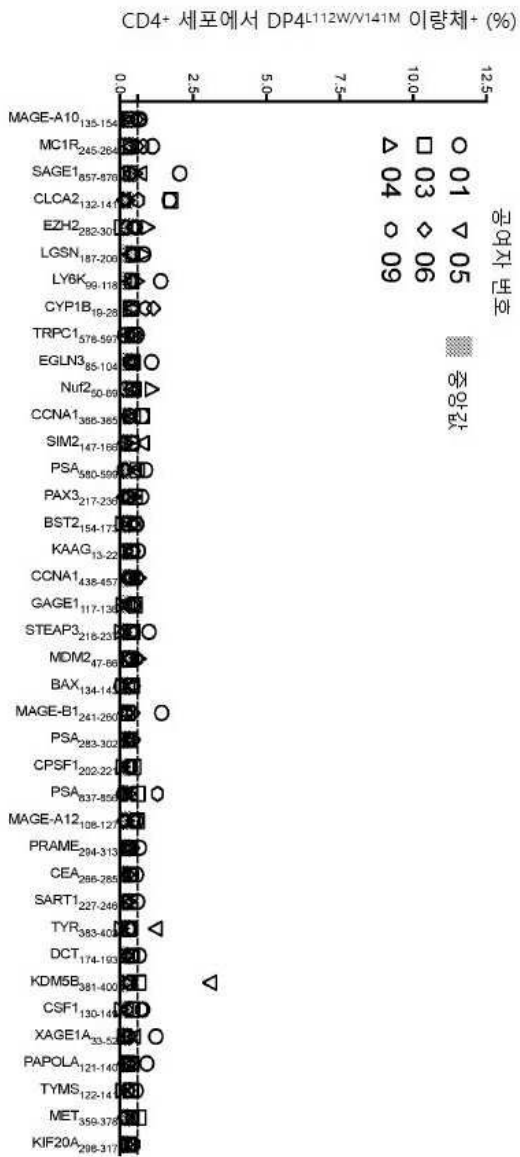


도면6b



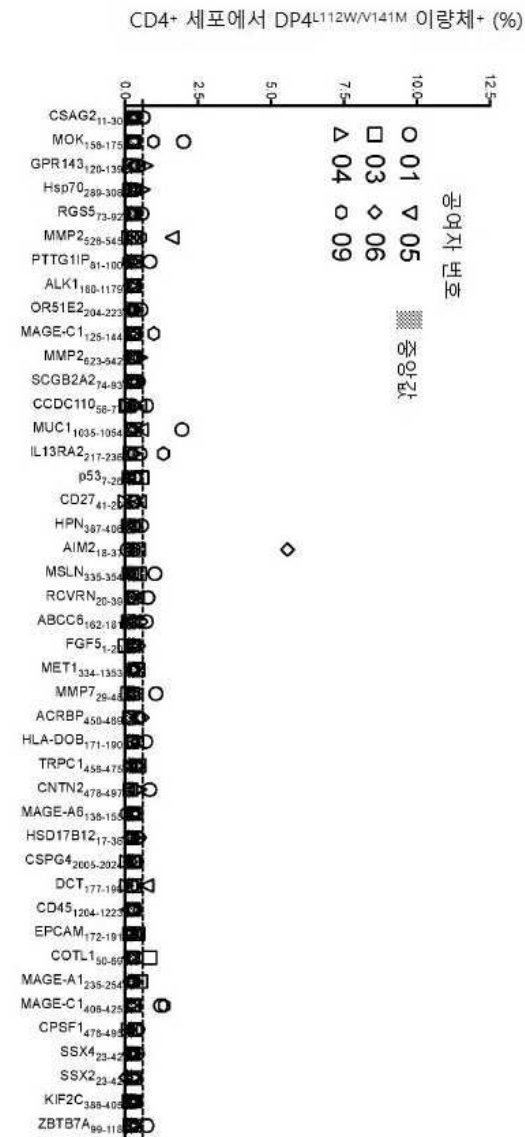
도면6c

도. 6C

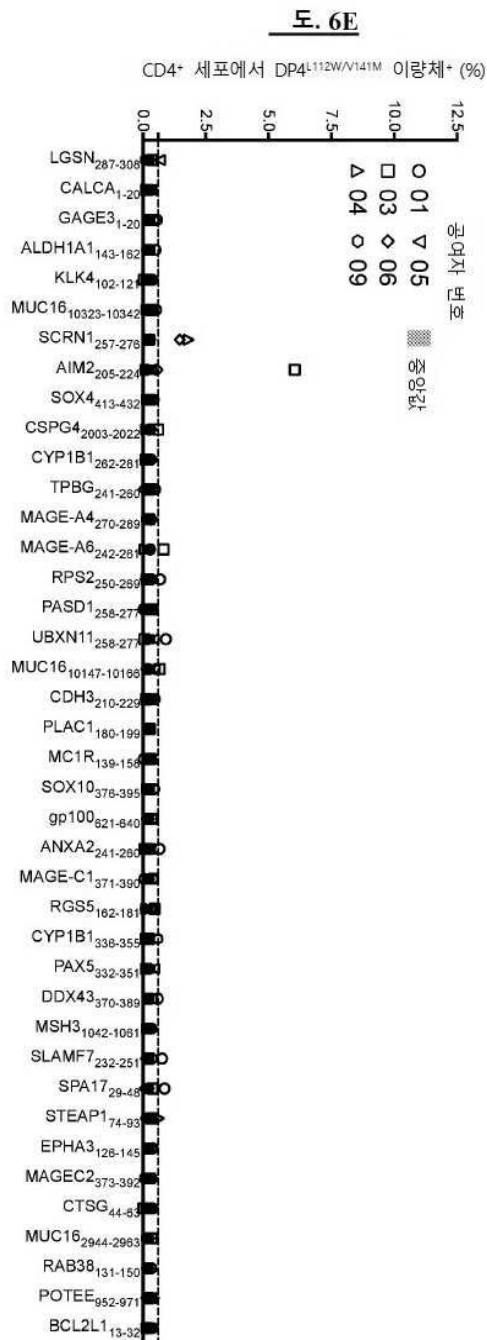


도면6d

도. 6D

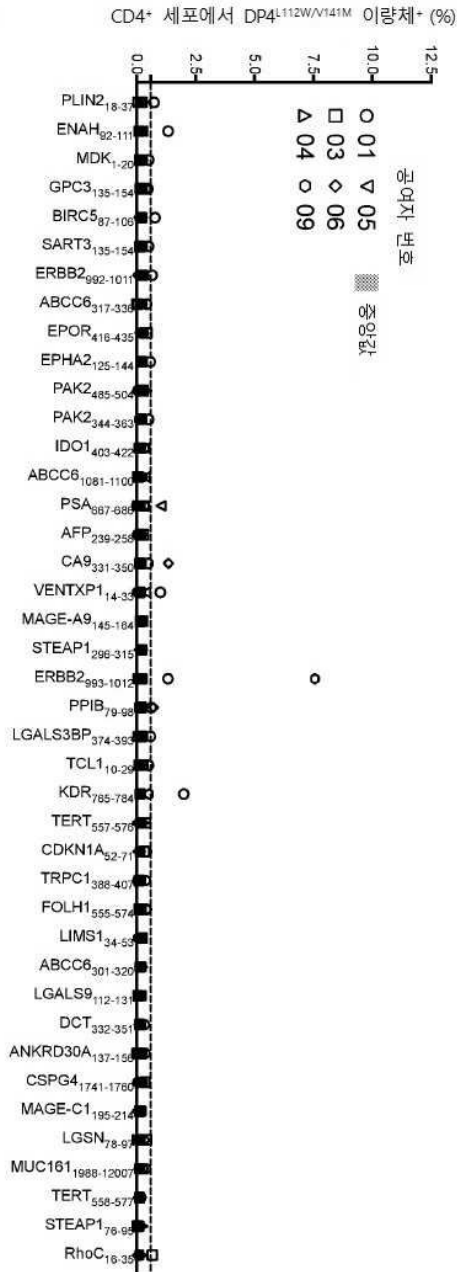


도면6e

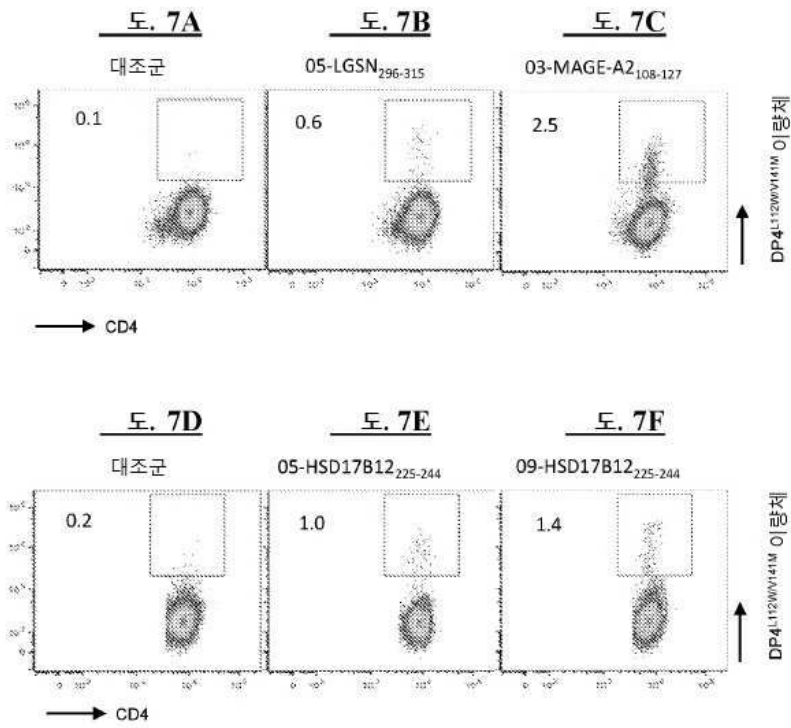


도면6f

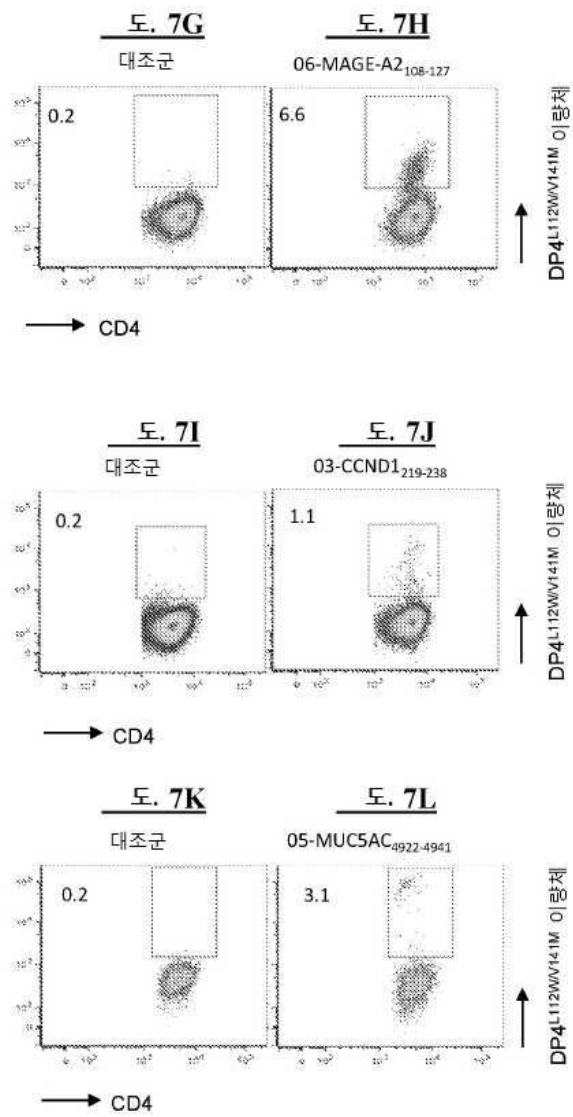
도. 6F



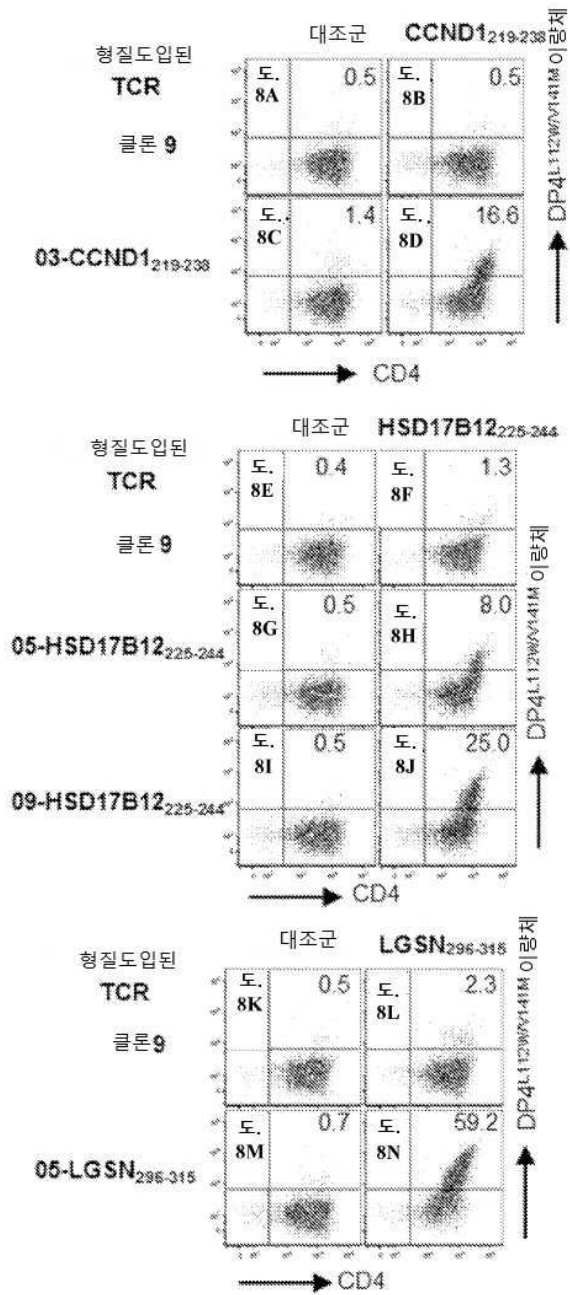
도면7af



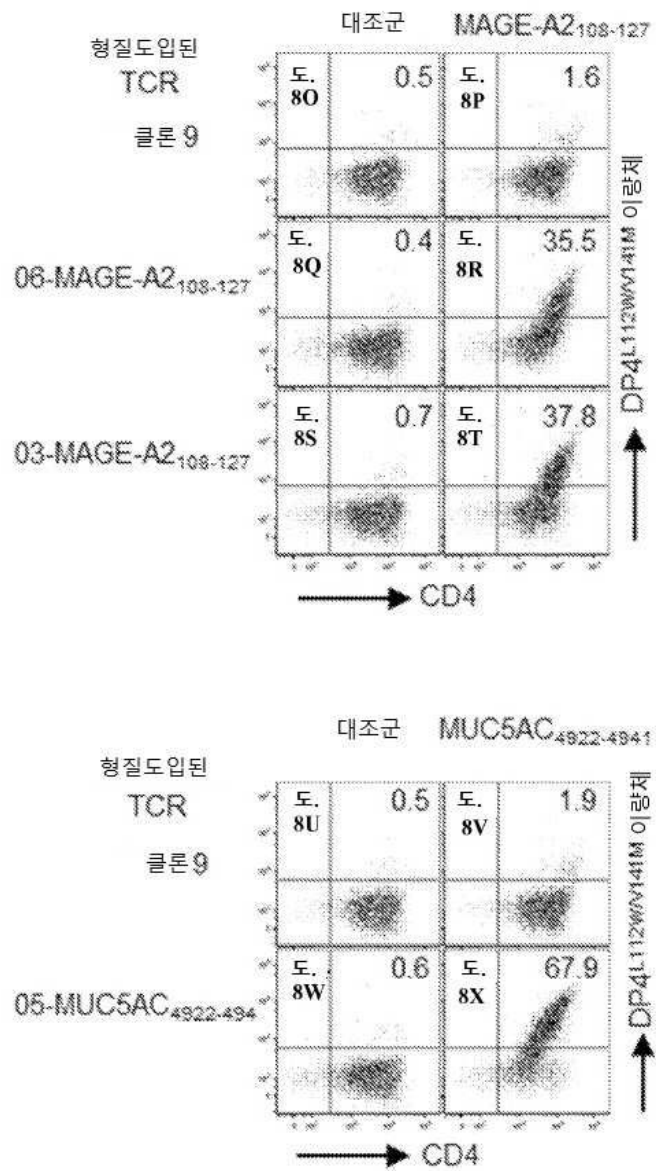
도면7g1



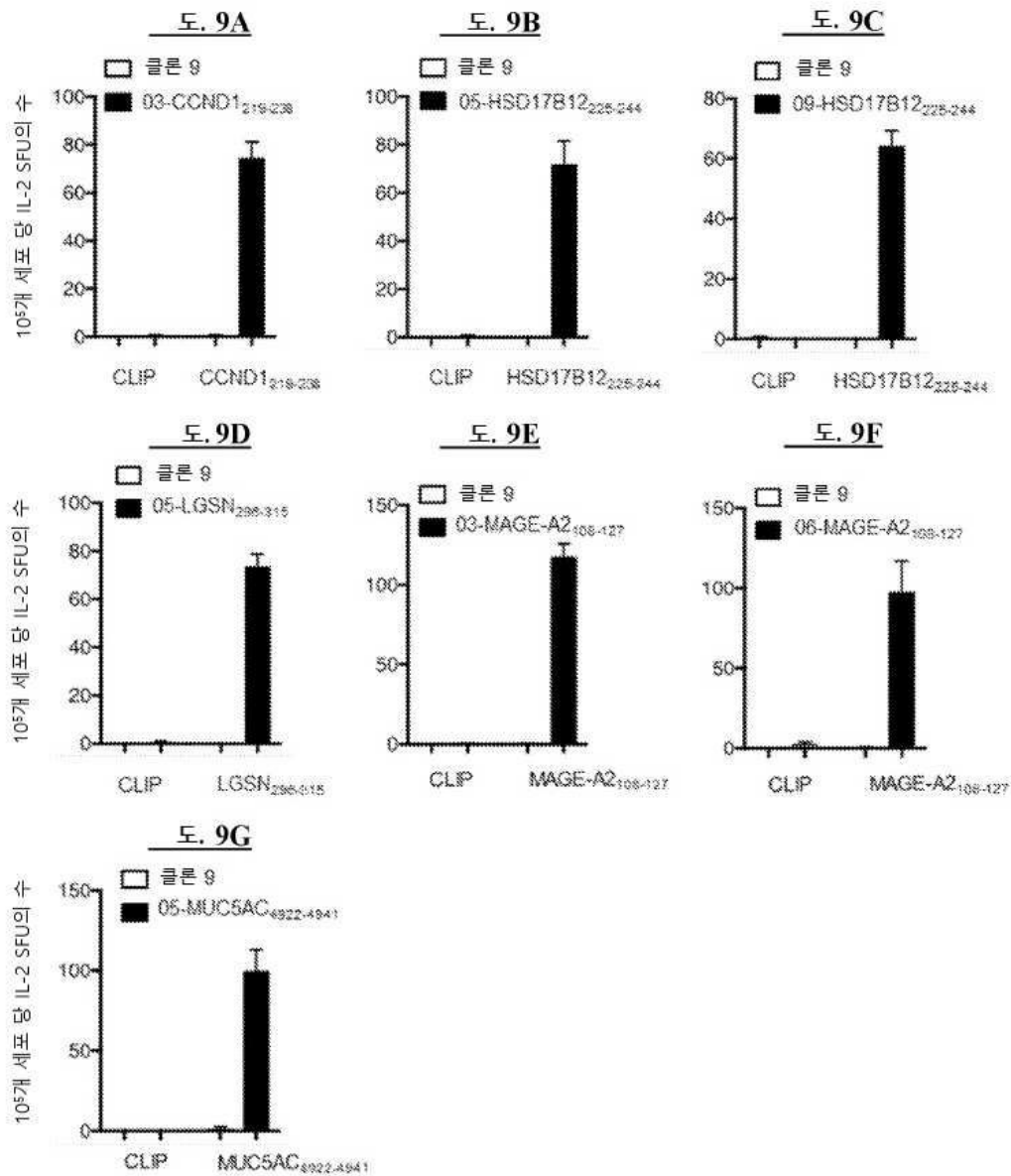
도면 8an



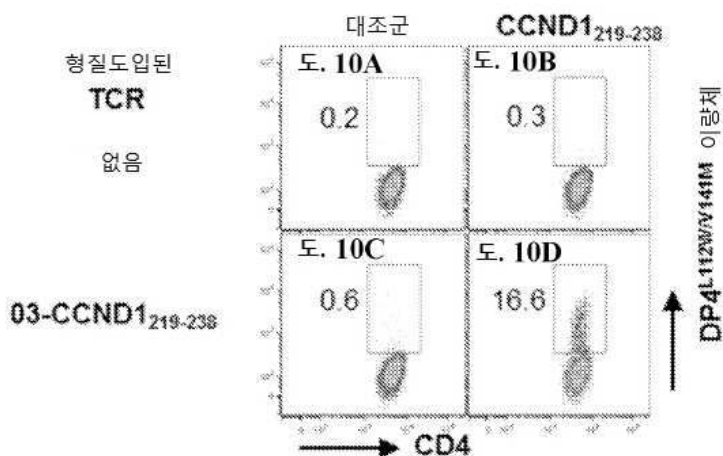
도면 8ox



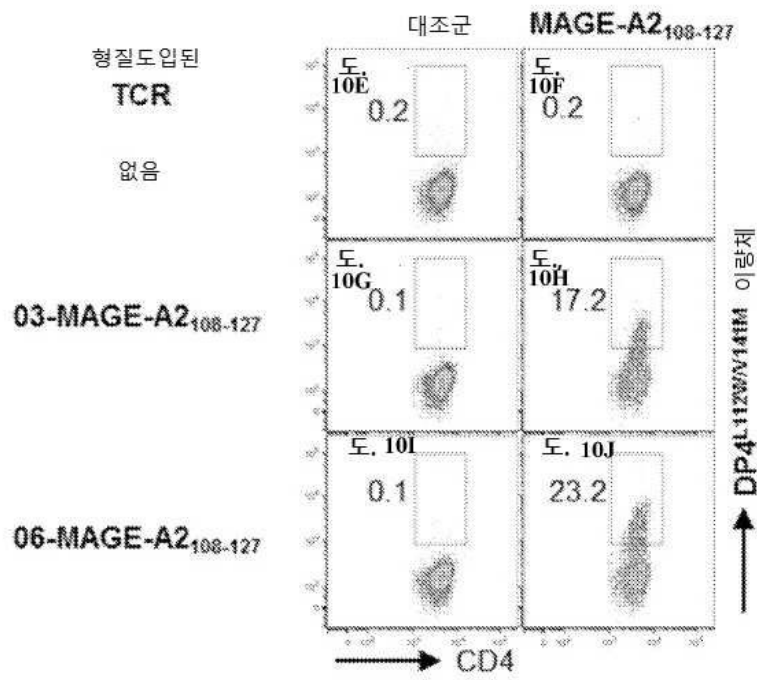
도면9



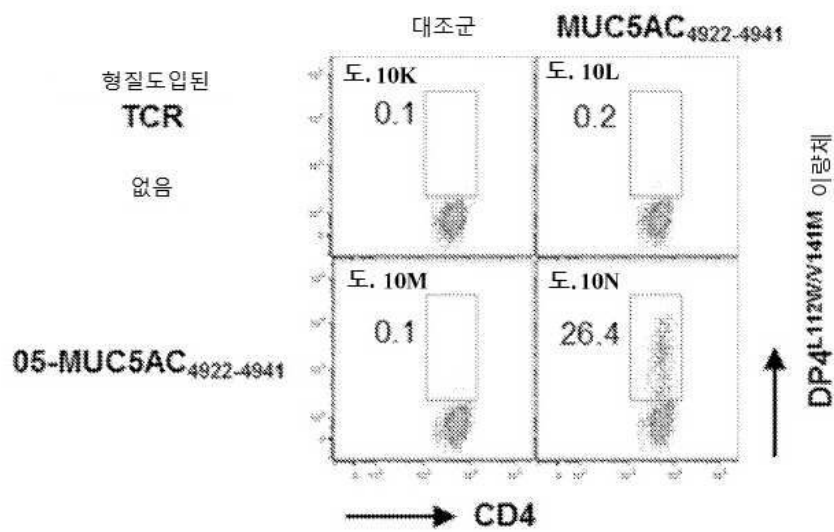
도면10ad



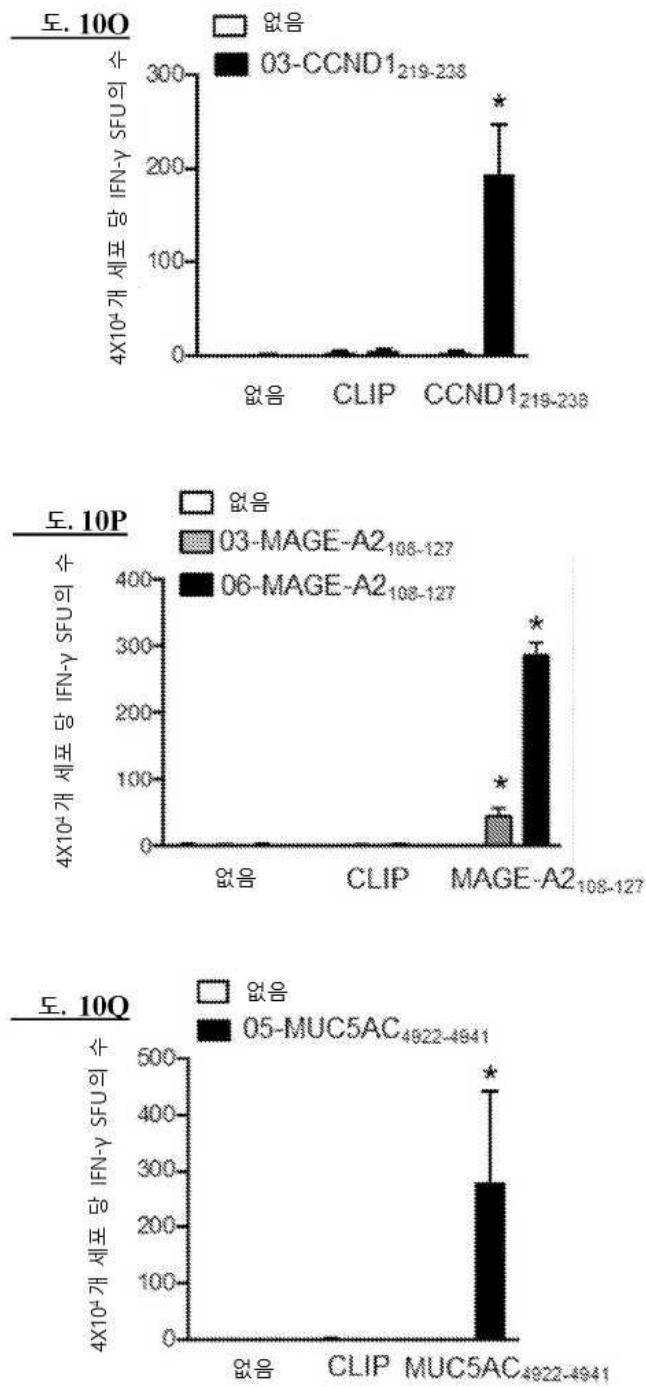
도면10ej



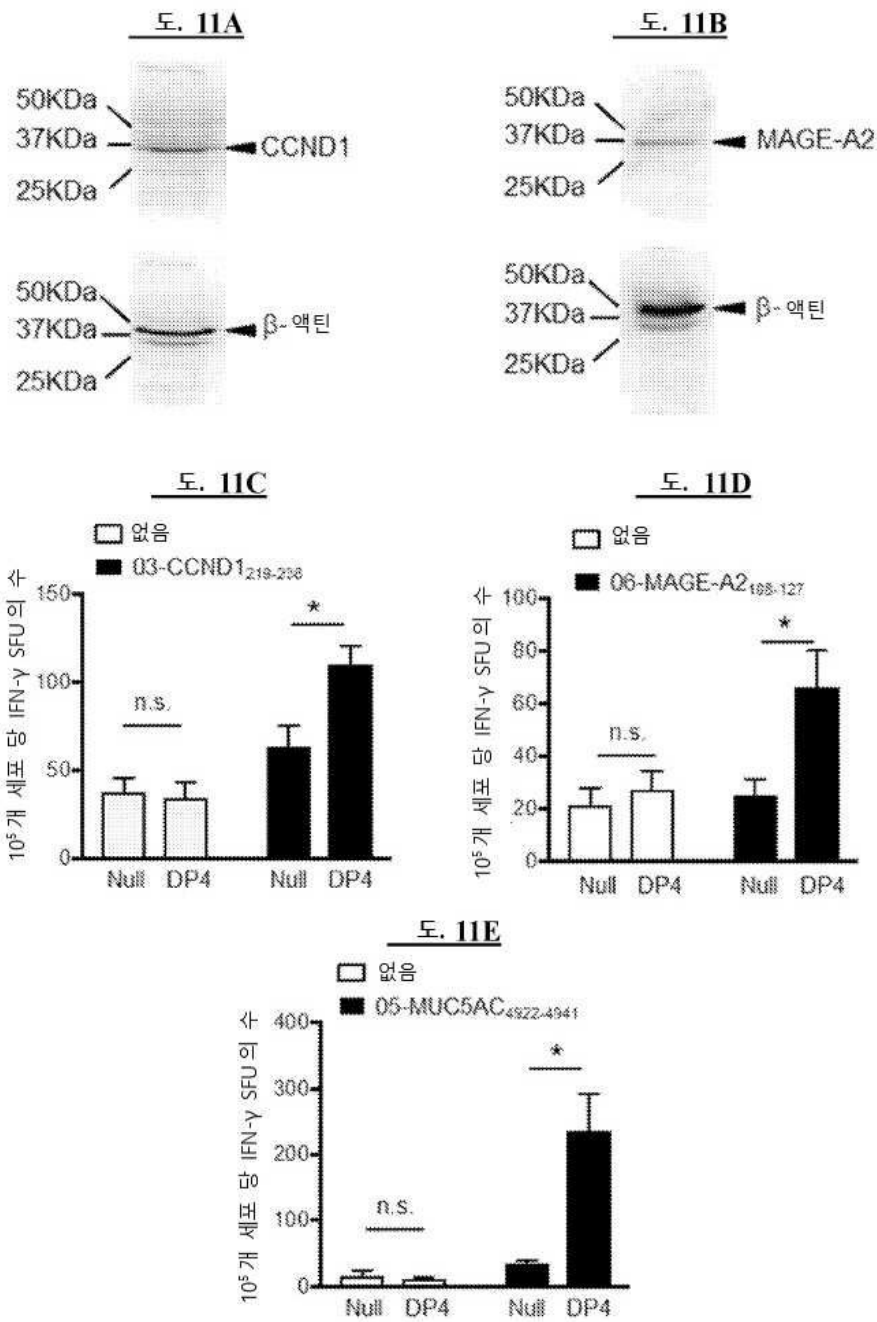
도면10kn



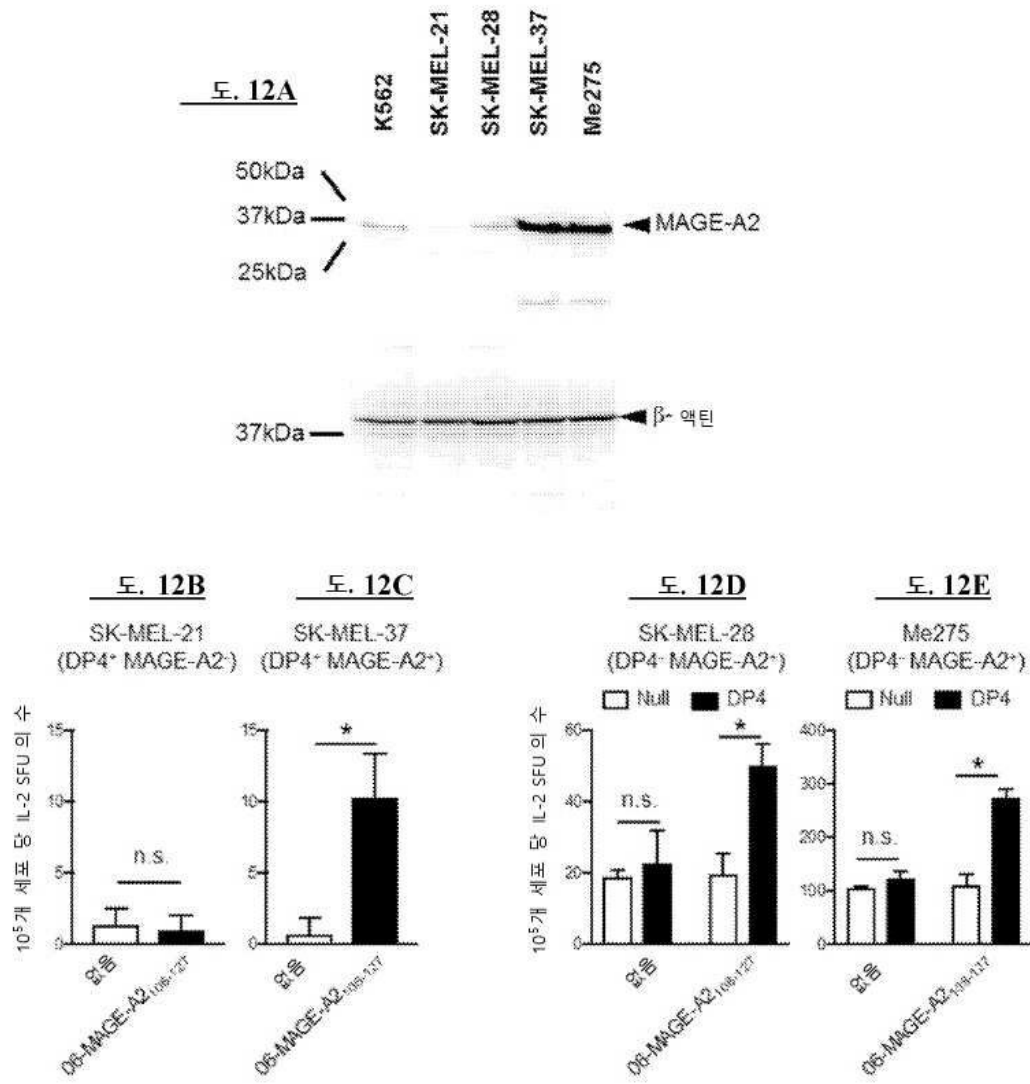
도면10oq



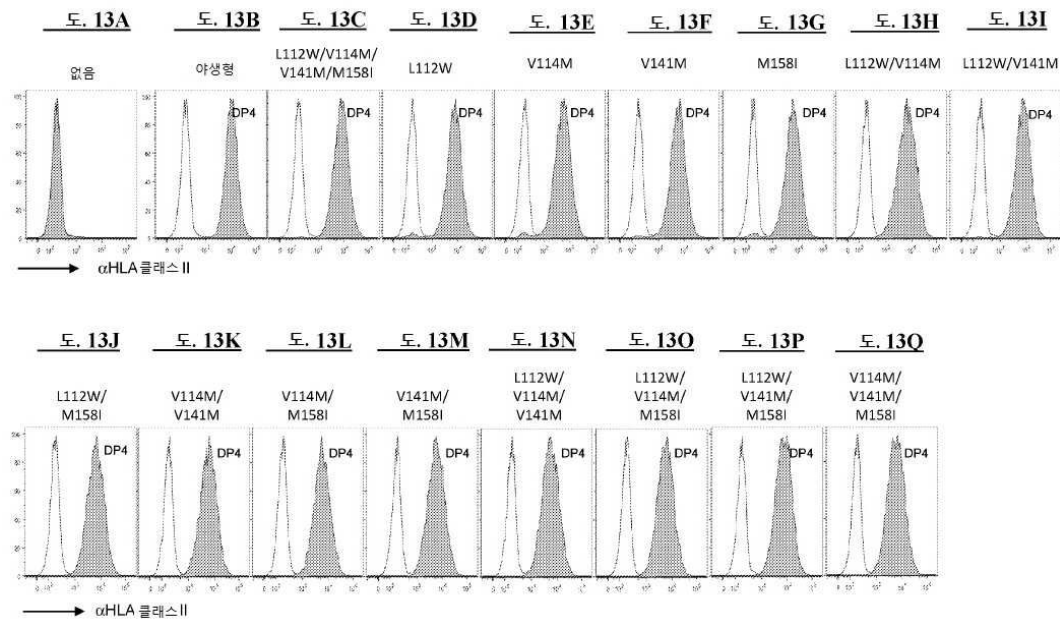
도면11



도면12



도면13

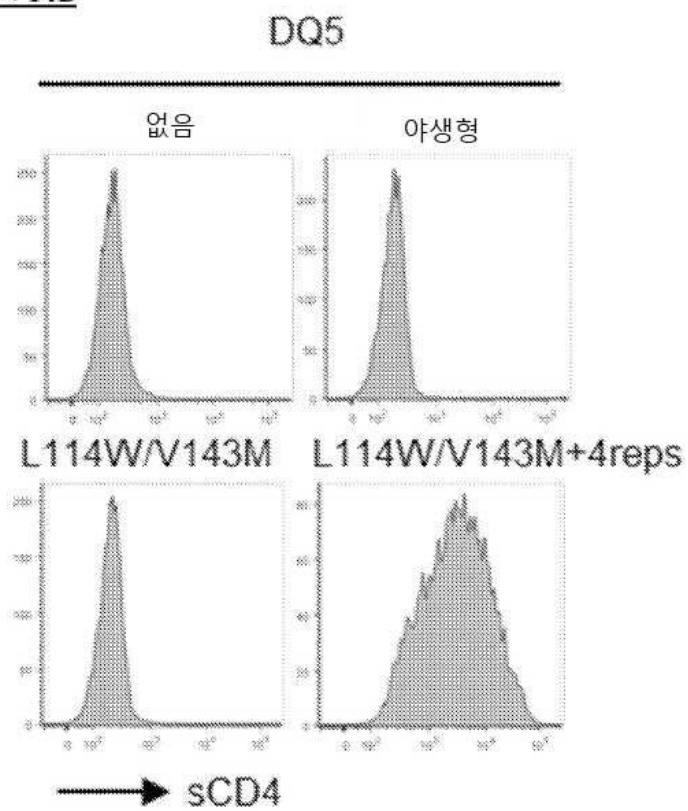


도면14ab

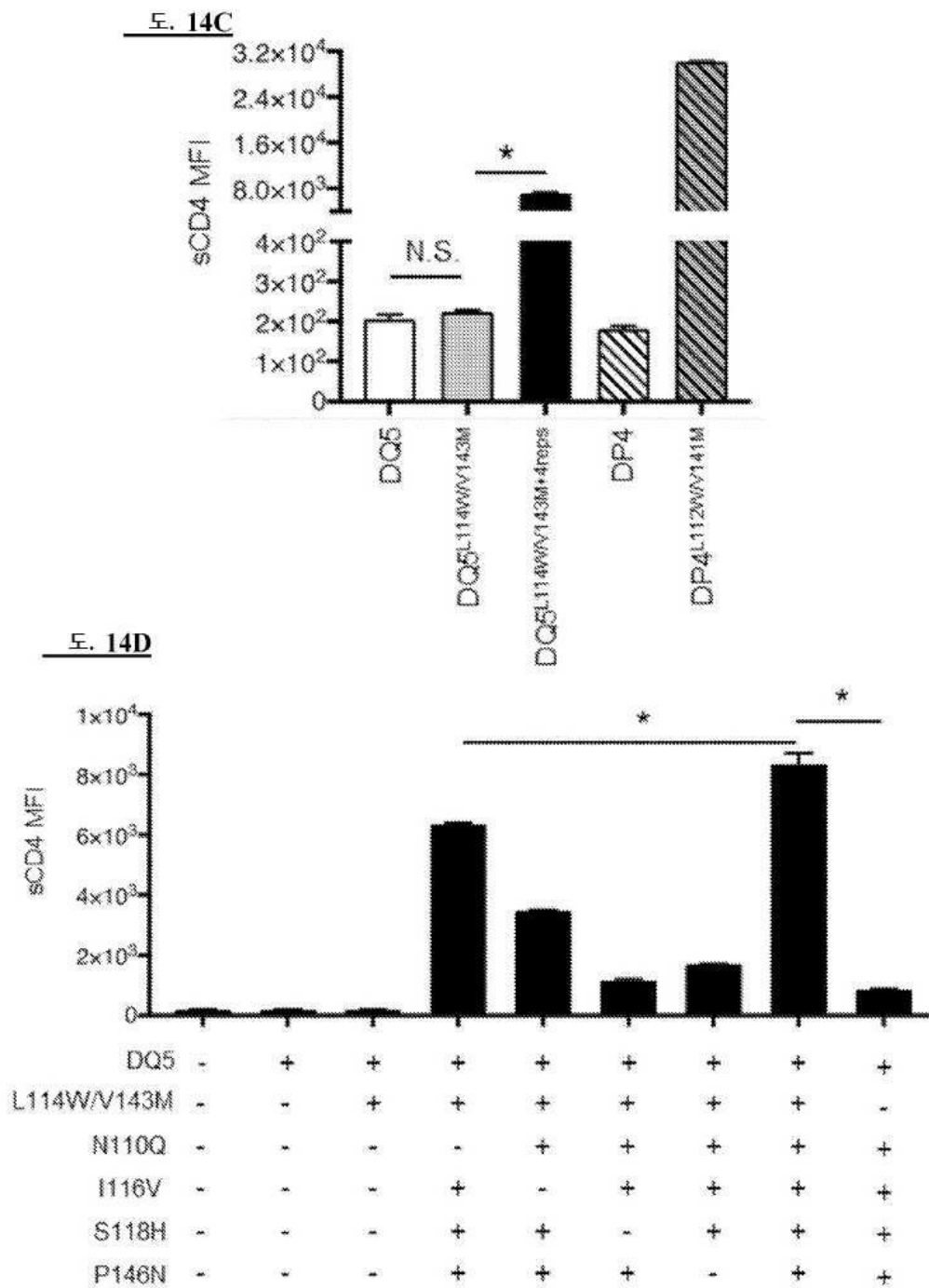
도. 14A

	108	112	114
DPB1*04:01	Q	L	V
	110	114	116
DQB1*05:01	N	L	I
DQB1*05:01 ^{L114W/V143M+4reps}	Q	W	V
	116	141	144
DPB1*04:01	H	V	N
	118	143	146
DQB1*05:01	S	V	P
DQB1*05:01 ^{L114W/V143M+4reps}	H	M	N

도. 14B



도면14cd

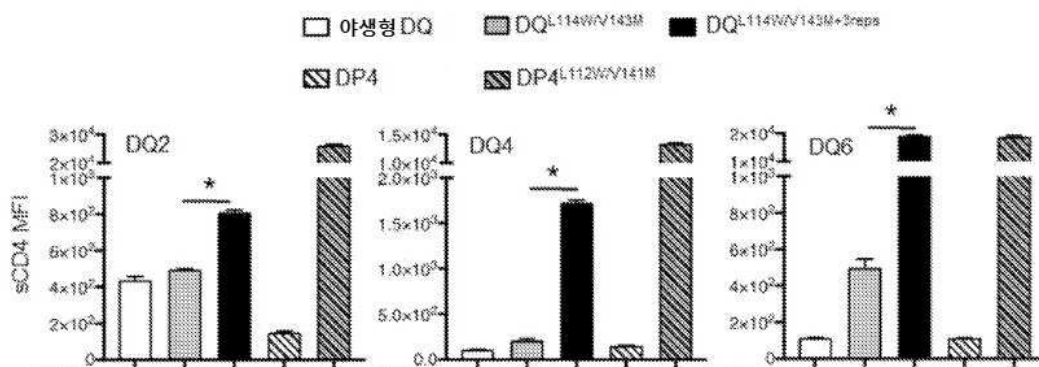


도면14ef

도. 14E

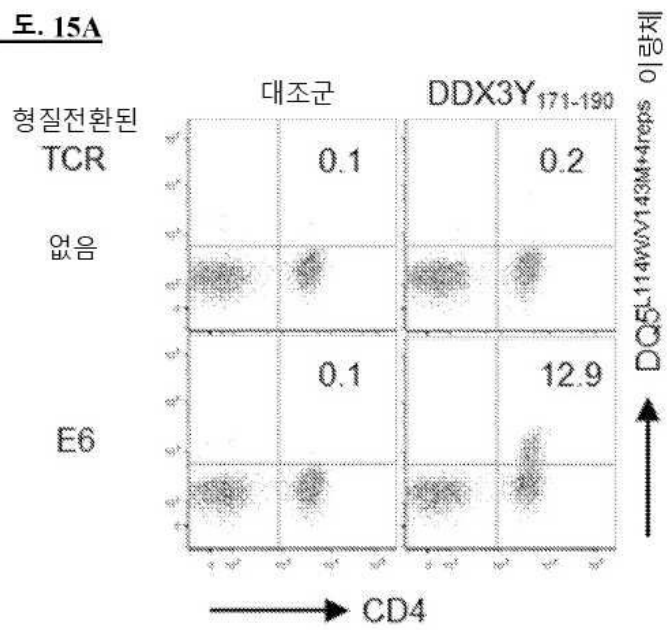
	108	112	114
DPB1*04:01	Q	L	V
	110	114	116
DQB1*05:01	N	L	I
DQB1*02:01	N	L	V
DQB1*04:02	N	L	V
DQB1*06:01	N	L	V
DQB1 ^{L114W/V143M+3reps}	Q	W	V
	116	141	144
DPB1*04:01	H	V	N
	118	143	146
DQB1*05:01	S	V	P
DQB1*02:01	S	V	P
DQB1*04:02	S	V	P
DQB1*06:01	S	V	P
DQB1 ^{L114W/V143M+3reps}	H	M	N

도. 14F

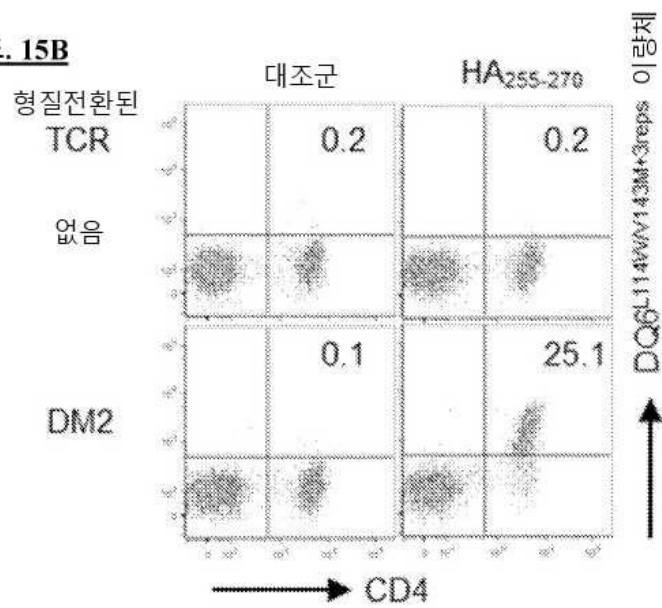


도면 15ab

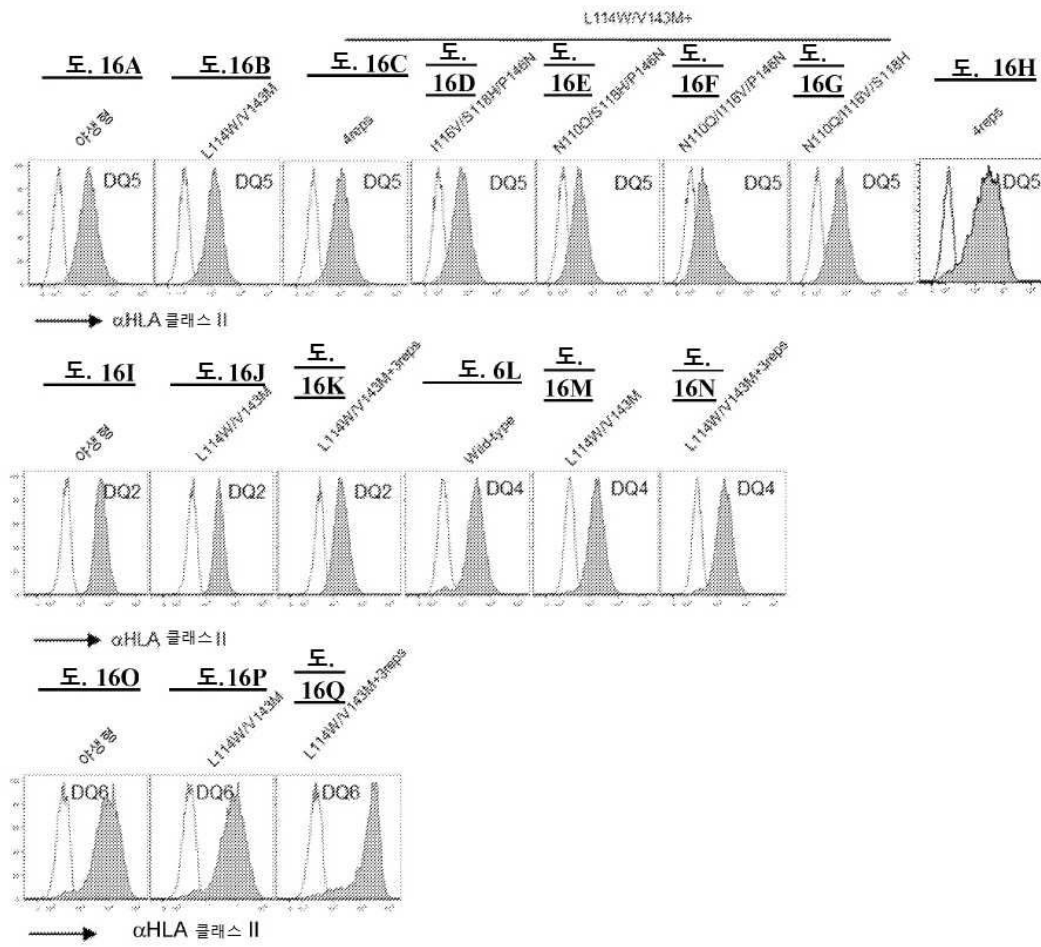
도. 15A



도. 15B



도면16

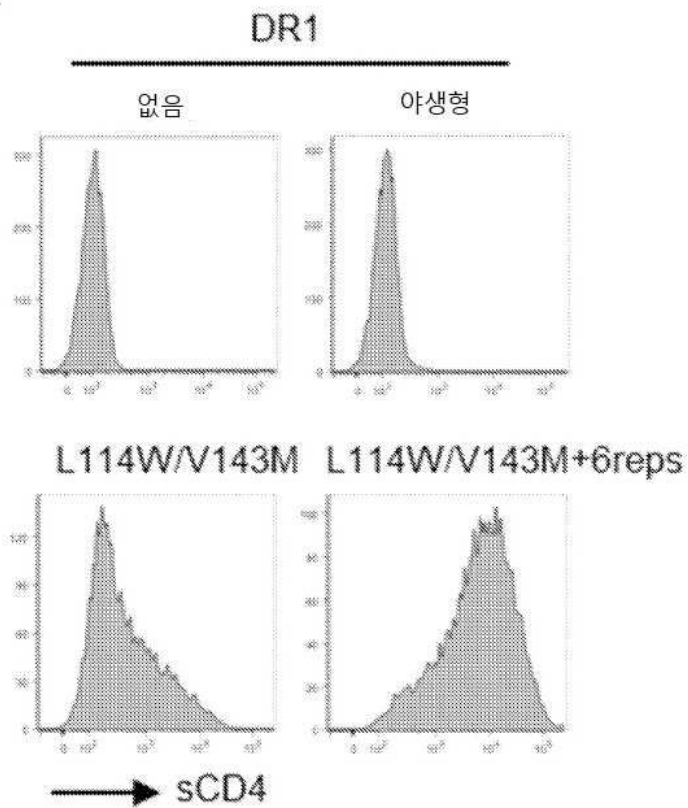


도면17ab

도. 17A

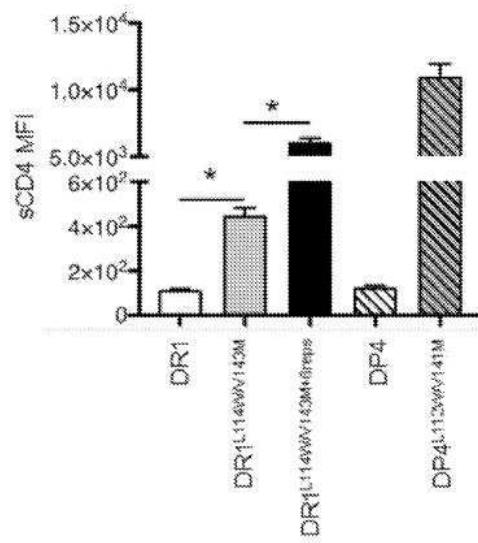
	112	116	137	141
DPB1*04:01	L	H	T	V
	114	118	139	143
DRB1*01:01	L	S	K	V
DRB1*01:01 ^{L114W/V143M+6reps}	W	H	I	M
	144	155	161	162
DPB1*04:01	N	I	M	T
	146	157	163	164
DRB1*01:01	G	T	T	V
DRB1*01:01 ^{L114W/V143M+6reps}	N	L	M	I

도. 17B

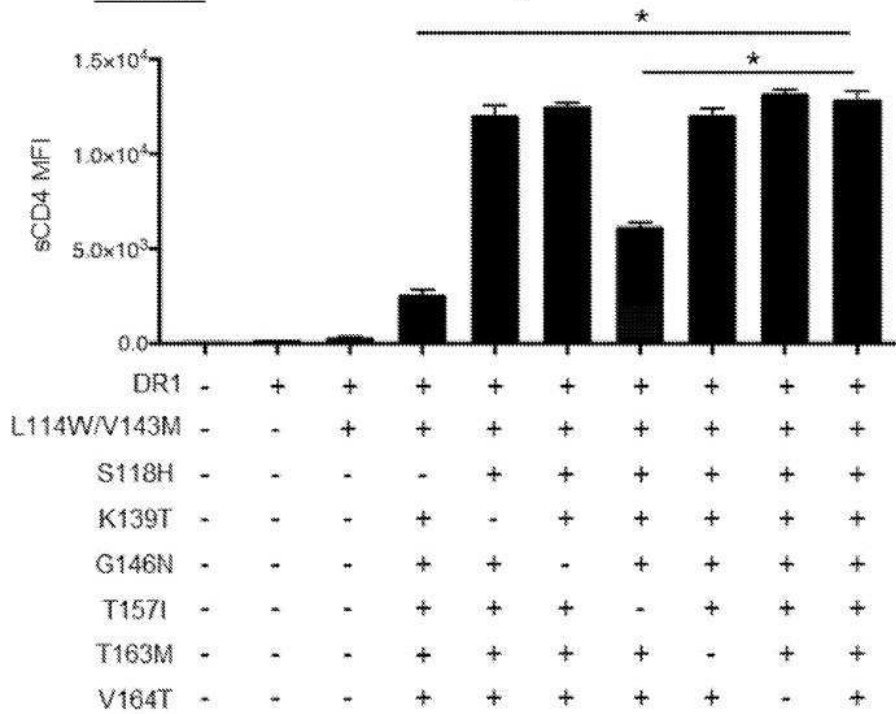


도면17cd

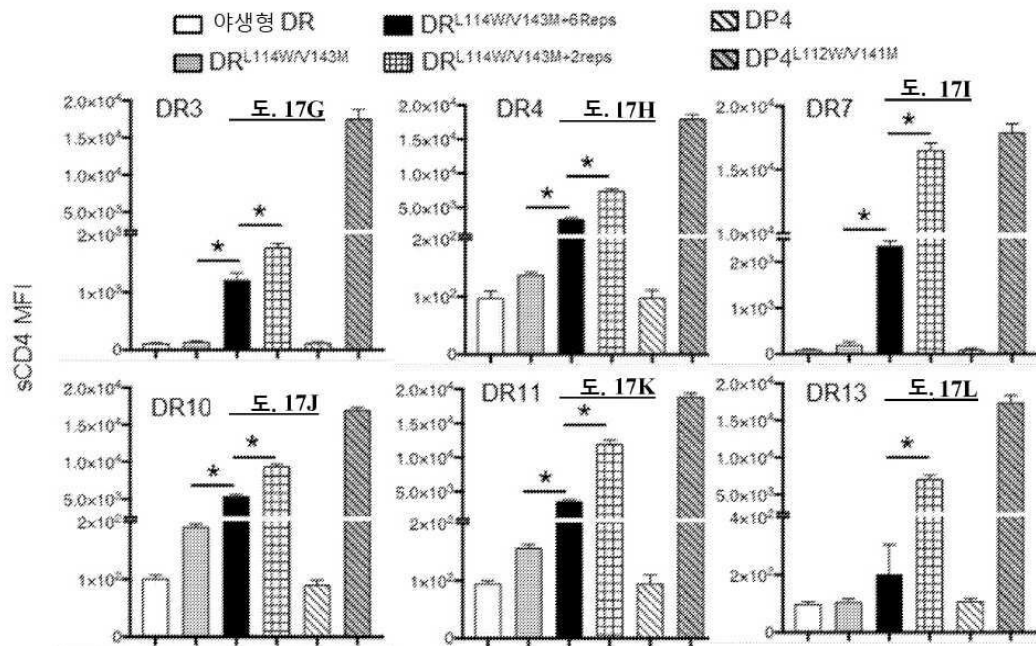
도. 17C



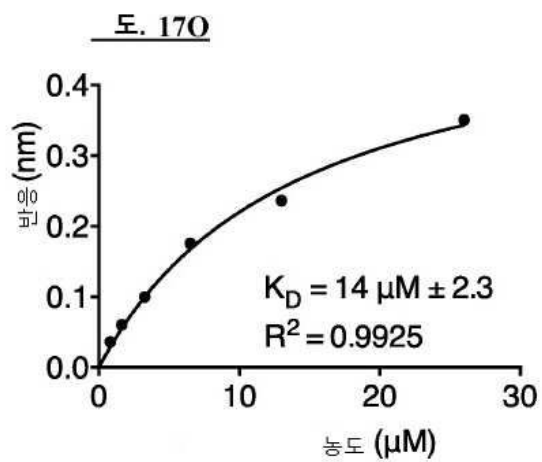
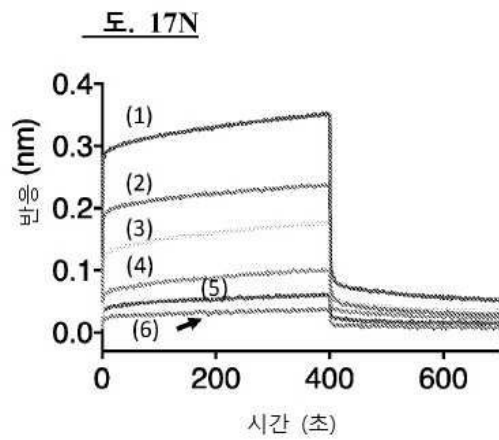
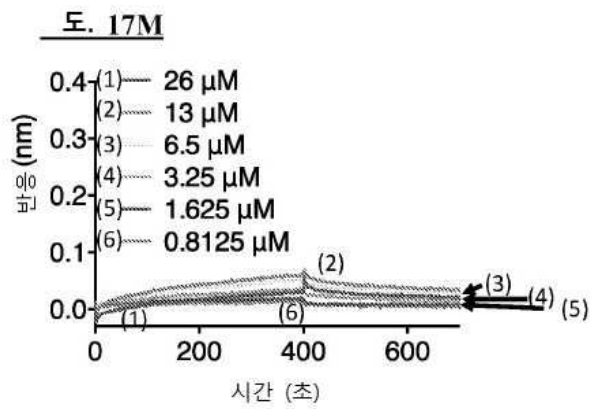
도. 17D



도면17g1

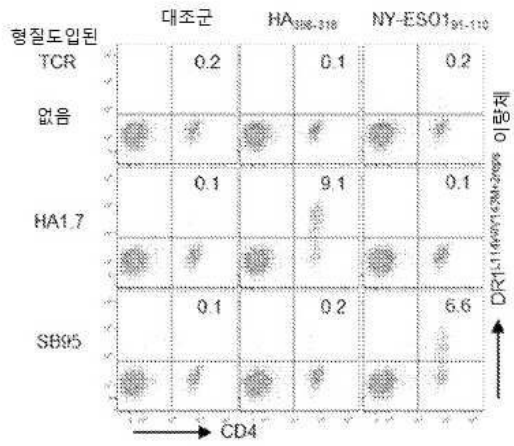


도면17mo

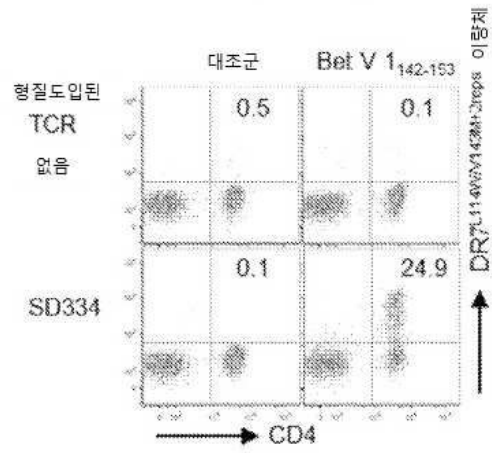


도면18

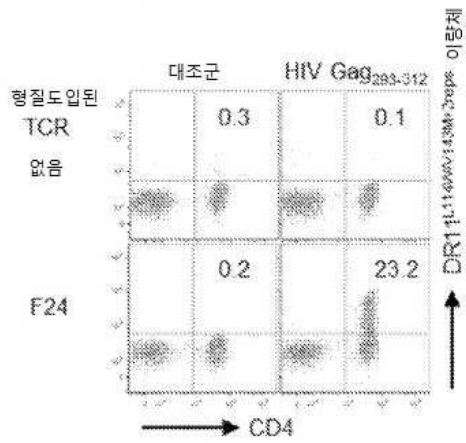
도. 18A



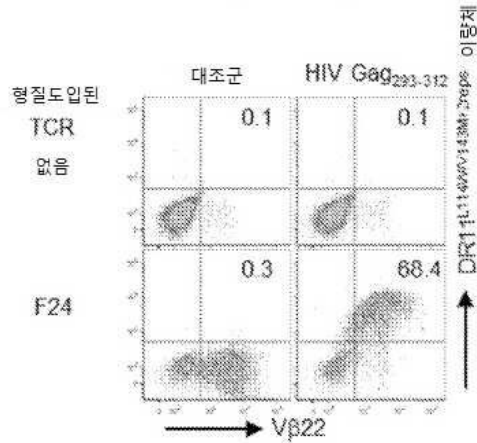
도. 18B



도. 18C

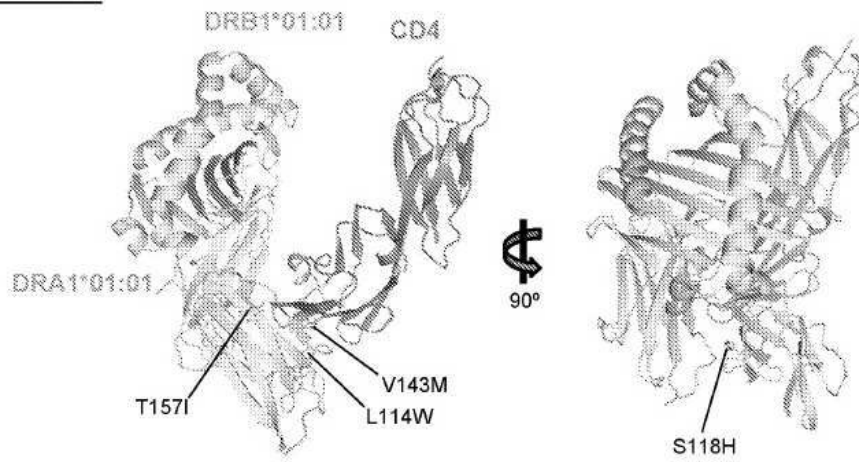


도. 18D

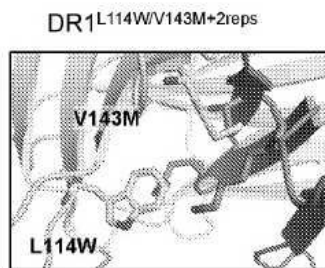


도면19

도. 19A



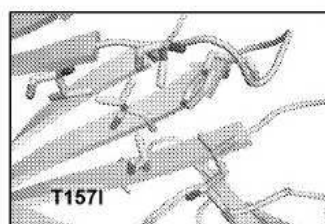
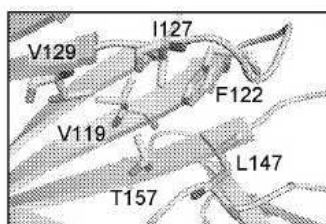
도. 19B



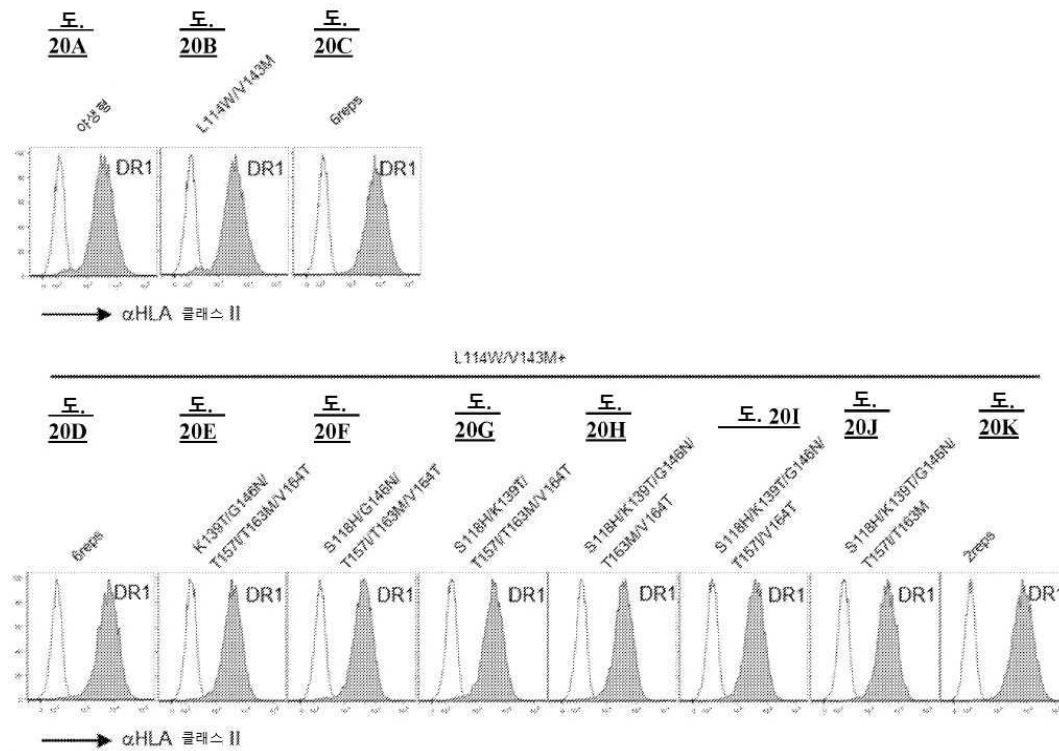
도. 19C



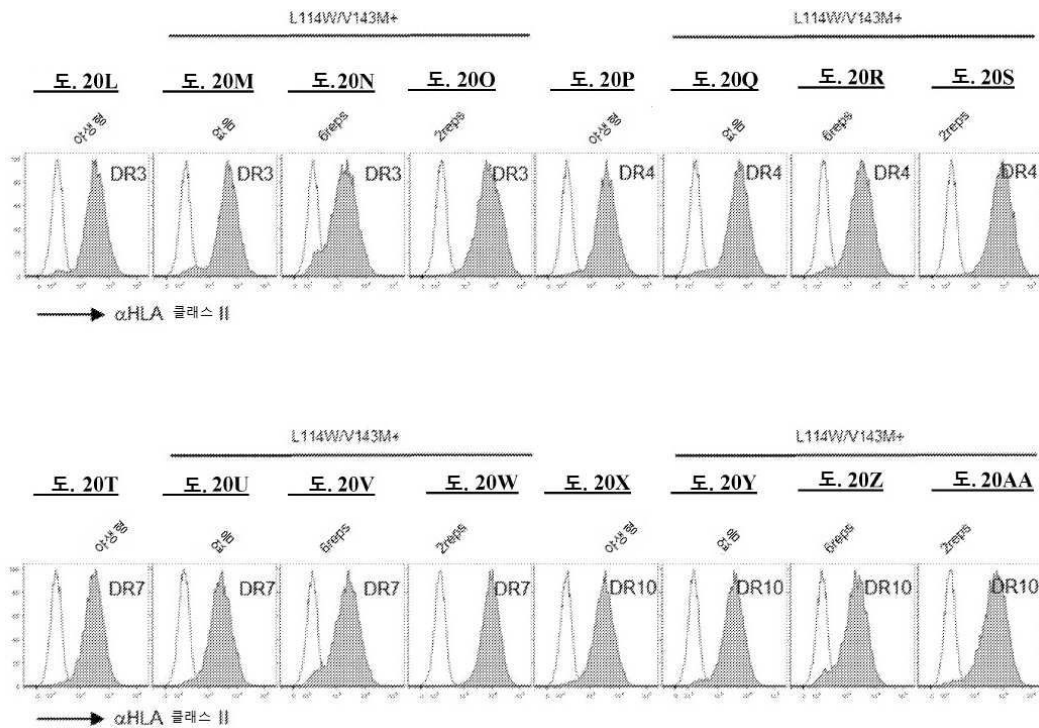
도. 19D



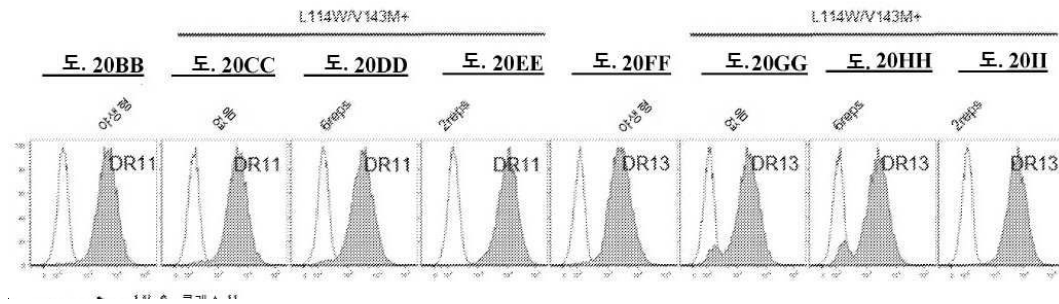
도면20ak



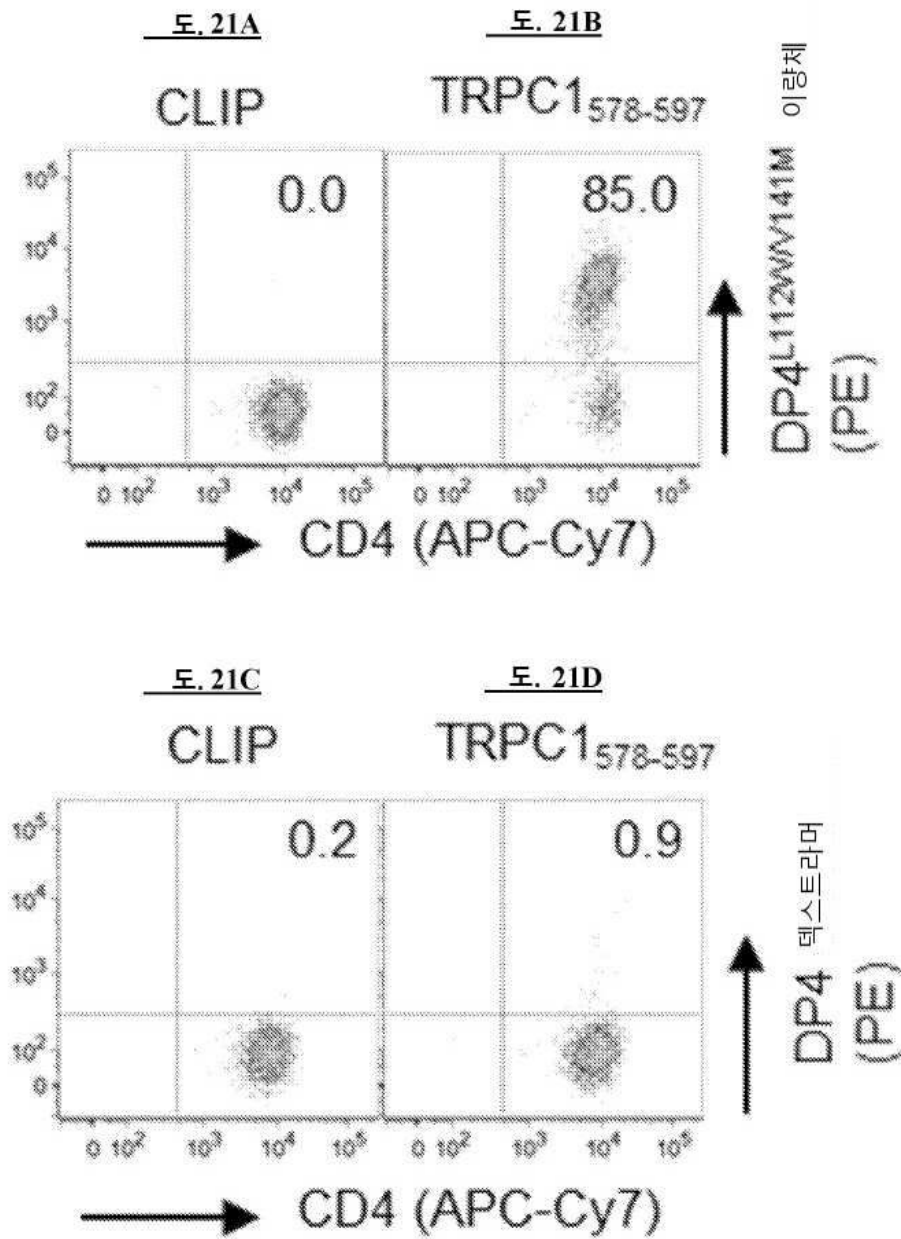
도면20la



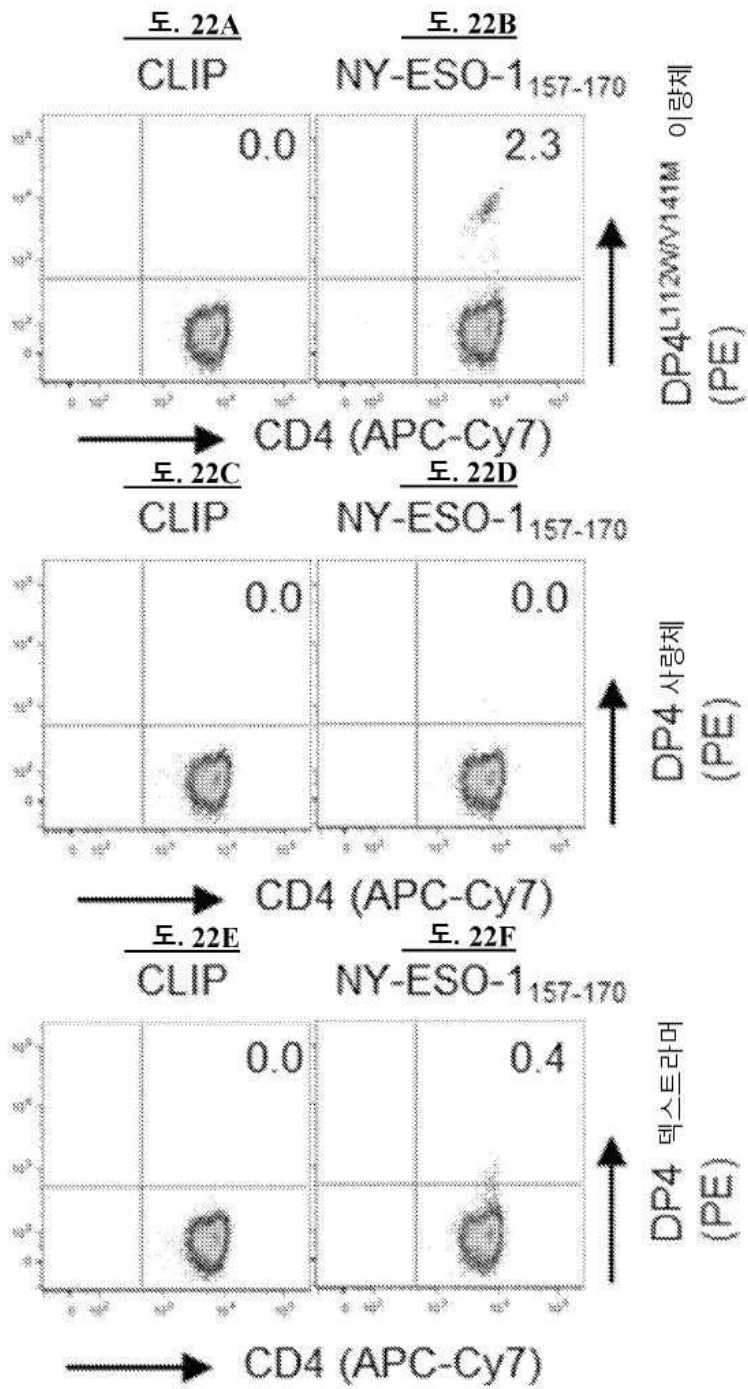
도면20bi



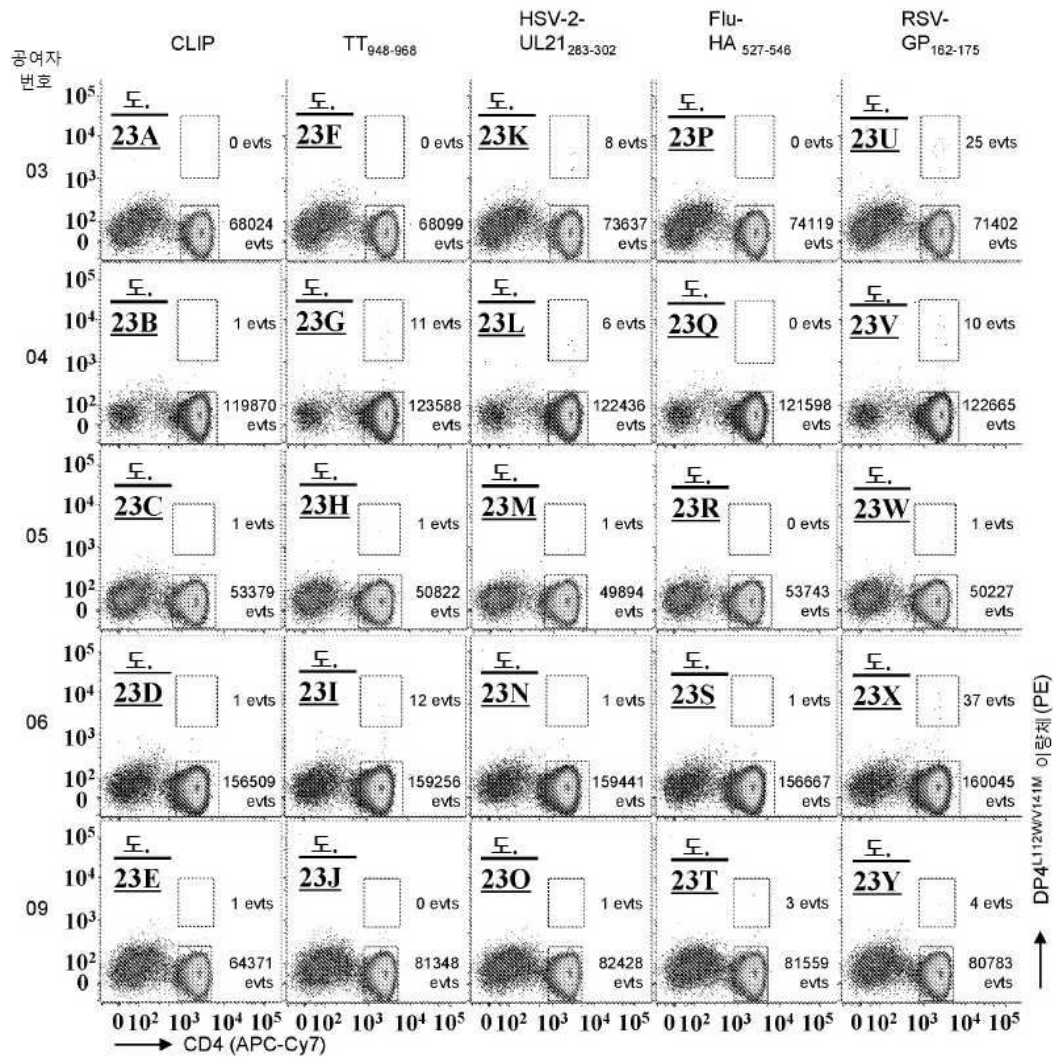
도면21ad



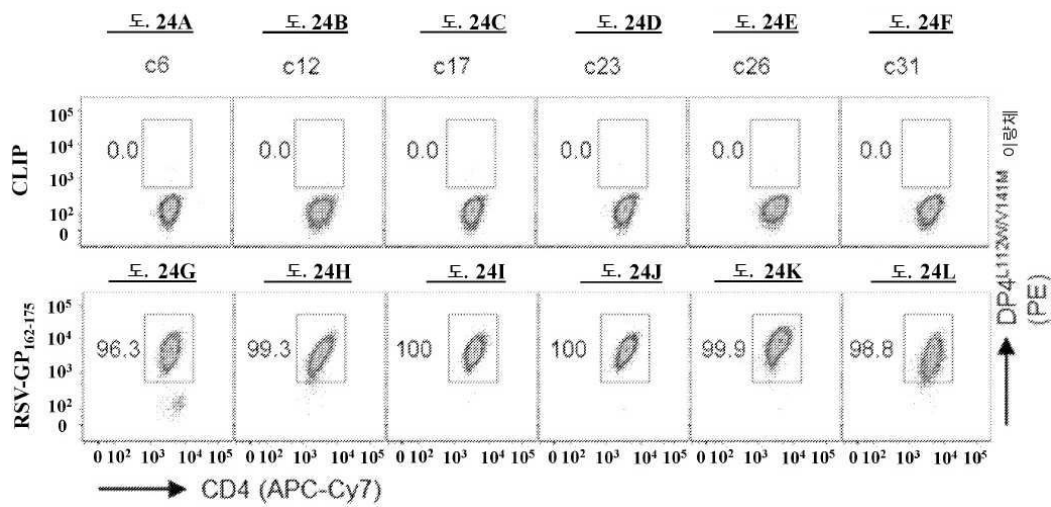
도면22



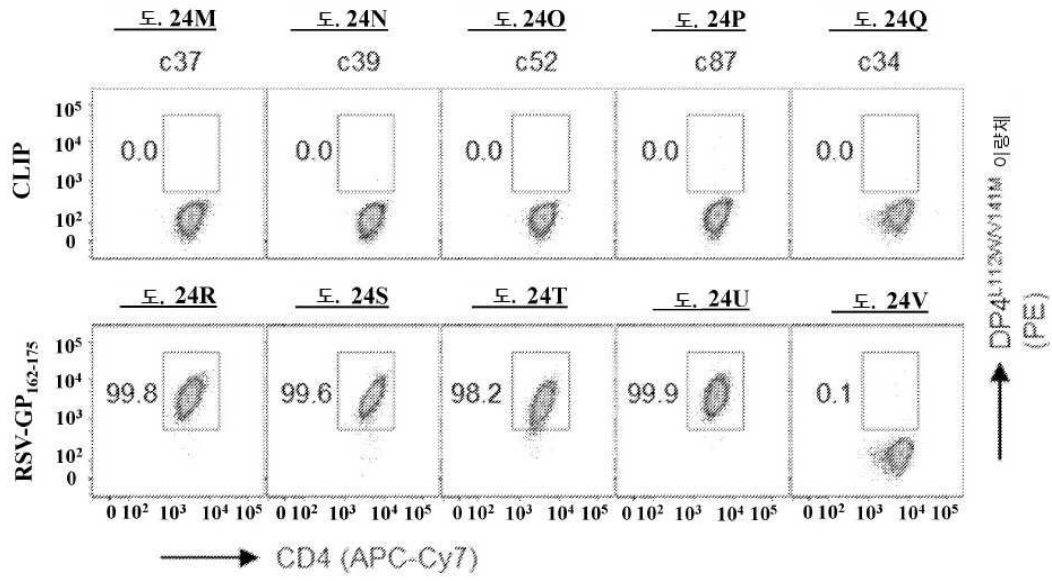
도면23



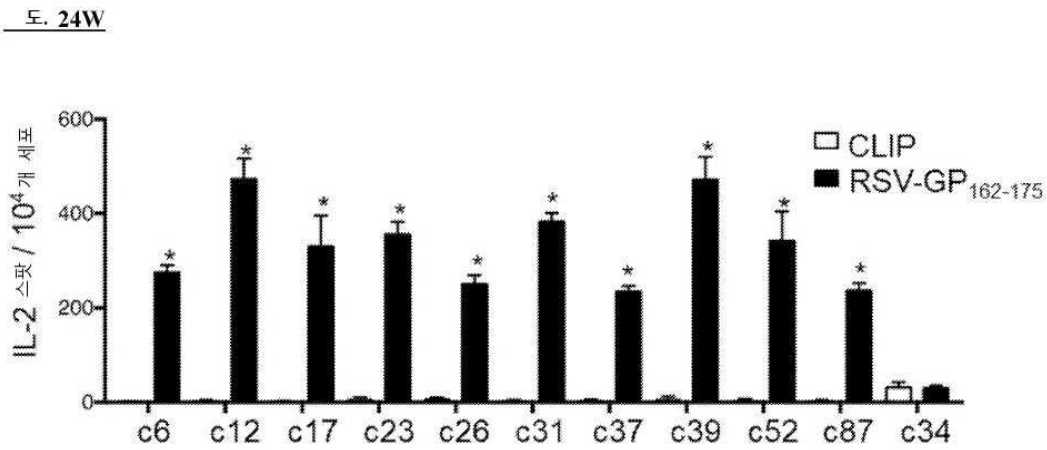
도면24a1



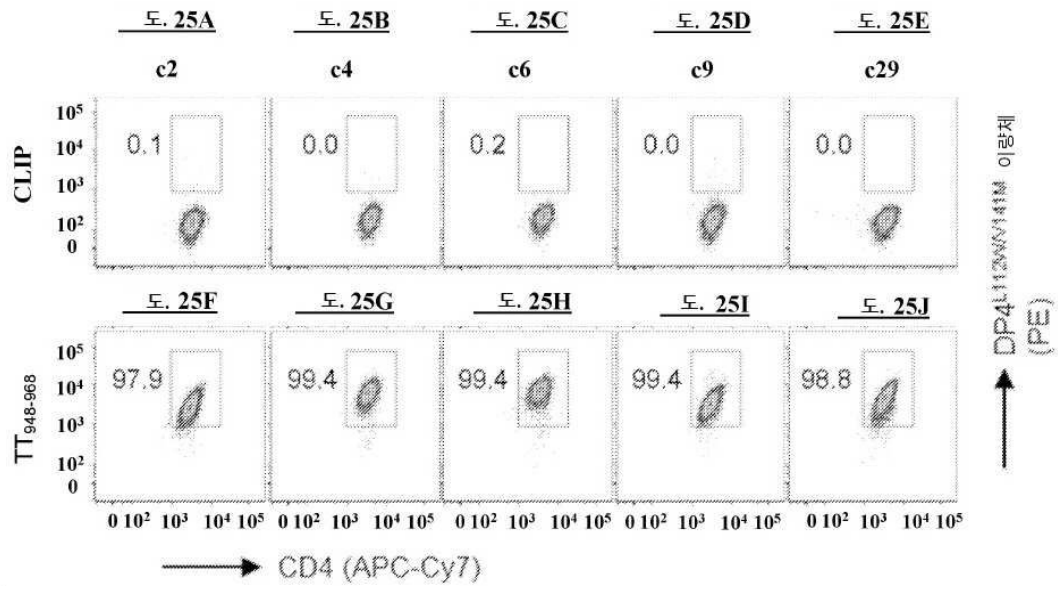
도면24mv



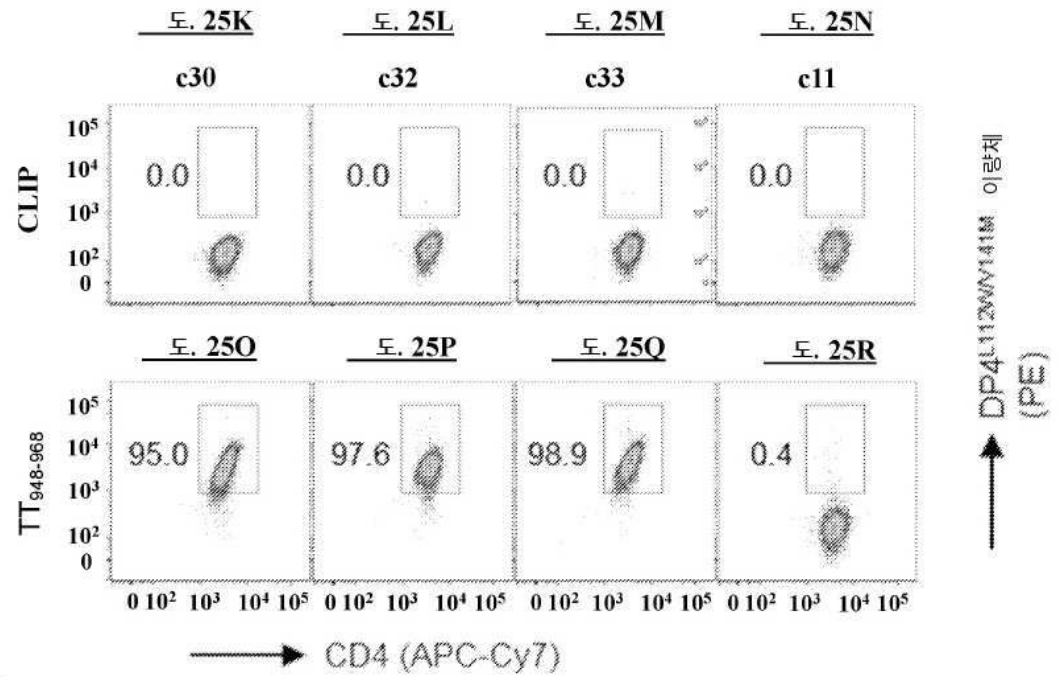
도면24w



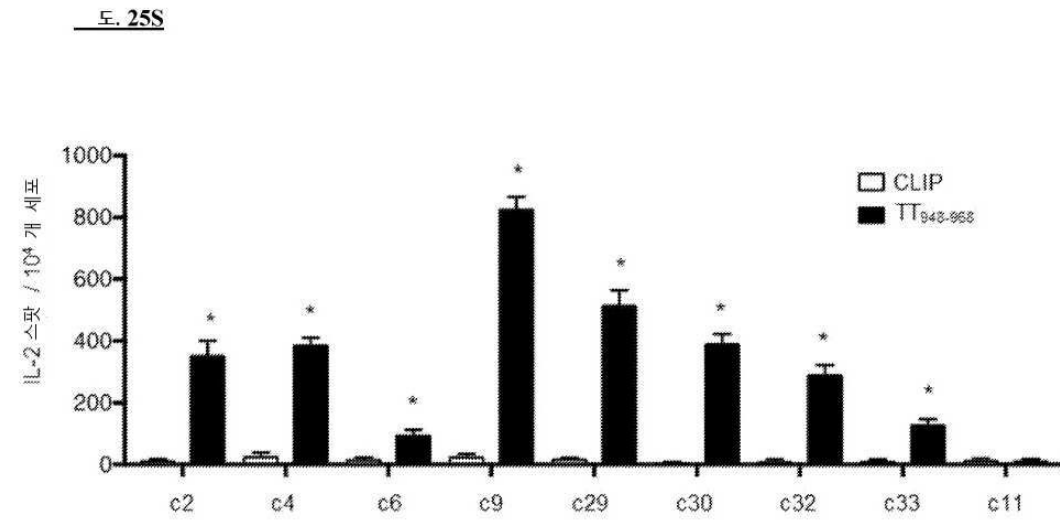
도면25aj



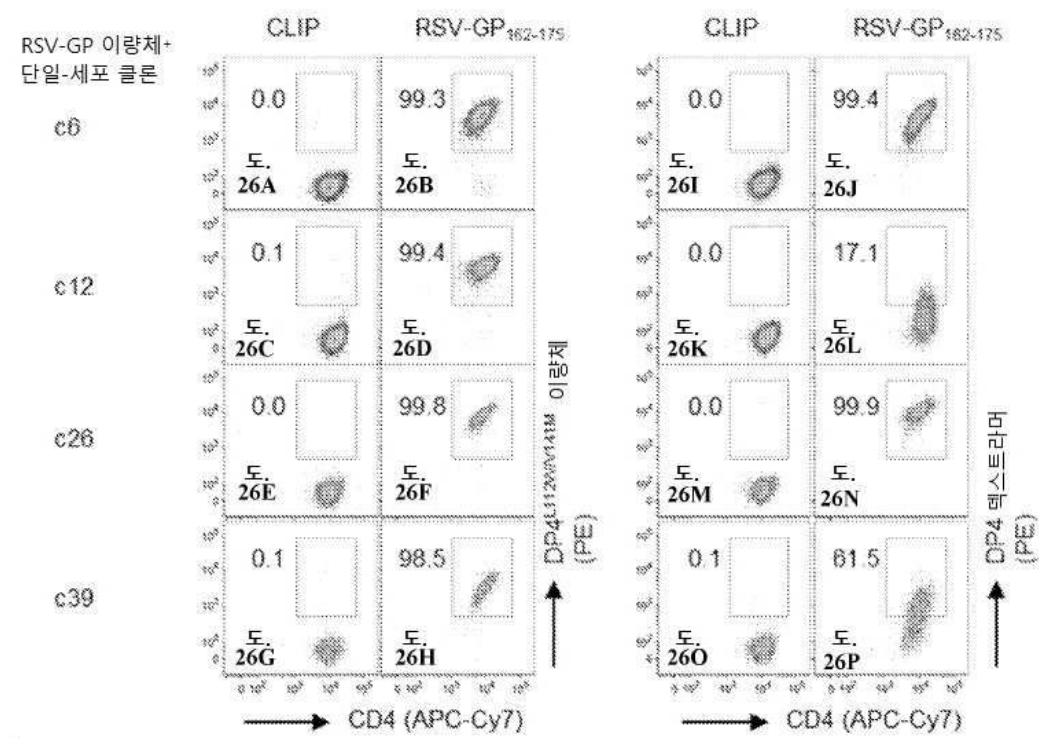
도면25kr



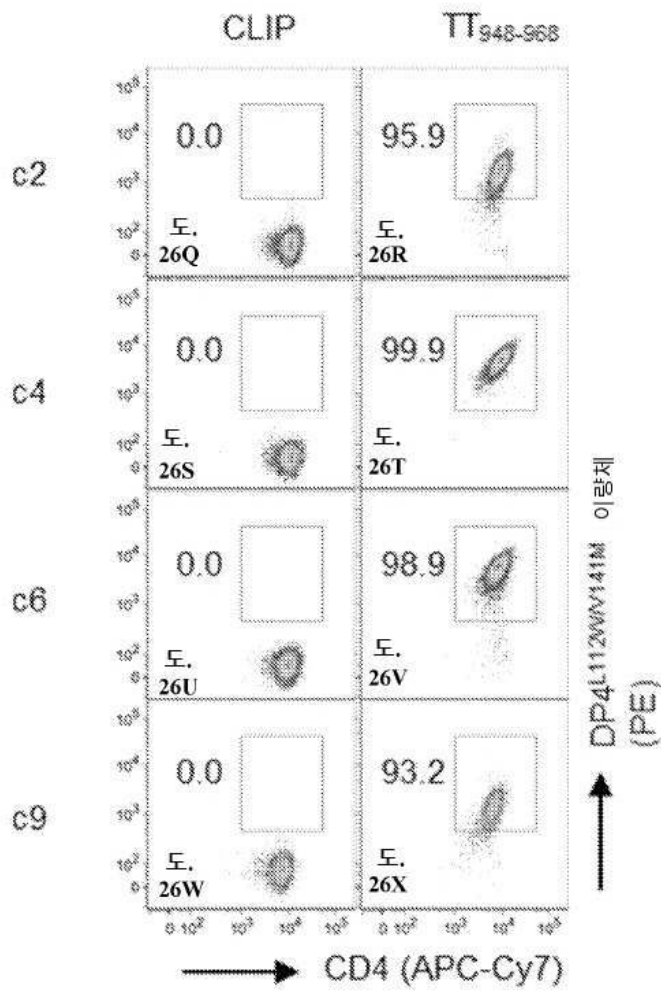
도면25s



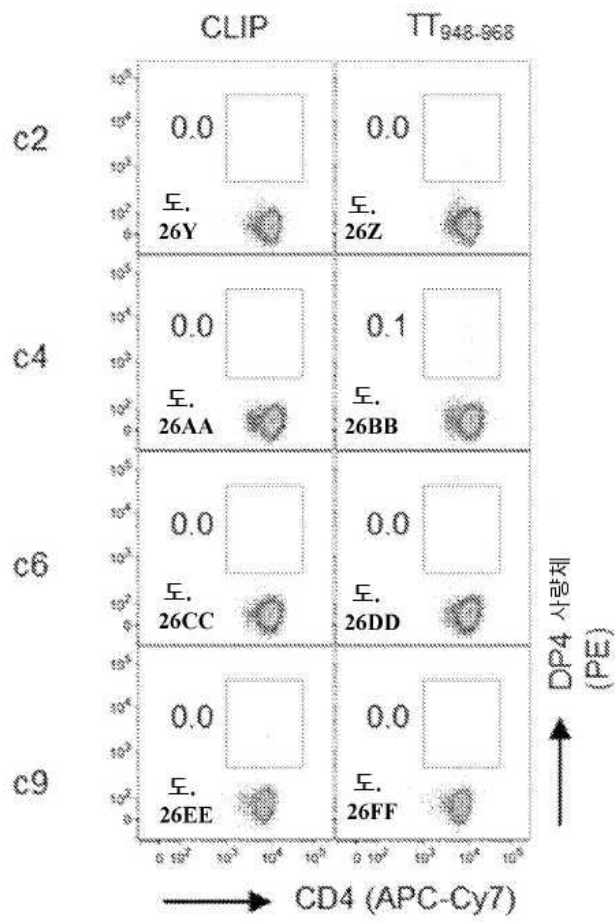
도면26ap



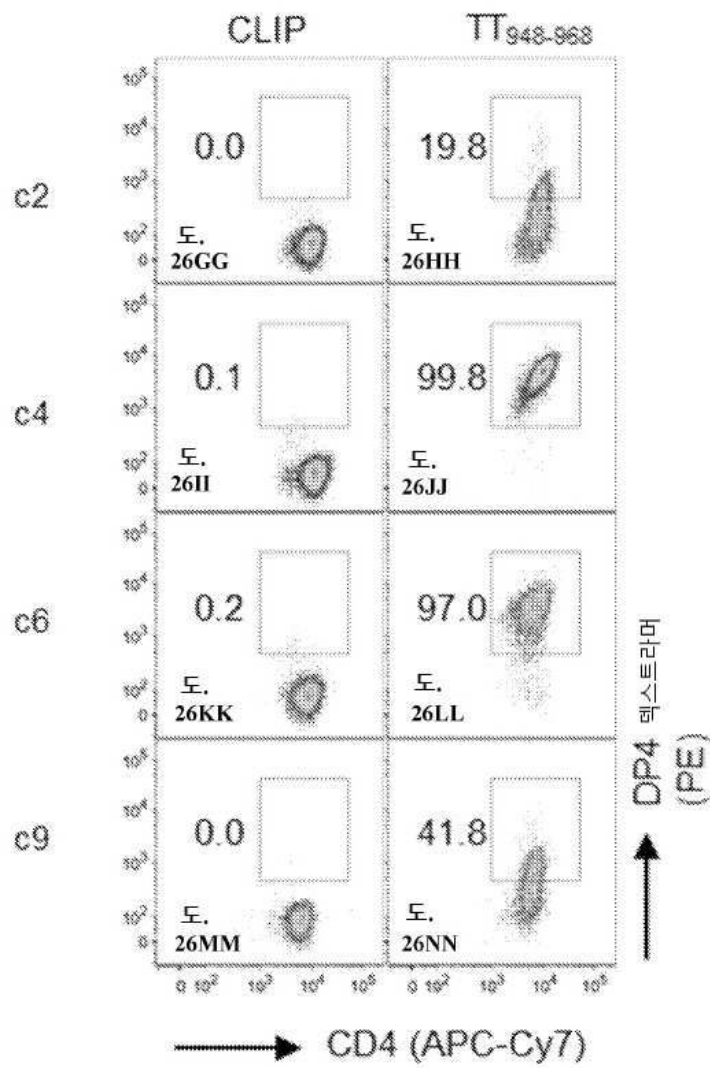
도면26qx



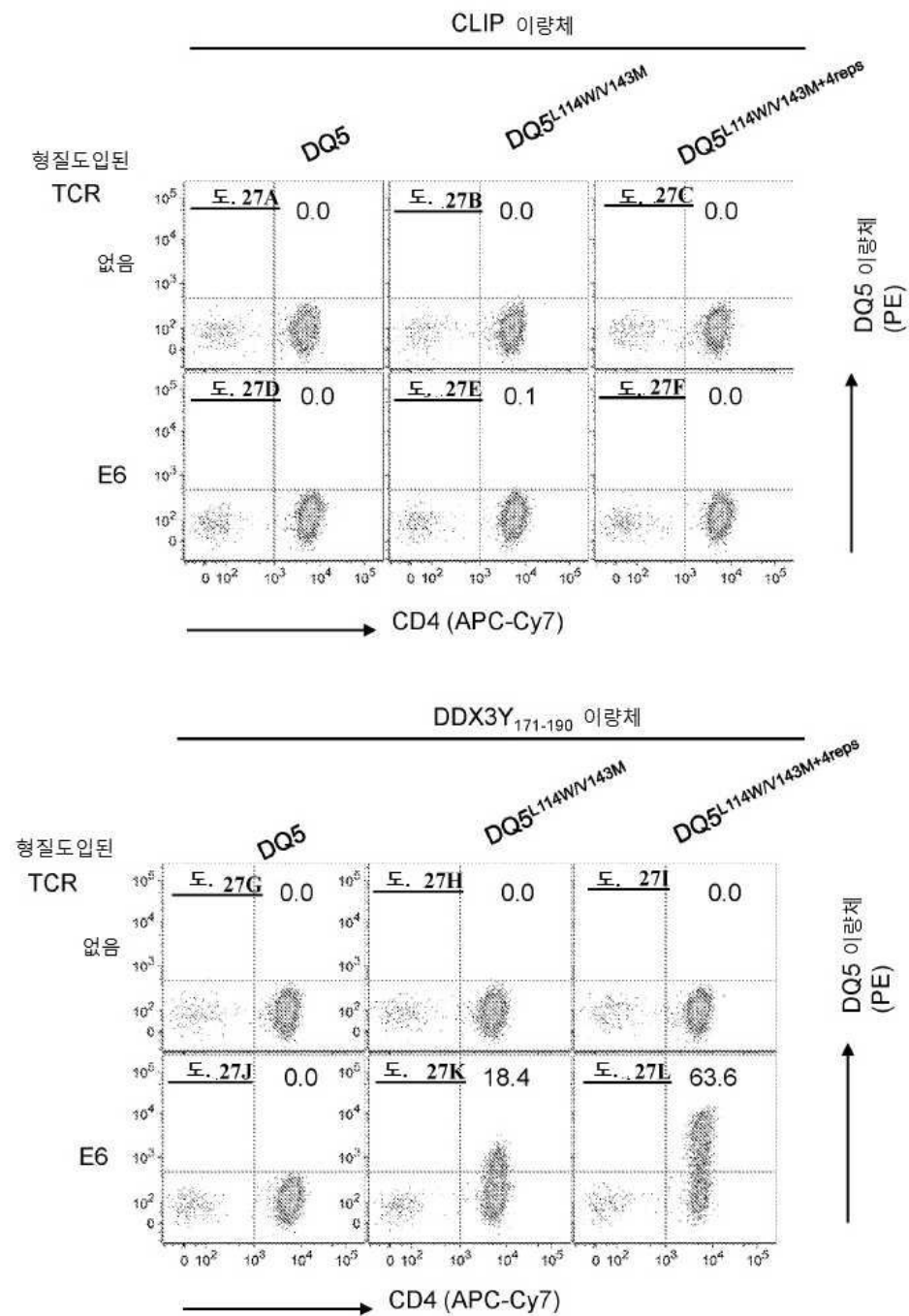
도면26yf



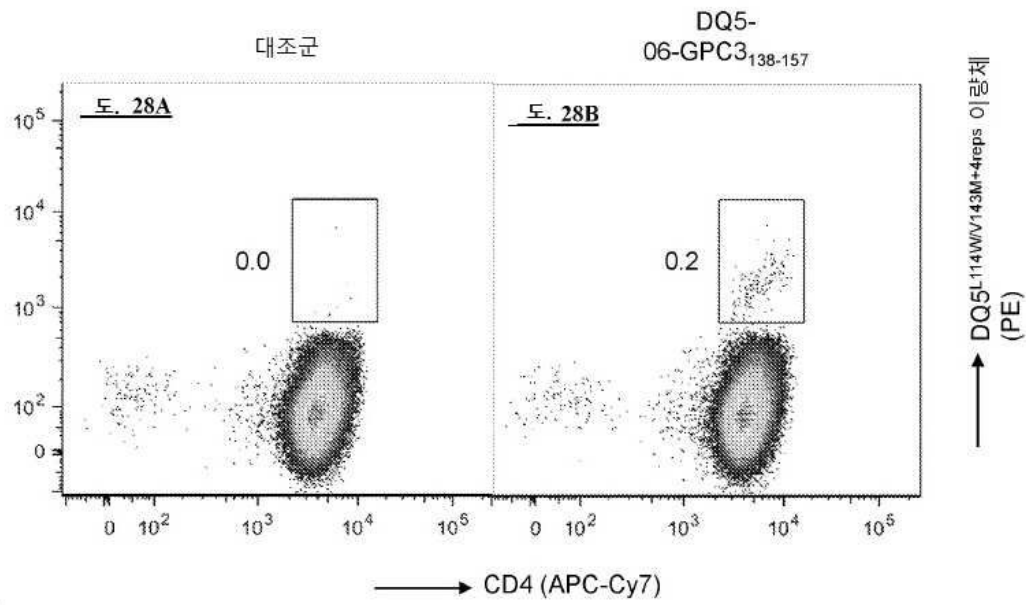
도면 26gn



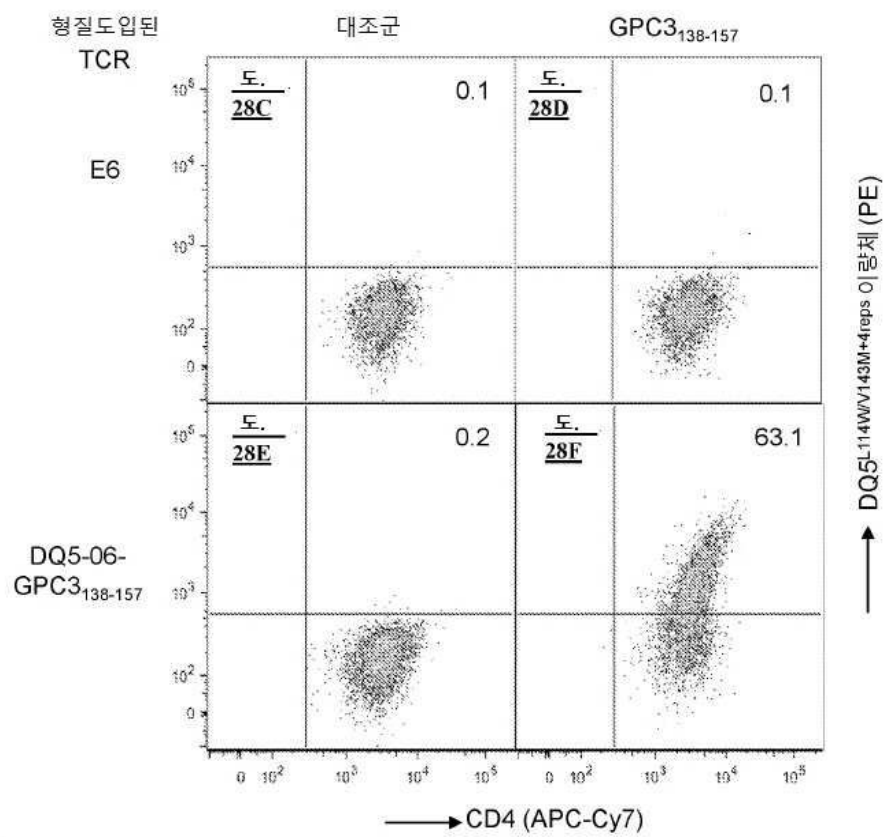
도면27



도면28ab

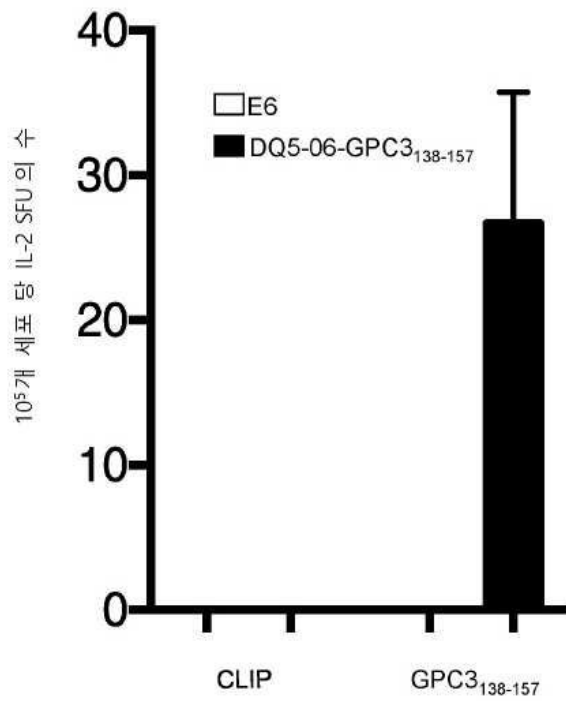


도면28cf

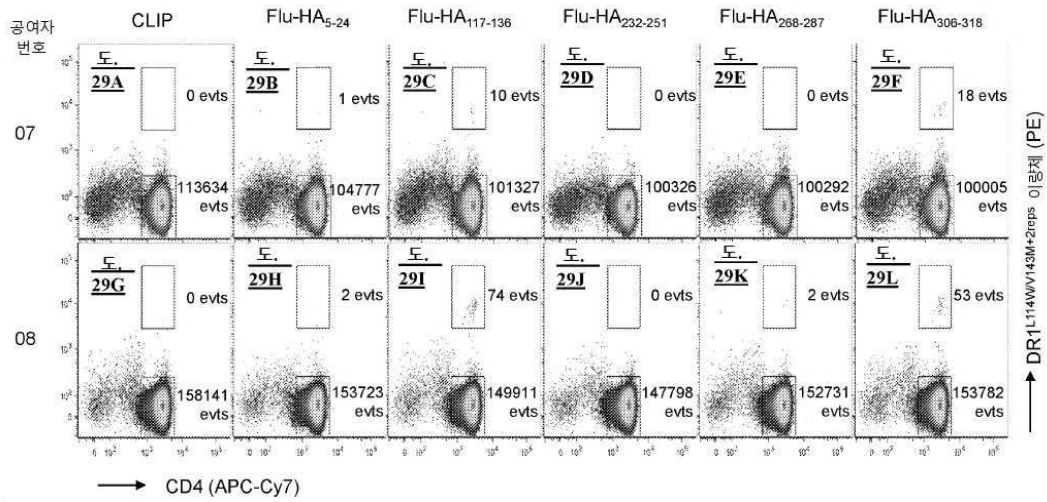


도면28g

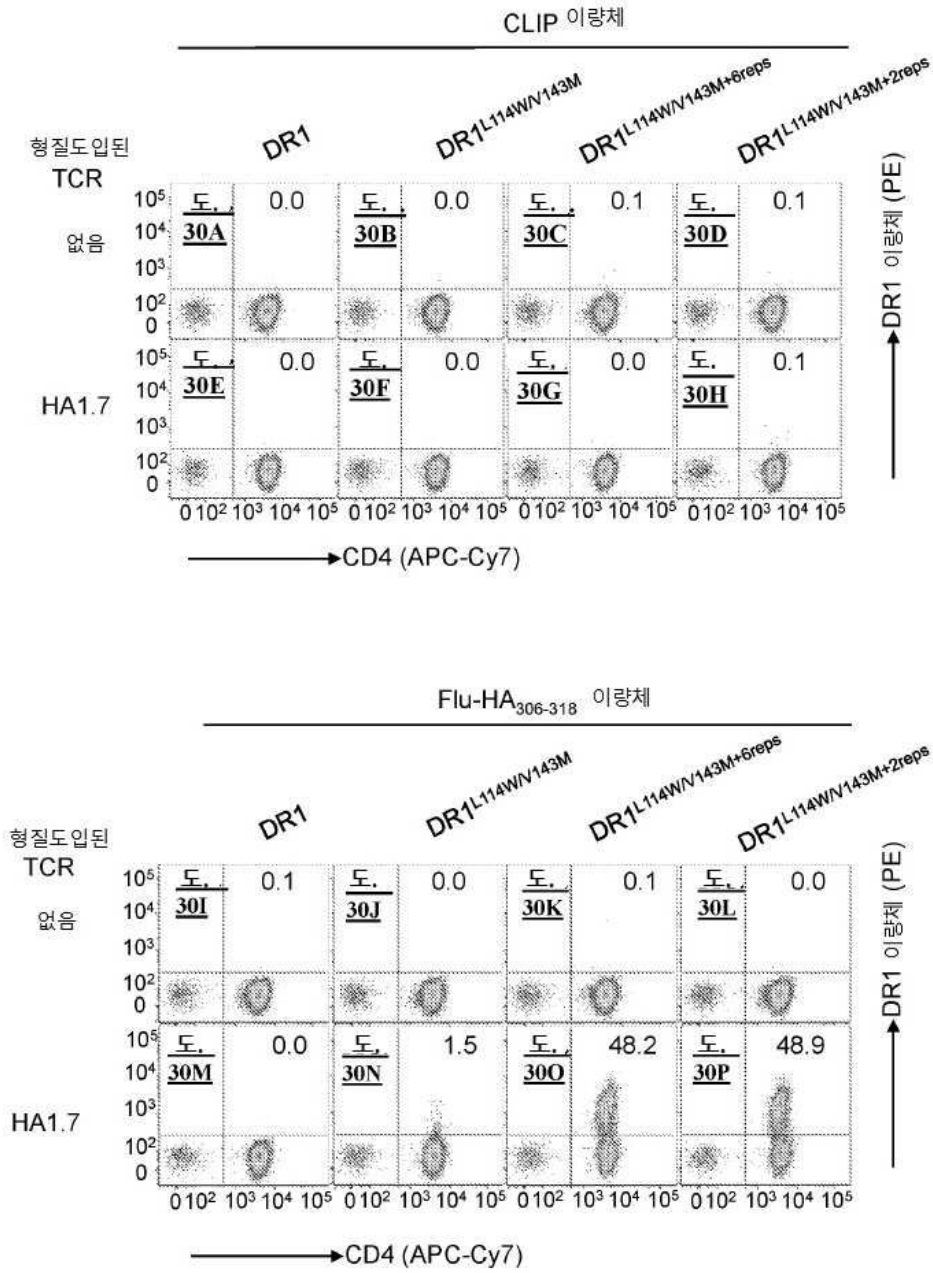
도. 28G



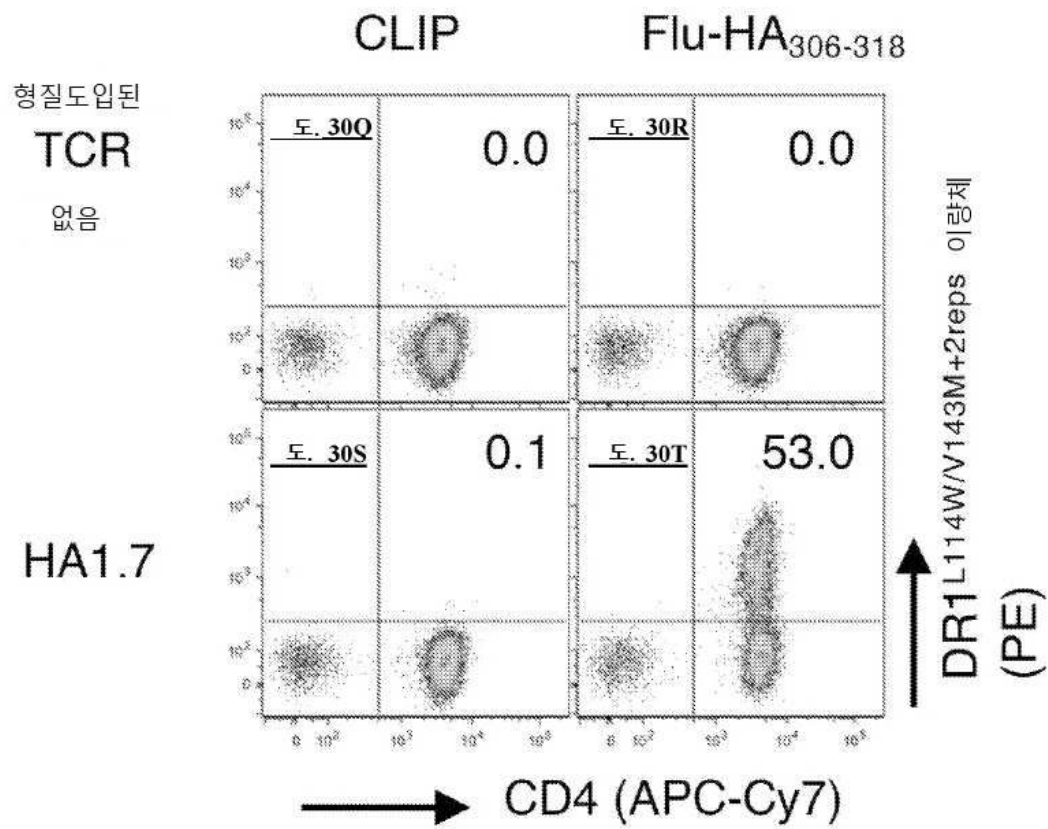
도면29



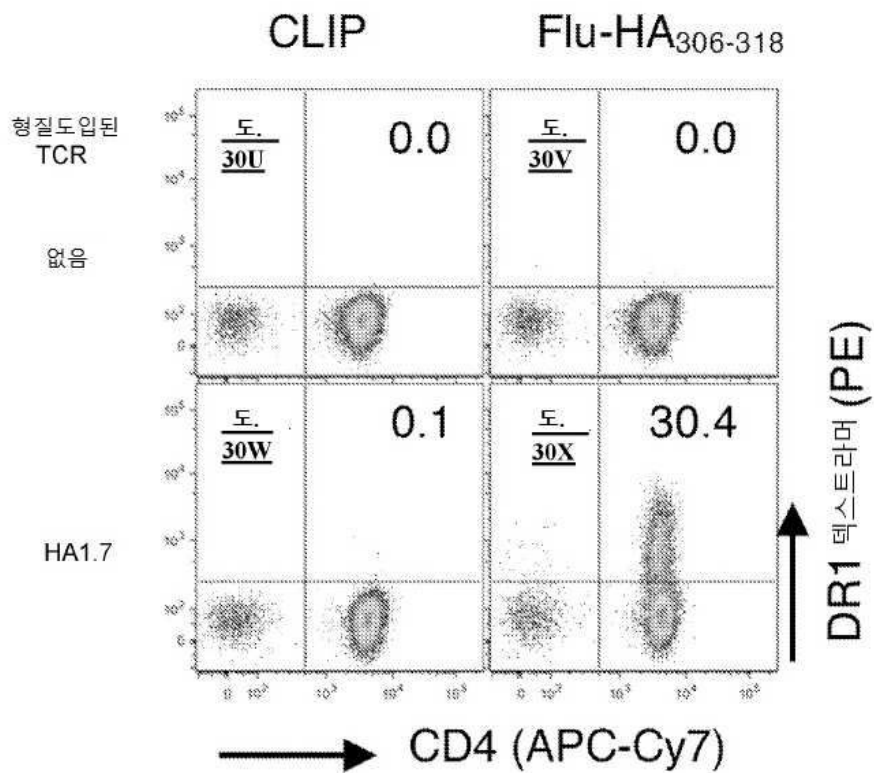
도면 30ap



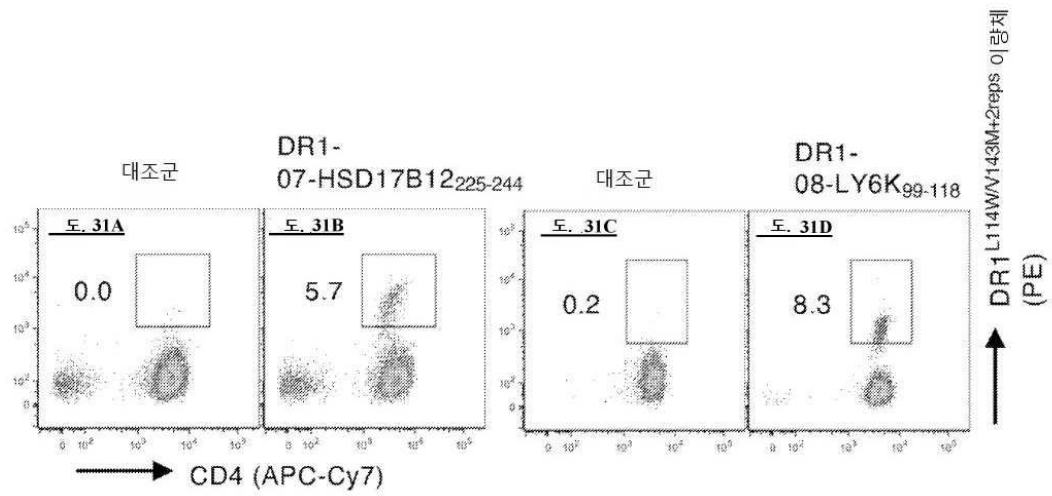
도면30qt



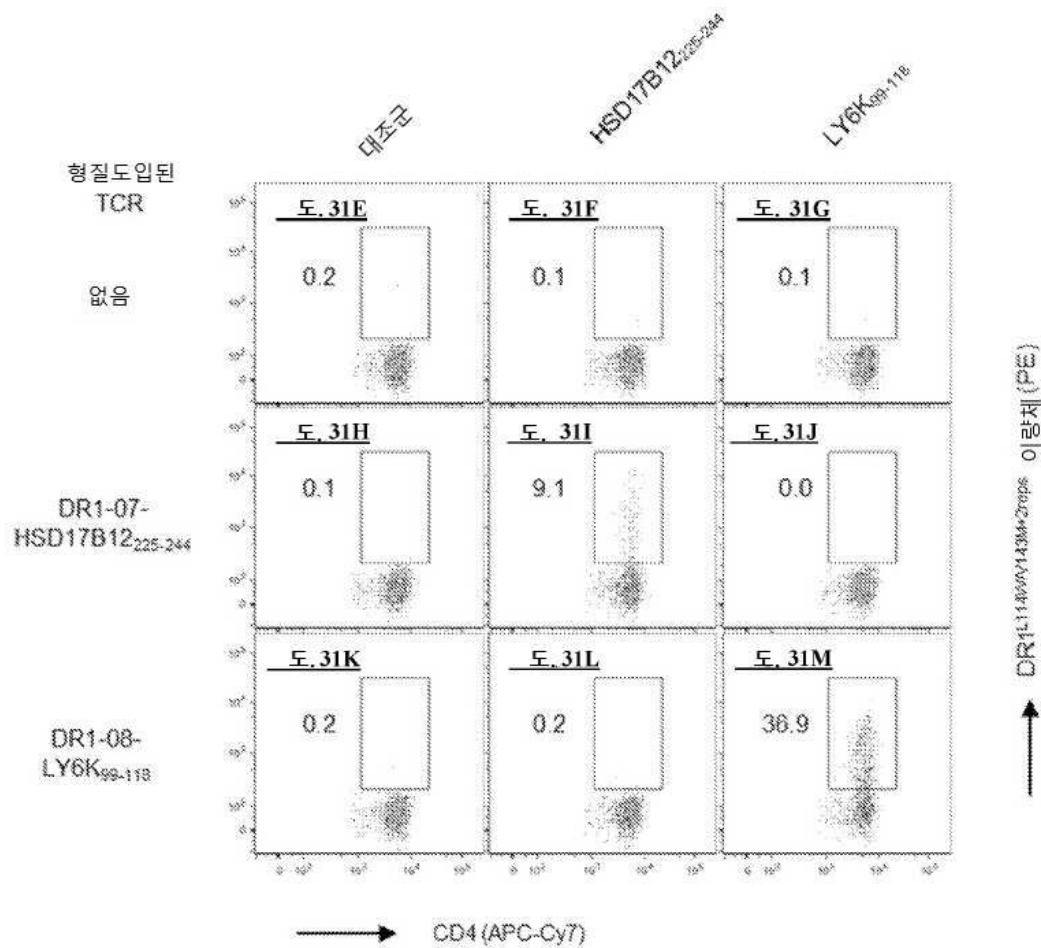
도면30ux



도면31ad

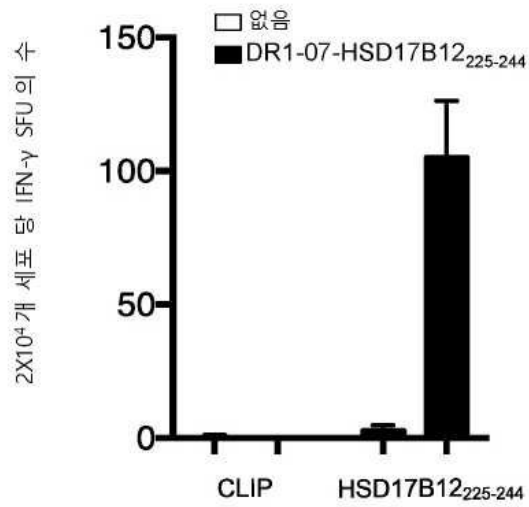


도면31em

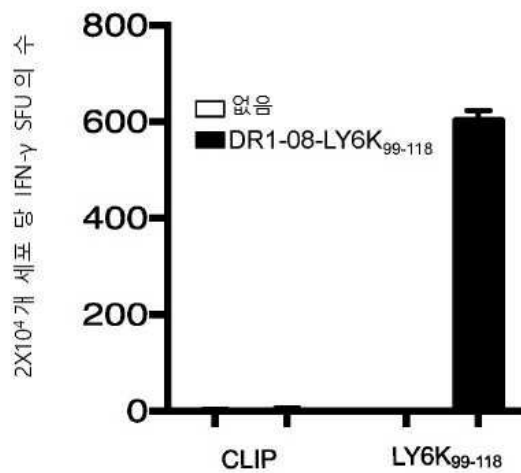


도면31no

도. 31N



도. 31O



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> UNIVERSITY HEALTH NETWORK

<120> METHODS OF IDENTIFYING T CELL RECEPTORS

<130> 4285.009PC02/C-K/BMD

<150> US 62/880,492

<151> 2019-07-30

<150> US 63/029,103

<151> 2020-05-22

<160> 321

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 196

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 1

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

1 5 10 15

Ala Phe Asn Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn Arg

20 25 30

Glu Glu Phe Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val

35 40 45

Thr Glu Leu Gly Arg Pro Ala Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp

50 55 60

Ile Leu Glu Glu Lys Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His Asn

65 70 75 80

Tyr Glu Leu Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro Arg

85 90 95

Val Asn Val Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn Leu

100 105 110

Leu Val Cys His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val Arg

115 120 125

Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val Ser Thr Asn

130 135 140

Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu Glu

145 150 155 160

Met Thr Pro Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Thr

165 170 175

Ser Leu Asp Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp Ser

180 185 190

Ala Arg Ser Lys

195

<210> 2

<211> 588

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 2

Ala Gly Gly Gly Cys Cys Ala Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala

1 5 10 15

Ala Thr Thr Ala Cys Cys Thr Thr Thr Thr Cys Cys Ala Gly Gly Gly

20 25 30

Ala Cys Gly Gly Cys Ala Gly Gly Ala Ala Thr Gly Cys Thr Ala Cys

35 40 45

Gly Cys Gly Thr Thr Thr Ala Ala Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Cys

50 55 60

Ala Gly Cys Gly Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly Ala Gly

65 70 75 80

Ala Thr Ala Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys Ala Ala Cys Cys Gly Gly

85 90 95

Gly Ala Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Gly Cys Gly Cys Gly Cys Thr

100 105 110

Thr Cys Gly Ala Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Gly Thr Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Cys Gly Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly

130 135 140

Ala Cys Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Cys

145 150 155 160

Cys Thr Gly Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Gly Thr Ala Cys Thr Gly

165 170 175

Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Cys

180 185 190

Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Ala Gly Cys

195 200 205
 Gly Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Gly
 210 215 220
 Gly Ala Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Ala Cys Ala Ala Cys
 225 230 235 240
 Thr Ala Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Cys
 245 250 255

 Cys Cys Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Gly
 260 265 270
 Cys Cys Gly Ala Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Ala Gly Gly
 275 280 285
 Gly Thr Gly Ala Ala Thr Gly Thr Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Thr
 290 295 300
 Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly Gly Gly Cys Cys Cys Thr Thr
 305 310 315 320

 Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala Ala Cys Cys Thr Gly
 325 330 335
 Cys Thr Thr Gly Thr Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Gly Thr Gly Ala
 340 345 350
 Cys Gly Gly Ala Thr Thr Thr Cys Thr Ala Cys Cys Cys Ala Gly Gly
 355 360 365
 Cys Ala Gly Cys Ala Thr Thr Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys Gly Ala
 370 375 380

 Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Thr Gly Gly Ala Cys
 385 390 395 400
 Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Ala Ala Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly
 405 410 415
 Gly Gly Thr Cys Gly Thr Gly Thr Cys Cys Ala Cys Cys Ala Ala Cys
 420 425 430
 Cys Thr Gly Ala Thr Cys Cys Gly Thr Ala Ala Thr Gly Gly Ala Gly
 435 440 445

Ala Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr
 450 455 460
 Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Ala Thr Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala
 465 470 475 480
 Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Gly
 485 490 495
 Gly Ala Gly Ala Thr Gly Thr Cys Thr Ala Cys Ala Cys Cys Thr Gly
 500 505 510

Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys
 515 520 525
 Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Thr Ala Gly Thr Cys Cys Thr Gly
 530 535 540
 Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Ala
 545 550 555 560
 Gly Gly Cys Ala Cys Ala Gly Thr Cys Thr Gly Ala Thr Thr Cys Thr
 565 570 575

Gly Cys Cys Cys Gly Gly Ala Gly Thr Ala Ala Gly
 580 585

<210> 3

<211> 196

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 3

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

Ile Leu Glu Glu Lys Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His Asn
65 70 75 80
Tyr Glu Leu Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro Arg
85 90 95
Val Asn Val Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn Trp
100 105 110
Leu Val Cys His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val Arg
115 120 125
Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Met Ser Thr Asn
130 135 140
Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu Glu
145 150 155 160
Met Thr Pro Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Thr
165 170 175
Ser Leu Asp Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp Ser
180 185 190
Ala Arg Ser Lys
195
<210> 4
<211> 265
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 4
Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu
1 5 10 15
Ala Arg Ala Thr Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys
20 25 30
Tyr Ala Phe Asn Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn
35 40 45
Arg Glu Glu Phe Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala
50 55 60

Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Ala Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys
65 70 75 80
Asp Ile Leu Glu Glu Lys Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His
85 90 95
Asn Tyr Glu Leu Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro
100 105 110
Arg Val Asn Val Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn
115 120 125
Trp Leu Val Cys His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val
130 135 140
Arg Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Met Ser Thr
145 150 155 160
Asn Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu
165 170 175
Glu Met Thr Pro Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His
180 185 190
Thr Ser Leu Asp Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp
195 200 205
Ser Ala Arg Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Glu Ala Ala
210 215 220
Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala Glu Leu
225 230 235 240
Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr Arg Thr
245 250 255
Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys
260 265
<210> 5
<211> 258
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400>

5

Met Met Val Leu Gln Val Ser Ala Ala Pro Arg Thr Val Ala Leu Thr
1 5 10 15

Ala Leu Leu Met Val Leu Leu Thr Ser Val Val Gln Gly Arg Ala Thr
20 25 30

Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys Tyr Ala Phe Asn
35 40 45

Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn Arg Glu Glu Phe
50 55 60

Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala Val Thr Glu Leu
65 70 75 80

Gly Arg Pro Ala Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp Ile Leu Glu
85 90 95

Glu Lys Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His Asn Tyr Glu Leu
100 105 110

Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro Arg Val Asn Val
115 120 125

Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn Leu Leu Val Cys
130 135 140

His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val Arg Trp Phe Leu
145 150 155 160

Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val Ser Thr Asn Leu Ile Arg
165 170 175

Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu Glu Met Thr Pro
180 185 190

Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Thr Ser Leu Asp
195 200 205

Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp Ser Ala Arg Ser
210 215 220

Lys Thr Leu Thr Gly Ala Gly Gly Phe Val Leu Gly Leu Ile Ile Cys
225 230 235 240

Gly Val Gly Ile Phe Met His Arg Arg Ser Lys Lys Val Gln Arg Gly

245

250

255

Ser Ala

<210> 6

<211> 192

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 6

Ile Lys Ala Asp His Val Ser Thr Tyr Ala Ala Phe Val Gln Thr His

1 5 10 15

Arg Pro Thr Gly Glu Phe Met Phe Glu Phe Asp Glu Asp Glu Met Phe

20 25 30

Tyr Val Asp Leu Asp Lys Lys Glu Thr Val Trp His Leu Glu Glu Phe

35 40 45

Gly Gln Ala Phe Ser Phe Glu Ala Gln Gly Gly Leu Ala Asn Ile Ala

50 55 60

Ile Leu Asn Asn Asn Leu Asn Thr Leu Ile Gln Arg Ser Asn His Thr

65 70 75 80

Gln Ala Thr Asn Asp Pro Pro Glu Val Thr Val Phe Pro Lys Glu Pro

85 90 95

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

100 105 110

Phe Pro Pro Val Leu Asn Val Thr Trp Leu Cys Asn Gly Glu Leu Val

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Gln Pro Leu Leu Lys

165 170 175

His Trp Glu Ala Gln Glu Pro Ile Gln Met Pro Glu Thr Thr Glu Thr

180

185

190

<210> 7

<211> 576

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 7

Ala Thr Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Gly Ala Cys Cys Ala Cys Gly

1 5 10 15

Thr Gly Thr Cys Cys Ala Cys Ala Thr Ala Cys Gly Cys Cys Gly Cys

20

25

30

Cys Thr Thr Cys Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Cys Cys Ala Cys

35

40

45

Ala Gly Ala Cys Cys Cys Ala Cys Cys Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr

50

55

60

Thr Cys Ala Thr Gly Thr Thr Cys Gly Ala Gly Thr Thr Cys Gly Ala

65 70 75 80

Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Gly Ala Gly Ala Thr Gly Thr Thr Cys

85

90

95

Thr Ala Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Ala

100

105

110

Ala Gly Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Gly Thr Gly Thr Gly

115

120

125

Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Thr Thr Cys

130

135

140

Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Thr Thr Cys Ala Gly Cys Thr

145 150 155 160

Thr Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Gly Cys Gly Gly

165

170

175

Ala Cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala Ala Thr Ala Thr Cys Gly Cys Cys

180

185

190

Ala Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Ala Cys Ala Ala Cys Cys
195 200 205

Thr Gly Ala Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Cys Ala
210 215 220

Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys Ala Cys Cys
225 230 235 240

Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys Ala Ala Cys Gly Ala Thr Cys
245 250 255

Cys Cys Cys Cys Cys Gly Ala Ala Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr
260 265 270

Gly Thr Thr Cys Cys Cys Cys Ala Ala Ala Gly Ala Ala Cys Cys Cys
275 280 285

Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys
290 295 300

Cys Cys Ala Ala Thr Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Thr Gly
305 310 315 320

Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Gly Ala Cys Ala Ala Gly Thr Thr Cys
325 330 335

Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly Ala
340 345 350

Ala Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly
355 360 365

Cys Ala Ala Thr Gly Gly Cys Gly Ala Gly Cys Thr Cys Gly Thr Gly
370 375 380

Ala Cys Ala Gly Ala Gly Gly Gly Cys Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly
385 390 395 400

Ala Gly Thr Cys Thr Cys Thr Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Cys Cys
405 410 415

Cys Ala Gly Ala Ala Cys Cys Gly Ala Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys
420 425 430

Thr Thr Cys Cys Ala Cys Ala Ala Gly Thr Thr Cys Cys Ala Cys Thr

435 440 445
Ala Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr Thr Cys Gly Thr Gly Cys Cys
450 455 460
Cys Ala Gly Cys Gly Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Thr Thr Cys
465 470 475 480
Thr Ala Cys Gly Ala Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly

485 490 495
Ala Ala Cys Ala Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala
500 505 510
Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Ala Ala Ala
515 520 525
Cys Ala Thr Thr Gly Gly Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly
530 535 540
Ala Ala Cys Cys Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Cys Cys

545 550 555 560
Cys Gly Ala Gly Ala Cys Ala Ala Cys Cys Gly Ala Gly Ala Cys Ala
565 570 575

<210> 8

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 8

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

His Arg Pro Thr Gly Glu Phe Met Phe Glu Phe Asp Glu Asp Glu Met
35 40 45
Phe Tyr Val Asp Leu Asp Lys Lys Glu Thr Val Trp His Leu Glu Glu
50 55 60
Phe Gly Gln Ala Phe Ser Phe Glu Ala Gln Gly Gly Leu Ala Asn Ile

65 70 75 80
Ala Ile Leu Asn Asn Asn Leu Asn Thr Leu Ile Gln Arg Ser Asn His
85 90 95

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

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

Arg Asn Thr Ala Leu Arg Thr Glu Val Ala Glu Leu Glu Gln Glu Val
225 230 235 240
Gln Arg Leu Glu Asn Glu Val Ser Gln Tyr Glu Thr Arg Tyr Gly Pro
245 250 255
Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser His His His His His His
260 265

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 9

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 10

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 10

Met Asn Arg Gly Val Pro Phe Arg His Leu Leu Leu Val Leu Gln Leu

1 5 10 15

Ala Leu Leu Pro Ala Ala Thr Gln Gly Lys Lys Val Val Leu Gly Lys

20 25 30

Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser

35 40 45

Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn

50 55 60

Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala

65 70 75 80

Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile

85 90 95

Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser Asp Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu

100 105 110

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

115 120 125

Ser Asp Thr His Leu Leu Gln Gly Gln Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu

130 135 140

Ser Pro Pro Gly Ser Ser Pro Ser Val Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly

145 150 155 160

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

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

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

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

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

Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met

420 425 430

Ser Gln Ile Lys Arg Leu Leu Ser Glu Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro

435 440 445

His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro Ile

450 455

<210> 11

<211> 198

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 11

Arg Asp Ser Pro Glu Asp Phe Val Tyr Gln Phe Lys Gly Leu Cys Tyr

1 5 10 15

Phe Thr Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Gly Val Thr Arg His Ile Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Thr Pro Gln Gly Arg Pro Val Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln

50 55 60

Lys Glu Val Leu Glu Gly Ala Arg Ala Ser Val Asp Arg Val Cys Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Thr Val Thr Ile Ser Pro Ser Arg Thr Glu Ala Leu Asn His His

100 105 110

Asn Leu Leu Ile Cys Ser Val Thr Asp Phe Tyr Pro Ser Gln Ile Lys

115 120 125

Val Arg Trp Phe Arg Asn Asp Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val Ser

130 135 140

Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met

145 150 155 160
 Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val Glu
 165 170 175
 His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser
 180 185 190
 Glu Ser Ala Gln Ser Lys
 195
 <210> 12
 <211> 594
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 12
 Ala Gly Ala Gly Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Cys Gly Ala Gly Gly
 1 5 10 15
 Ala Thr Thr Thr Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Cys Ala Gly Thr Thr
 20 25 30
 Thr Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Thr Gly Cys Thr Ala Cys
 35 40 45
 Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala Ala Cys Gly Gly Gly Ala Cys Gly Gly
 50 55 60

 Ala Gly Cys Gly Cys Gly Thr Gly Cys Gly Gly Gly Gly Thr Gly Thr
 65 70 75 80
 Gly Ala Cys Cys Ala Gly Ala Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Ala Thr
 85 90 95
 Ala Ala Cys Cys Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Thr Ala Cys Gly
 100 105 110
 Thr Gly Cys Gly Cys Thr Thr Cys Gly Ala Cys Ala Gly Cys Gly Ala
 115 120 125

 Cys Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Thr Gly Thr Ala Cys Cys Gly Gly
 130 135 140
 Gly Cys Ala Gly Thr Gly Ala Cys Gly Cys Cys Gly Cys Ala Gly Gly

145 150 155 160
 Gly Gly Cys Gly Gly Cys Cys Thr Gly Thr Thr Gly Cys Cys Gly Ala
 165 170 175
 Gly Thr Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly
 180 185 190

 Ala Ala Gly Gly Ala Ala Gly Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly Gly
 195 200 205
 Gly Gly Gly Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Gly Thr Cys Gly Gly Thr
 210 215 220
 Gly Gly Ala Cys Ala Gly Gly Gly Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala
 225 230 235 240
 Cys Ala Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys Gly Ala Gly Gly Thr Gly Gly
 245 250 255

 Cys Gly Thr Ala Cys Cys Gly Cys Gly Gly Gly Ala Thr Cys Cys Thr
 260 265 270
 Gly Cys Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly
 275 280 285
 Cys Cys Cys Ala Cys Ala Gly Thr Gly Ala Cys Cys Ala Thr Cys Thr
 290 295 300
 Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly Ala
 305 310 315 320

 Gly Gly Cys Cys Cys Thr Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Cys
 325 330 335
 Ala Ala Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly Ala Thr Cys Thr Gly Cys Thr
 340 345 350
 Cys Gly Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Ala Thr Thr Thr Cys Thr Ala
 355 360 365
 Thr Cys Cys Ala Ala Gly Cys Cys Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala Ala
 370 375 380

 Gly Thr Cys Cys Gly Gly Thr Gly Gly Thr Thr Thr Cys Gly Gly Ala
 385 390 395 400

Ala Thr Gly Ala Thr Cys Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Cys
405 410 415

Ala Gly Cys Cys Gly Gly Cys Gly Thr Thr Gly Thr Gly Thr Cys Cys
420 425 430

Ala Cys Cys Cys Cys Cys Cys Thr Cys Ala Thr Thr Ala Gly Gly Ala
435 440 445

Ala Cys Gly Gly Thr Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Thr
450 455 460

Cys Cys Ala Gly Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Ala Thr Gly
465 470 475 480

Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Gly Ala Cys Thr Cys Cys Cys Cys
485 490 495

Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Gly Thr Cys Thr Ala
500 505 510

Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly
515 520 525

Cys Ala Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala
530 535 540

Gly Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala
545 550 555 560

Gly Thr Gly Gly Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Ala Gly Thr Cys Thr
565 570 575

Gly Ala Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Ala
580 585 590

Ala Gly

<210> 13

<211> 198

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 13

Arg Asp Ser Pro Glu Asp Phe Val Tyr Gln Phe Lys Gly Leu Cys Tyr
1 5 10 15
Phe Thr Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Gly Val Thr Arg His Ile Tyr
20 25 30
Asn Arg Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Val Tyr Arg
35 40 45
Ala Val Thr Pro Gln Gly Arg Pro Val Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln
50 55 60
Lys Glu Val Leu Glu Gly Ala Arg Ala Ser Val Asp Arg Val Cys Arg
65 70 75 80
His Asn Tyr Glu Val Ala Tyr Arg Gly Ile Leu Gln Arg Arg Val Glu
85 90 95
Pro Thr Val Thr Ile Ser Pro Ser Arg Thr Glu Ala Leu Gln His His
100 105 110
Asn Trp Leu Val Cys His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Ser Gln Ile Lys
115 120 125
Val Arg Trp Phe Arg Asn Asp Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Met Ser
130 135 140
Thr Asn Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met
145 150 155 160
Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val Glu
165 170 175
His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser
180 185 190
Glu Ser Ala Gln Ser Lys
195
<210> 14
<211> 267
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 14

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu
1 5 10 15

Ala Arg Asp Ser Pro Glu Asp Phe Val Tyr Gln Phe Lys Gly Leu Cys
20 25 30

Tyr Phe Thr Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Gly Val Thr Arg His Ile
35 40 45

Tyr Asn Arg Glu Glu Tyr Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Val Tyr
50 55 60

Arg Ala Val Thr Pro Gln Gly Arg Pro Val Ala Glu Tyr Trp Asn Ser
65 70 75 80

Gln Lys Glu Val Leu Glu Gly Ala Arg Ala Ser Val Asp Arg Val Cys
85 90 95

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

Glu Pro Thr Val Thr Ile Ser Pro Ser Arg Thr Glu Ala Leu Gln His
115 120 125

His Asn Trp Leu Val Cys His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Ser Gln Ile
130 135 140

Lys Val Arg Trp Phe Arg Asn Asp Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Met
145 150 155 160

Ser Thr Asn Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val
165 170 175

Met Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val
180 185 190

Glu His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln
195 200 205

Ser Glu Ser Ala Gln Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Glu
210 215 220

Ala Ala Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala
225 230 235 240

Glu Leu Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr

245 250 255
 Arg Thr Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys
 260 265
 <210> 15
 <211> 261

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 15
 Met Ser Trp Lys Lys Ser Leu Arg Ile Pro Gly Asp Leu Arg Val Ala
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Met Leu Ala Ile Leu Ser Ser Ser Leu Ala Glu Gly
 20 25 30
 Arg Asp Ser Pro Glu Asp Phe Val Tyr Gln Phe Lys Gly Leu Cys Tyr
 35 40 45
 Phe Thr Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Gly Val Thr Arg His Ile Tyr

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

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

Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met

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

245 250 255
Lys Gly Leu Leu His
260

<210> 16

<211> 195

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 16

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

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

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

165 170 175
 Leu Leu Lys His Trp Glu Pro Glu Ile Pro Ala Pro Met Ser Glu Leu
 180 185 190

Thr Glu Thr

195

<210> 17

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 17

Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Thr Cys Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly
 1 5 10 15
 Ala Thr Cys Ala Cys Gly Thr Gly Gly Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly

20 25 30
 Cys Gly Gly Cys Gly Thr Gly Ala Ala Cys Cys Thr Gly Thr Ala Cys
 35 40 45
 Cys Ala Gly Thr Thr Cys Thr Ala Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Thr
 50 55 60
 Cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala Gly Thr Ala Cys Ala Cys Cys Cys Ala
 65 70 75 80
 Thr Gly Ala Ala Thr Thr Thr Gly Ala Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr

85 90 95
 Gly Ala Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Thr Ala Cys Gly Thr Gly Gly

100 105 110
 Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Gly Ala
 115 120 125
 Gly Ala Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly
 130 135 140
 Cys Cys Thr Gly Ala Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys Ala Ala Ala Thr

 145 150 155 160
 Thr Thr Gly Gly Ala Gly Gly Thr Thr Thr Thr Gly Ala Cys Cys Cys
 165 170 175
 Gly Cys Ala Gly Gly Gly Thr Gly Cys Ala Cys Thr Gly Ala Gly Ala
 180 185 190
 Ala Ala Cys Ala Thr Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Gly Cys Ala Ala
 195 200 205
 Ala Ala Cys Ala Cys Ala Ala Cys Thr Thr Gly Ala Ala Cys Ala Thr

 210 215 220
 Cys Ala Thr Gly Ala Thr Thr Ala Ala Ala Cys Gly Cys Thr Ala Cys
 225 230 235 240
 Ala Ala Cys Thr Cys Thr Ala Cys Cys Gly Cys Thr Gly Cys Thr Ala
 245 250 255
 Cys Cys Ala Ala Thr Gly Ala Gly Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala
 260 265 270
 Gly Gly Thr Cys Ala Cys Ala Gly Thr Gly Thr Thr Thr Thr Cys Cys

 275 280 285
 Ala Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Ala Cys
 290 295 300
 Thr Gly Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Cys Ala Cys
 305 310 315 320
 Cys Cys Thr Cys Ala Thr Thr Thr Gly Thr Cys Thr Thr Gly Thr Gly
 325 330 335
 Gly Ala Cys Ala Ala Cys Ala Thr Cys Thr Thr Thr Cys Cys Thr Cys

 340 345 350

Cys Thr Gly Thr Gly Gly Thr Cys Ala Ala Cys Ala Thr Cys Ala Cys
 355 360 365
 Ala Thr Gly Gly Cys Thr Gly Ala Gly Cys Ala Ala Thr Gly Gly Gly
 370 375 380
 Cys Ala Gly Thr Cys Ala Gly Thr Cys Ala Cys Ala Gly Ala Ala Gly
 385 390 395 400
 Gly Thr Gly Thr Thr Thr Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Cys Ala Gly
 405 410 415
 Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Thr
 420 425 430
 Gly Ala Thr Cys Ala Thr Thr Cys Cys Thr Thr Cys Thr Thr Cys Ala
 435 440 445
 Ala Gly Ala Thr Cys Ala Gly Thr Thr Ala Cys Cys Thr Cys Ala Cys
 450 455 460
 Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr Thr Cys Thr Gly Cys Thr
 465 470 475 480
 Gly Ala Thr Gly Ala Gly Ala Thr Thr Thr Ala Thr Gly Ala Cys Thr
 485 490 495
 Gly Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Cys Ala Cys Thr Gly
 500 505 510
 Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr
 515 520 525
 Cys Thr Thr Cys Thr Gly Ala Ala Ala Cys Ala Cys Thr Gly Gly Gly
 530 535 540
 Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Ala Thr Thr Cys Cys Ala Gly Cys
 545 550 555 560
 Cys Cys Cys Thr Ala Thr Gly Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Thr Cys
 565 570 575
 Ala Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Thr
 580 585

<210> 18

<211> 272

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400

> 18

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu

1 5 10 15

Ala Glu Asp Ile Val Ala Asp His Val Ala Ser Cys Gly Val Asn Leu

20 25 30

Tyr Gln Phe Tyr Gly Pro Ser Gly Gln Tyr Thr His Glu Phe Asp Gly

35 40 45

Asp Glu Glu Phe Tyr Val Asp Leu Glu Arg Lys Glu Thr Ala Trp Arg

50 55 60

Trp Pro Glu Phe Ser Lys Phe Gly Gly Phe Asp Pro Gln Gly Ala Leu

65 70 75 80

Arg Asn Met Ala Val Ala Lys His Asn Leu Asn Ile Met Ile Lys Arg

85 90 95

Tyr Asn Ser Thr Ala Ala Thr Asn Glu Val Pro Glu Val Thr Val Phe

100 105 110

Ser Lys Ser Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Asn Thr Leu Ile Cys Leu

115 120 125

Val Asp Asn Ile Phe Pro Pro Val Val Asn Ile Thr Trp Leu Ser Asn

130 135 140

Gly Gln Ser Val Thr Glu Gly Val Ser Glu Thr Ser Phe Leu Ser Lys

145 150 155 160

Ser Asp His Ser Phe Phe Lys Ile Ser Tyr Leu Thr Phe Leu Pro Ser

165 170 175

Ala Asp Glu Ile Tyr Asp Cys Lys Val Glu His Trp Gly Leu Asp Gln

180 185 190

Pro Leu Leu Lys His Trp Glu Pro Glu Ile Pro Ala Pro Met Ser Glu

195 200 205

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

210 215 220
 Leu Arg Gln Arg Asn Thr Ala Leu Arg Thr Glu Val Ala Glu Leu Glu
 225 230 235 240
 Gln Glu Val Gln Arg Leu Glu Asn Glu Val Ser Gln Tyr Glu Thr Arg
 245 250 255

 Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser His His His His His His
 260 265 270
 <210> 19
 <211> 198
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 19
 Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Trp Gln Leu Lys Phe Glu Cys His
 1 5 10 15
 Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Leu Leu Glu Arg Cys Ile Tyr
 20 25 30
 Asn Gln Glu Glu Ser Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg

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

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

145 150 155 160
Leu Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu

 165 170 175
His Pro Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser

 180 185 190
Glu Ser Ala Gln Ser Lys

 195

<210> 20

<211> 594

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 20

Gly Gly Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Cys Gly Ala Cys Cys Ala Cys

1 5 10 15

Gly Thr Thr Thr Cys Thr Thr Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly Cys Thr

 20 25 30
Thr Ala Ala Gly Thr Thr Thr Gly Ala Ala Thr Gly Thr Cys Ala Thr

 35 40 45
Thr Thr Cys Thr Thr Cys Ala Ala Thr Gly Gly Gly Ala Cys Gly Gly

 50 55 60
Ala Gly Cys Gly Gly Gly Thr Gly Cys Gly Gly Thr Thr Gly Cys Thr

65 70 75 80
Gly Gly Ala Ala Ala Gly Ala Thr Gly Cys Ala Thr Cys Thr Ala Thr

 85 90 95
Ala Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Thr Cys Cys Gly

 100 105 110
Thr Gly Cys Gly Cys Thr Thr Cys Gly Ala Cys Ala Gly Cys Gly Ala

 115 120 125
Cys Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Thr Ala Cys Cys Gly Gly

130 135 140

Gly Cys Gly Gly Thr Gly Ala Cys Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Cys Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Gly Cys Cys Gly Ala

165 170 175

Gly Thr Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly

180 185 190

Ala Ala Gly Gly Ala Cys Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly Cys

195 200 205

Ala Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Gly Cys Cys Gly Cys Gly Gly Thr

210 215 220

Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala

225 230 235 240

Cys Ala Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys Gly Gly Gly Gly Thr Thr Gly

245 250 255

Gly Thr Gly Ala Gly Ala Gly Cys Thr Thr Cys Ala Cys Ala Gly Thr

260 265 270

Gly Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr Thr Gly Ala Gly

275 280 285

Cys Cys Thr Ala Ala Gly Gly Thr Gly Ala Cys Thr Gly Thr Gly Thr

290 295 300

Ala Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Ala Ala Gly Ala Cys Cys Cys Ala

305 310 315 320

Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys

325 330 335

Ala Ala Cys Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly Thr Cys Thr Gly Cys Thr

340 345 350

Cys Thr Gly Thr Gly Ala Gly Thr Gly Gly Thr Thr Thr Cys Thr Ala

355 360 365

Thr Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Gly Cys Ala Thr Thr Gly Ala Ala

370 375 380

Gly Thr Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys Gly Gly Ala

Ala Cys Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala

405 410 415

Gly Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Thr Cys Cys

Ala Cys Ala Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Cys Ala Gly Ala

Ala Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Thr

450 455 460

Cys Cys Ala Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Ala Thr Gly

Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Cys Ala Gly Thr Thr Cys Cys Thr Cys

485 490 495

Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Thr Thr Thr Ala

Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly

515 520 525

Cys Ala Cys Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly Thr Gly Ala Cys Gly Ala

530 535 540

Gly Cys Cys Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala

Ala Thr Gly Gly Ala Gly Ala Gly Cys Ala Cys Gly Gly Thr Cys Thr

Gly Ala Ala Thr Cys Thr Gly Cys Ala Cys Ala Gly Ala Gly Cys Ala

Ala Gly

<210> 21

<211> 198

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 21

Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Trp Gln Leu Lys Phe Glu Cys His

1 5 10 15

Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Leu Leu Glu Arg Cys Ile Tyr

20 25 30

Asn Gln Glu Glu Ser Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Leu Leu Glu Gln Arg Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg

65 70 75 80

His Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val Glu

85 90 95

Pro Lys Val Thr Val Tyr Pro Ser Lys Thr Gln Pro Leu Gln His His

100 105 110

Asn Trp Leu Val Cys His Val Ser Gly Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Glu

115 120 125

Val Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Ala Gly Val Met Ser

130 135 140

Thr Gly Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met

145 150 155 160

Leu Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu

165 170 175

His Pro Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser

180 185 190

Glu Ser Ala Gln Ser Lys

195

<210> 22

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 22

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu

1 5 10 15

Ala Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Trp Gln Leu Lys Phe Glu Cys

20 25 30

His Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Leu Leu Glu Arg Cys Ile

35 40 45

Tyr Asn Gln Glu Glu Ser Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr

50 55 60

Arg Ala Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser

65 70 75 80

Gln Lys Asp Leu Leu Glu Gln Arg Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys

85 90 95

Arg His Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val

100 105 110

Glu Pro Lys Val Thr Val Tyr Pro Ser Lys Thr Gln Pro Leu Gln His

115 120 125

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

130 135 140

Glu Val Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Ala Gly Val Met

145 150 155 160

Ser Thr Gly Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val

165 170 175

Met Leu Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val

180 185 190

Glu His Pro Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg

195 200 205

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

210 215 220

Ala Ala Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala

225 230 235 240
 Glu Leu Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr
 245 250 255
 Arg Thr Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys
 260 265
 <210> 23
 <211> 266
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 23
 Met Val Cys Leu Lys Leu Pro Gly Gly Ser Cys Met Thr Ala Leu Thr
 1 5 10 15

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

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

 Val Cys Ser Val Ser Gly Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Glu Val Arg Trp
 145 150 155 160
 Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Ala Gly Val Val Ser Thr Gly Leu

165 170 175
 Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Leu Val Met Leu Glu Thr
 180 185 190
 Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His Pro Ser
 195 200 205

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

Ser Gly Leu Gln Pro Thr Gly Phe Leu Ser
 260 265

<210> 24

<211> 192

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 24

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

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

100 105 110
Thr Pro Pro Val Val Asn Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro Val

115 120 125
Thr Thr Gly Val Ser Glu Thr Val Phe Leu Pro Arg Glu Asp His Leu

130 135 140
Phe Arg Lys Phe His Tyr Leu Pro Phe Leu Pro Ser Thr Glu Asp Val

145 150 155 160
Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu Lys

165 170 175
His Trp Glu Phe Asp Ala Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr Thr Glu Asn

180 185 190
<210> 25

<211> 576

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 25

Ala Thr Cys Ala Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Thr Gly
1 5 10 15

Thr Gly Ala Thr Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly Ala
20 25 30

Gly Thr Thr Cys Thr Ala Thr Cys Thr Gly Ala Ala Thr Cys Cys Thr
35 40 45

Gly Ala Cys Cys Ala Ala Thr Cys Ala Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr
50 55 60

Thr Thr Ala Thr Gly Thr Thr Thr Gly Ala Cys Thr Thr Thr Gly Ala
65 70 75 80

Thr Gly Gly Thr Gly Ala Thr Gly Ala Gly Ala Thr Thr Thr Thr Cys
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ala Thr Gly Gly Cys Ala Ala
100 105 110

Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Gly Ala Cys Gly Gly Thr Cys Thr Gly
115 120 125
Gly Cys Gly Gly Cys Thr Thr Gly Ala Ala Gly Ala Ala Thr Thr Thr
130 135 140
Gly Gly Ala Cys Gly Ala Thr Thr Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Thr
145 150 155 160
Thr Thr Gly Ala Gly Gly Cys Thr Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Cys
165 170 175
Ala Thr Thr Gly Gly Cys Cys Ala Ala Cys Ala Thr Ala Gly Cys Thr
180 185 190
Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Ala Gly Cys Cys Ala Ala Cys Cys
195 200 205
Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Ala Thr Gly Ala Cys Ala Ala Ala
210 215 220
Gly Cys Gly Cys Thr Cys Cys Ala Ala Cys Thr Ala Thr Ala Cys Thr
225 230 235 240
Cys Cys Gly Ala Thr Cys Ala Cys Cys Ala Ala Thr Gly Thr Ala Cys
245 250 255
Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly Gly Thr Ala Ala Cys Thr Gly Thr
260 265 270
Gly Cys Thr Cys Ala Cys Ala Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Cys Thr
275 280 285
Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly Cys
290 295 300
Cys Cys Ala Ala Cys Gly Thr Cys Cys Thr Cys Ala Thr Cys Thr Gly
305 310 315 320
Thr Thr Thr Cys Ala Thr Ala Gly Ala Cys Ala Ala Gly Thr Thr Cys
325 330 335
Ala Cys Cys Cys Cys Ala Cys Cys Ala Gly Thr Gly Gly Thr Cys Ala
340 345 350
Ala Thr Gly Thr Cys Ala Cys Gly Thr Gly Gly Cys Thr Thr Cys Gly

355 Ala Ala Ala Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala Cys Cys Thr Gly Thr Cys
 370 375 380
 Ala Cys Cys Ala Cys Ala Gly Gly Ala Gly Thr Gly Thr Cys Ala Gly
 385 390 395 400
 Ala Gly Ala Cys Ala Gly Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Cys Cys
 405 410 415
 Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala Gly Ala Cys Cys Ala Cys Cys Thr Thr
 420 425 430
 Thr Thr Cys Cys Gly Cys Ala Ala Gly Thr Thr Cys Cys Ala Cys Thr
 435 440 445
 Ala Thr Cys Thr Cys Cys Cys Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Cys Cys
 450 455 460
 Cys Thr Cys Ala Ala Cys Thr Gly Ala Gly Gly Ala Cys Gly Thr Thr
 465 470 475 480
 Thr Ala Cys Gly Ala Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly Gly Thr Gly Gly
 485 490 495
 Ala Gly Cys Ala Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Thr Thr Gly Gly Ala
 500 505 510
 Thr Gly Ala Gly Cys Cys Thr Cys Thr Thr Cys Thr Cys Ala Ala Gly
 515 520 525
 Cys Ala Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Thr Thr Thr Gly Ala Thr Gly
 530 535 540
 Cys Thr Cys Cys Ala Ala Gly Cys Cys Cys Thr Cys Thr Cys Cys Cys
 545 550 555 560
 Ala Gly Ala Gly Ala Cys Thr Ala Cys Ala Gly Ala Gly Ala Ala Cys
 565 570 575
 <210> 26
 <211> 269
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 26

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu

1 5 10 15

Ala Ile Lys Glu Glu His Val Ile Ile Gln Ala Glu Phe Tyr Leu Asn

20 25 30

Pro Asp Gln Ser Gly Glu Phe Met Phe Asp Phe Asp Gly Asp Glu Ile

35 40 45

Phe His Val Asp Met Ala Lys Lys Glu Thr Val Trp Arg Leu Glu Glu

50 55 60

Phe Gly Arg Phe Ala Ser Phe Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Phe Thr Pro Pro Val Val Asn Val Thr Trp Leu Arg Asn Gly Lys Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Glu Pro Leu Leu

180 185 190

Lys His Trp Glu Phe Asp Ala Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr Thr Glu

195 200 205

Asn Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Arg Ala Ala Phe Leu Arg Gln

210 215 220

Arg Asn Thr Ala Leu Arg Thr Glu Val Ala Glu Leu Glu Gln Glu Val

225 230 235 240
 Gln Arg Leu Glu Asn Glu Val Ser Gln Tyr Glu Thr Arg Tyr Gly Pro
 245 250 255
 Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser His His His His His His
 260 265
 <210> 27
 <211> 295
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Construct
 <400> 27
 Met Glu His Gln Leu Leu Cys Cys Glu Val Glu Thr Ile Arg Arg Ala
 1 5 10 15

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

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

 Val Asn Lys Leu Lys Trp Asn Leu Ala Ala Met Thr Pro His Asp Phe
 145 150 155 160
 Ile Glu His Phe Leu Ser Lys Met Pro Glu Ala Glu Glu Asn Lys Gln

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

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

Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Val Asp Leu Ala Cys Thr Pro Thr
 275 280 285
 Asp Val Arg Asp Val Asp Ile
 290 295

<210> 28

<211> 5654

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 28

Met Ser Val Gly Arg Arg Lys Leu Ala Leu Leu Trp Ala Leu Ala Leu
 1 5 10 15
 Ala Leu Ala Cys Thr Arg His Thr Gly His Ala Gln Asp Gly Ser Ser
 20 25 30

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

65				70				75				80			
Cys	Ser	Thr	Trp	Gly	Ser	Phe	His	Tyr	Lys	Thr	Phe	Asp	Gly	Asp	Val
				85				90				95			
Phe	Arg	Phe	Pro	Gly	Leu	Cys	Asn	Tyr	Val	Phe	Ser	Glu	His	Cys	Gly
				100				105				110			
Ala	Ala	Tyr	Glu	Asp	Phe	Asn	Ile	Gln	Leu	Arg	Arg	Ser	Gln	Glu	Ser
115				120				125							
Ala	Ala	Pro	Thr	Leu	Ser	Arg	Val	Leu	Met	Lys	Val	Asp	Gly	Val	Val
130				135				140							
Ile	Gln	Leu	Thr	Lys	Gly	Ser	Val	Leu	Val	Asn	Gly	His	Pro	Val	Leu
145				150				155				160			
Leu	Pro	Phe	Ser	Gln	Ser	Gly	Val	Leu	Ile	Gln	Gln	Ser	Ser	Ser	Tyr
				165				170				175			
Thr	Lys	Val	Glu	Ala	Arg	Leu	Gly	Leu	Val	Leu	Met	Trp	Asn	His	Asp
180				185				190							
Asp	Ser	Leu	Leu	Leu	Glu	Leu	Asp	Thr	Lys	Tyr	Ala	Asn	Lys	Thr	Cys
195				200				205							
Gly	Leu	Cys	Gly	Asp	Phe	Asn	Gly	Met	Pro	Val	Val	Ser	Glu	Leu	Leu
210				215				220							
Ser	His	Asn	Thr	Lys	Leu	Thr	Pro	Met	Glu	Phe	Gly	Asn	Leu	Gln	Lys
225				230				235				240			
Met	Asp	Asp	Pro	Thr	Asp	Gln	Cys	Gln	Asp	Pro	Val	Pro	Glu	Pro	Pro
				245				250				255			
Arg	Asn	Cys	Ser	Thr	Gly	Phe	Gly	Ile	Cys	Glu	Glu	Leu	Leu	His	Gly
260				265				270							
Gln	Leu	Phe	Ser	Gly	Cys	Val	Ala	Leu	Val	Asp	Val	Gly	Ser	Tyr	Leu
275				280				285							
Glu	Ala	Cys	Arg	Gln	Asp	Leu	Cys	Phe	Cys	Glu	Asp	Thr	Asp	Leu	Leu
290				295				300							
Ser	Cys	Val	Cys	His	Thr	Leu	Ala	Glu	Tyr	Ser	Arg	Gln	Cys	Thr	His
305				310				315				320			

Ala Gly Gly Leu Pro Gln Asp Trp Arg Gly Pro Asp Phe Cys Pro Gln
325 330 335

Lys Cys Pro Asn Asn Met Gln Tyr His Glu Cys Arg Ser Pro Cys Ala
340 345 350

Asp Thr Cys Ser Asn Gln Glu His Ser Arg Ala Cys Glu Asp His Cys
355 360 365

Val Ala Gly Cys Phe Cys Pro Glu Gly Thr Val Leu Asp Asp Ile Gly
370 375 380

Gln Thr Gly Cys Val Pro Val Ser Lys Cys Ala Cys Val Tyr Asn Gly
385 390 395 400

Ala Ala Tyr Ala Pro Gly Ala Thr Tyr Ser Thr Asp Cys Thr Asn Cys
405 410 415

Thr Cys Ser Gly Gly Arg Trp Ser Cys Gln Glu Val Pro Cys Pro Gly
420 425 430

Thr Cys Ser Val Leu Gly Gly Ala His Phe Ser Thr Phe Asp Gly Lys
435 440 445

Gln Tyr Thr Val His Gly Asp Cys Ser Tyr Val Leu Thr Lys Pro Cys
450 455 460

Asp Ser Ser Ala Phe Thr Val Leu Ala Glu Leu Arg Arg Cys Gly Leu
465 470 475 480

Thr Asp Ser Glu Thr Cys Leu Lys Ser Val Thr Leu Ser Leu Asp Gly
485 490 495

Ala Gln Thr Val Val Val Ile Lys Ala Ser Gly Glu Val Phe Leu Asn
500 505 510

Gln Ile Tyr Thr Gln Leu Pro Ile Ser Ala Ala Asn Val Thr Ile Phe
515 520 525

Arg Pro Ser Thr Phe Phe Ile Ile Ala Gln Thr Ser Leu Gly Leu Gln
530 535 540

Leu Asn Leu Gln Leu Val Pro Thr Met Gln Leu Phe Met Gln Leu Ala
545 550 555 560

Pro Lys Leu Arg Gly Gln Thr Cys Gly Leu Cys Gly Asn Phe Asn Ser

565 570 575
 Ile Gln Ala Asp Asp Phe Arg Thr Leu Ser Gly Val Val Glu Ala Thr
 580 585 590
 Ala Ala Ala Phe Phe Asn Thr Phe Lys Thr Gln Ala Ala Cys Pro Asn
 595 600 605

 Ile Arg Asn Ser Phe Glu Asp Pro Cys Ser Leu Ser Val Glu Asn Glu
 610 615 620
 Lys Tyr Ala Gln His Trp Cys Ser Gln Leu Thr Asp Ala Asp Gly Pro
 625 630 635 640
 Phe Gly Arg Cys His Ala Ala Val Lys Pro Gly Thr Tyr Tyr Ser Asn
 645 650 655
 Cys Met Phe Asp Thr Cys Asn Cys Glu Arg Ser Glu Asp Cys Leu Cys
 660 665 670

 Ala Ala Leu Ser Ser Tyr Val His Ala Cys Ala Ala Lys Gly Val Gln
 675 680 685
 Leu Gly Gly Trp Arg Asp Gly Val Cys Thr Lys Pro Met Thr Thr Cys
 690 695 700
 Pro Lys Ser Met Thr Tyr His Tyr His Val Ser Thr Cys Gln Pro Thr
 705 710 715 720
 Cys Arg Ser Leu Ser Glu Gly Asp Ile Thr Cys Ser Val Gly Phe Ile
 725 730 735

 Pro Val Asp Gly Cys Ile Cys Pro Lys Gly Thr Phe Leu Asp Asp Thr
 740 745 750
 Gly Lys Cys Val Gln Ala Ser Asn Cys Pro Cys Tyr His Arg Gly Ser
 755 760 765
 Met Ile Pro Asn Gly Glu Ser Val His Asp Ser Gly Ala Ile Cys Thr
 770 775 780
 Cys Thr His Gly Lys Leu Ser Cys Ile Gly Gly Gln Ala Pro Ala Pro
 785 790 795 800

 Val Cys Ala Ala Pro Met Val Phe Phe Asp Cys Arg Asn Ala Thr Pro
 805 810 815

Gly Asp Thr Gly Ala Gly Cys Gln Lys Ser Cys His Thr Leu Asp Met
820 825 830
Thr Cys Tyr Ser Pro Gln Cys Val Pro Gly Cys Val Cys Pro Asp Gly
835 840 845
Leu Val Ala Asp Gly Glu Gly Gly Cys Ile Thr Ala Glu Asp Cys Pro
850 855 860

Cys Val His Asn Glu Ala Ser Tyr Arg Ala Gly Gln Thr Ile Arg Val
865 870 875 880
Gly Cys Asn Thr Cys Thr Cys Asp Ser Arg Met Trp Arg Cys Thr Asp
885 890 895
Asp Pro Cys Leu Ala Thr Cys Ala Val Tyr Gly Asp Gly His Tyr Leu
900 905 910
Thr Phe Asp Gly Gln Ser Tyr Ser Phe Asn Gly Asp Cys Glu Tyr Thr
915 920 925

Leu Val Gln Asn His Cys Gly Gly Lys Asp Ser Thr Gln Asp Ser Phe
930 935 940
Arg Val Val Thr Glu Asn Val Pro Cys Gly Thr Thr Gly Thr Thr Cys
945 950 955 960
Ser Lys Ala Ile Lys Ile Phe Leu Gly Gly Phe Glu Leu Lys Leu Ser
965 970 975
His Gly Lys Val Glu Val Ile Gly Thr Asp Glu Ser Gln Glu Val Pro
980 985 990

Tyr Thr Ile Arg Gln Met Gly Ile Tyr Leu Val Val Asp Thr Asp Ile
995 1000 1005
Gly Leu Val Leu Leu Trp Asp Lys Lys Thr Ser Ile Phe Ile Asn
1010 1015 1020
Leu Ser Pro Glu Phe Lys Gly Arg Val Cys Gly Leu Cys Gly Asn
1025 1030 1035
Phe Asp Asp Ile Ala Val Asn Asp Phe Ala Thr Arg Ser Arg Ser
1040 1045 1050

Val Val Gly Asp Val Leu Glu Phe Gly Asn Ser Trp Lys Leu Ser

1055	1060	1065
Pro Ser Cys Pro Asp Ala Leu	Ala Pro Lys Asp Pro	Cys Thr Ala
1070	1075	1080
Asn Pro Phe Arg Lys Ser Trp	Ala Gln Lys Gln Cys	Ser Ile Leu
1085	1090	1095
His Gly Pro Thr Phe Ala Ala	Cys His Ala His Val	Glu Pro Ala
1100	1105	1110
Arg Tyr Tyr Glu Ala Cys Val	Asn Asp Ala Cys Ala	Cys Asp Ser
1115	1120	1125
Gly Gly Asp Cys Glu Cys Phe	Cys Thr Ala Val Ala	Ala Tyr Ala
1130	1135	1140
Gln Ala Cys His Glu Val Gly	Leu Cys Val Ser Trp	Arg Thr Pro
1145	1150	1155
Ser Ile Cys Pro Leu Phe Cys	Asp Tyr Tyr Asn Pro	Glu Gly Gln
1160	1165	1170
Cys Glu Trp His Tyr Gln Pro	Cys Gly Val Pro Cys	Leu Arg Thr
1175	1180	1185
Cys Arg Asn Pro Arg Gly Asp	Cys Leu Arg Asp Val	Arg Gly Leu
1190	1195	1200
Glu Gly Cys Tyr Pro Lys Cys	Pro Pro Glu Ala Pro	Ile Phe Asp
1205	1210	1215
Glu Asp Lys Met Gln Cys Val	Ala Thr Cys Pro Thr	Pro Pro Leu
1220	1225	1230
Pro Pro Arg Cys His Val His	Gly Lys Ser Tyr Arg	Pro Gly Ala
1235	1240	1245
Val Val Pro Ser Asp Lys Asn	Cys Gln Ser Cys Leu	Cys Thr Glu
1250	1255	1260
Arg Gly Val Glu Cys Thr Tyr	Lys Ala Glu Ala Cys	Val Cys Thr
1265	1270	1275
Tyr Asn Gly Gln Arg Phe His	Pro Gly Asp Val Ile	Tyr His Thr
1280	1285	1290

Thr Asp Gly Thr Gly Gly Cys Ile Ser Ala Arg Cys Gly Ala Asn		
1295	1300	1305
Gly Thr Ile Glu Arg Arg Val Tyr Pro Cys Ser Pro Thr Thr Pro		
1310	1315	1320
Val Pro Pro Thr Thr Phe Ser Phe Ser Thr Pro Pro Leu Val Val		
1325	1330	1335
Ser Ser Thr His Thr Pro Ser Asn Gly Pro Ser Ser Ala His Thr		
1340	1345	1350
Gly Pro Pro Ser Ser Ala Trp Pro Thr Thr Ala Gly Thr Ser Pro		
1355	1360	1365
Arg Thr Arg Leu Pro Thr Ala Ser Ala Ser Leu Pro Pro Val Cys		
1370	1375	1380
Gly Glu Lys Cys Leu Trp Ser Pro Trp Met Asp Val Ser Arg Pro		
1385	1390	1395
Gly Arg Gly Thr Asp Ser Gly Asp Phe Asp Thr Leu Glu Asn Leu		
1400	1405	1410
Arg Ala His Gly Tyr Arg Val Cys Glu Ser Pro Arg Ser Val Glu		
1415	1420	1425
Cys Arg Ala Glu Asp Ala Pro Gly Val Pro Leu Arg Ala Leu Gly		
1430	1435	1440
Gln Arg Val Gln Cys Ser Pro Asp Val Gly Leu Thr Cys Arg Asn		
1445	1450	1455
Arg Glu Gln Ala Ser Gly Leu Cys Tyr Asn Tyr Gln Ile Arg Val		
1460	1465	1470
Gln Cys Cys Thr Pro Leu Pro Cys Ser Thr Ser Ser Ser Pro Ala		
1475	1480	1485
Gln Thr Thr Pro Pro Thr Thr Ser Lys Thr Thr Glu Thr Arg Ala		
1490	1495	1500
Ser Gly Ser Ser Ala Pro Ser Ser Thr Pro Gly Thr Val Ser Leu		
1505	1510	1515
Ser Thr Ala Arg Thr Thr Pro Ala Pro Gly Thr Ala Thr Ser Val		

1520	1525	1530
Lys Lys Thr Phe Ser Thr Pro Ser Pro Pro Pro Val Pro Ala Thr		
1535	1540	1545
Ser Thr Ser Ser Met Ser Thr Thr Ala Pro Gly Thr Ser Val Val		
1550	1555	1560
Ser Ser Lys Pro Thr Pro Thr Glu Pro Ser Thr Ser Ser Cys Leu		
1565	1570	1575
Gln Glu Leu Cys Thr Trp Thr Glu Trp Ile Asp Gly Ser Tyr Pro		
1580	1585	1590
Ala Pro Gly Ile Asn Gly Gly Asp Phe Asp Thr Phe Gln Asn Leu		
1595	1600	1605
Arg Asp Glu Gly Tyr Thr Phe Cys Glu Ser Pro Arg Ser Val Gln		
1610	1615	1620
Cys Arg Ala Glu Ser Phe Pro Asn Thr Pro Leu Ala Asp Leu Gly		
1625	1630	1635
Gln Asp Val Ile Cys Ser His Thr Glu Gly Leu Ile Cys Leu Asn		
1640	1645	1650
Lys Asn Gln Leu Pro Pro Ile Cys Tyr Asn Tyr Glu Ile Arg Ile		
1655	1660	1665
Gln Cys Cys Glu Thr Val Asn Val Cys Arg Asp Ile Thr Arg Leu		
1670	1675	1680
Pro Lys Thr Val Ala Thr Thr Arg Pro Thr Pro His Pro Thr Gly		
1685	1690	1695
Ala Gln Thr Gln Thr Thr Phe Thr Thr His Met Pro Ser Ala Ser		
1700	1705	1710
Thr Glu Gln Pro Thr Ala Thr Ser Arg Gly Gly Pro Thr Ala Thr		
1715	1720	1725
Ser Val Thr Gln Gly Thr His Thr Thr Leu Val Thr Arg Asn Cys		
1730	1735	1740
His Pro Arg Cys Thr Trp Thr Lys Trp Phe Asp Val Asp Phe Pro		
1745	1750	1755

Ser Pro Gly Pro His Gly Gly Asp Lys Glu Thr Tyr Asn Asn Ile
1760 1765 1770

Ile Arg Ser Gly Glu Lys Ile Cys Arg Arg Pro Glu Glu Ile Thr
1775 1780 1785

Arg Leu Gln Cys Arg Ala Lys Ser His Pro Glu Val Ser Ile Glu
1790 1795 1800

His Leu Gly Gln Val Val Gln Cys Ser Arg Glu Glu Gly Leu Val
1805 1810 1815

Cys Arg Asn Gln Asp Gln Gln Gly Pro Phe Lys Met Cys Leu Asn
1820 1825 1830

Tyr Glu Val Arg Val Leu Cys Cys Glu Thr Pro Arg Gly Cys His
1835 1840 1845

Met Thr Ser Thr Pro Gly Ser Thr Ser Ser Ser Pro Ala Gln Thr
1850 1855 1860

Thr Pro Ser Thr Thr Ser Lys Thr Thr Glu Thr Gln Ala Ser Gly
1865 1870 1875

Ser Ser Ala Pro Ser Ser Thr Pro Gly Thr Val Ser Leu Ser Thr
1880 1885 1890

Ala Arg Thr Thr Pro Ala Pro Gly Thr Ala Thr Ser Val Lys Lys
1895 1900 1905

Thr Phe Ser Thr Pro Ser Pro Pro Pro Val Pro Ala Thr Ser Thr
1910 1915 1920

Ser Ser Met Ser Thr Thr Ala Pro Gly Thr Ser Val Val Ser Ser
1925 1930 1935

Lys Pro Thr Pro Thr Glu Pro Ser Thr Ser Ser Cys Leu Gln Glu
1940 1945 1950

Leu Cys Thr Trp Thr Glu Trp Ile Asp Gly Ser Tyr Pro Ala Pro
1955 1960 1965

Gly Ile Asn Gly Gly Asp Phe Asp Thr Phe Gln Asn Leu Arg Asp
1970 1975 1980

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

1985	1990	1995
Ala Glu Ser Phe Pro Asn Thr	Pro Leu Ala Asp Leu	Gly Gln Asp
2000	2005	2010
Val Ile Cys Ser His Thr Glu	Gly Leu Ile Cys Leu	Asn Lys Asn
2015	2020	2025
Gln Leu Pro Pro Ile Cys Tyr	Asn Tyr Glu Ile Arg	Ile Gln Cys
2030	2035	2040
Cys Glu Thr Val Asn Val Cys	Arg Asp Ile Thr Arg	Pro Pro Lys
2045	2050	2055
Thr Val Ala Thr Thr Arg Pro	Thr Pro His Pro Thr	Gly Ala Gln
2060	2065	2070
Thr Gln Thr Thr Phe Thr Thr	His Met Pro Ser Ala	Ser Thr Glu
2075	2080	2085
Gln Pro Thr Ala Thr Ser Arg	Gly Gly Pro Thr Ala	Thr Ser Val
2090	2095	2100
Thr Gln Gly Thr His Thr Thr	Pro Val Thr Arg Asn	Cys His Pro
2105	2110	2115
Arg Cys Thr Trp Thr Thr Trp	Phe Asp Val Asp Phe	Pro Ser Pro
2120	2125	2130
Gly Pro His Gly Gly Asp Lys	Glu Thr Tyr Asn Asn	Ile Ile Arg
2135	2140	2145
Ser Gly Glu Lys Ile Cys Arg	Arg Pro Glu Glu Ile	Thr Arg Leu
2150	2155	2160
Gln Cys Arg Ala Lys Ser His	Pro Glu Val Ser Ile	Glu His Leu
2165	2170	2175
Gly Gln Val Val Gln Cys Ser	Arg Glu Glu Gly Leu	Val Cys Arg
2180	2185	2190
Asn Gln Asp Gln Gln Gly Pro	Phe Lys Met Cys Leu	Asn Tyr Glu
2195	2200	2205
Val Arg Val Leu Cys Cys Glu	Thr Pro Lys Gly Cys	Pro Val Thr
2210	2215	2220

Ser Thr Pro Val Thr Ala Pro	Ser Thr Pro Ser Gly Arg Ala Thr
2225	2230 2235
Ser Pro Thr Gln Ser Thr Ser	Ser Trp Gln Lys Ser Arg Thr Thr
2240	2245 2250
Thr Leu Val Thr Thr Ser Thr	Thr Ser Thr Pro Gln Thr Ser Thr
2255	2260 2265
Thr Tyr Ala His Thr Thr Ser	Thr Thr Ser Ala Pro Thr Ala Arg
2270	2275 2280
Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr	Arg Thr Thr Ser Ala Ser Pro Ala
2285	2290 2295
Ser Thr Thr Ser Gly Pro Gly	Asn Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr
2300	2305 2310
Thr Ser Thr Ile Ser Ala Pro	Thr Thr Ser Ile Thr Ser Ala Pro
2315	2320 2325
Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala	Pro Thr Ser Ser Thr Thr Ser Gly
2330	2335 2340
Pro Gly Thr Thr Pro Ser Pro	Val Pro Thr Thr Ser Ile Thr Ser
2345	2350 2355
Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr	Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr
2360	2365 2370
Ser Ala Arg Thr Ser Ser Thr	Thr Ser Ala Thr Thr Thr Ser Arg
2375	2380 2385
Ile Ser Gly Pro Glu Thr Thr	Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser
2390	2395 2400
Thr Thr Ser Ala Thr Thr Thr	Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr
2405	2410 2415
Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr	Ser Ser Thr Thr Ser Ser Pro Gln
2420	2425 2430
Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro	Thr Thr Ser Thr Thr Ser Gly Pro
2435	2440 2445
Gly Thr Thr Pro Ser Pro Val	Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala

2450	2455	2460
Pro Thr Thr Arg Thr Thr Ser	Ala Pro Lys Ser Ser	Thr Thr Ser
2465	2470	2475
Ala Ala Thr Thr Ser Thr Thr	Ser Gly Pro Glu Thr	Thr Pro Arg
2480	2485	2490
Pro Val Pro Thr Thr Ser Thr	Thr Ser Ser Pro Thr	Thr Ser Thr
2495	2500	2505
Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser	Thr Thr Ser Ala Ser	Thr Thr Ser
2510	2515	2520
Thr Thr Ser Gly Ala Gly Thr	Thr Pro Ser Pro Val	Pro Thr Thr
2525	2530	2535
Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr	Thr Ser Thr Thr Ser	Ala Pro Ile
2540	2545	2550
Ser Ser Thr Thr Ser Ala Thr	Thr Thr Ser Thr Thr	Ser Gly Pro
2555	2560	2565
Gly Thr Thr Pro Ser Pro Val	Pro Thr Thr Ser Thr	Thr Ser Ala
2570	2575	2580
Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser	Gly Pro Gly Thr Thr	Pro Ser Ala
2585	2590	2595
Val Pro Thr Thr Ser Ile Thr	Ser Ala Pro Thr Thr	Ser Thr Asn
2600	2605	2610
Ser Ala Pro Ile Ser Ser Thr	Thr Ser Ala Thr Thr	Thr Ser Arg
2615	2620	2625
Ile Ser Gly Pro Glu Thr Thr	Pro Ser Pro Val Pro	Thr Ala Ser
2630	2635	2640
Thr Thr Ser Ala Ser Thr Thr	Ser Thr Thr Ser Gly	Pro Gly Thr
2645	2650	2655
Thr Pro Ser Pro Val Pro Thr	Thr Ser Thr Ile Ser	Val Pro Thr
2660	2665	2670
Thr Ser Thr Thr Ser Ala Ser	Thr Thr Ser Thr Thr	Ser Ala Ser
2675	2680	2685

Thr Thr Ser Thr Thr Ser Gly Pro Gly Thr Thr Pro Ser Pro Val		
2690	2695	2700
Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser		
2705	2710	2715
Ala Pro Thr Thr Ser Thr Ile Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr		
2720	2725	2730
Ser Ala Thr Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Pro Arg Arg		
2735	2740	2745
Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Ile Ser Ala Ser Thr Thr Ser		
2750	2755	2760
Thr Thr Ser Ala Thr Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Thr Thr Thr		
2765	2770	2775
Ser Thr Ile Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Leu Ser Pro Thr		
2780	2785	2790
Thr Ser Thr Thr Ser Thr Thr Ile Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro		
2795	2800	2805
Ile Ser Ser Thr Thr Ser Thr Pro Gln Thr Ser Thr Thr Ser Ala		
2810	2815	2820
Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Gly Pro Gly Thr Thr Ser Ser Pro		
2825	2830	2835
Val Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr		
2840	2845	2850
Ser Ala Pro Thr Thr Arg Thr Thr Ser Val Pro Thr Ser Ser Thr		
2855	2860	2865
Thr Ser Thr Ala Thr Thr Ser Thr Thr Ser Gly Pro Gly Thr Thr		
2870	2875	2880
Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr		
2885	2890	2895
Arg Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr		
2900	2905	2910
Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Ser Ser Thr Thr Ser Ala Thr		

2915	2920	2925
Thr Thr Ser Thr Ile Ser Val	Pro Thr Thr Ser Thr	Thr Ser Val
2930	2935	2940
Pro Gly Thr Thr Pro Ser Pro	Val Pro Thr Thr Ser	Thr Ile Ser
2945	2950	2955
Val Pro Thr Thr Ser Thr Thr	Ser Ala Ser Thr Thr	Ser Thr Thr
2960	2965	2970
Ser Gly Pro Gly Thr Thr Pro	Ser Pro Val Pro Thr	Thr Ser Thr
2975	2980	2985
Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser	Thr Thr Ser Ala Pro	Thr Thr Ser
2990	2995	3000
Thr Ile Ser Ala Pro Thr Thr	Ser Thr Pro Ser Ala	Pro Thr Thr
3005	3010	3015
Ser Thr Thr Leu Ala Pro Thr	Thr Ser Thr Thr Ser	Ala Pro Thr
3020	3025	3030
Thr Ser Thr Thr Ser Thr Pro	Thr Ser Ser Thr Thr	Ser Ser Pro
3035	3040	3045
Gln Thr Ser Thr Thr Ser Ala	Ser Thr Thr Ser Ile	Thr Ser Gly
3050	3055	3060
Pro Gly Thr Thr Pro Ser Pro	Val Pro Thr Thr Ser	Thr Thr Ser
3065	3070	3075
Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr	Ser Ala Ala Thr Thr	Ser Thr Ile
3080	3085	3090
Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr	Thr Ser Ala Pro Thr	Thr Ser Thr
3095	3100	3105
Thr Ser Ala Ser Thr Ala Ser	Lys Thr Ser Gly Leu	Gly Thr Thr
3110	3115	3120
Pro Ser Pro Ile Pro Thr Thr	Ser Thr Thr Ser Pro	Pro Thr Thr
3125	3130	3135
Ser Thr Thr Ser Ala Ser Thr	Ala Ser Lys Thr Ser	Gly Pro Gly
3140	3145	3150

Thr Thr	Pro Ser	Pro Val	Pro	Thr Thr	Ser Thr	Ile	Phe Ala	Pro
3155			3160			3165		
Arg Thr	Ser Thr	Thr Ser	Ala	Ser Thr	Thr Ser	Thr	Thr Pro	Gly
3170			3175			3180		
Pro Gly	Thr Thr	Pro Ser	Pro	Val Pro	Thr Thr	Ser	Thr Ala	Ser
3185			3190			3195		
Val Ser	Lys Thr	Ser Thr	Ser	His Val	Ser Ile	Ser	Lys Thr	Thr
3200			3205			3210		
His Ser	Gln Pro	Val Thr	Arg	Asp Cys	His Leu	Arg	Cys Thr	Trp
3215			3220			3225		
Thr Lys	Trp Phe	Asp Ile	Asp	Phe Pro	Ser Pro	Gly	Pro His	Gly
3230			3235			3240		
Gly Asp	Lys Glu	Thr Tyr	Asn	Asn Ile	Ile Arg	Ser	Gly Glu	Lys
3245			3250			3255		
Ile Cys	Arg Arg	Pro Glu	Glu	Ile Thr	Arg Leu	Gln	Cys Arg	Ala
3260			3265			3270		
Glu Ser	His Pro	Glu Val	Ser	Ile Glu	His Leu	Gly	Gln Val	Val
3275			3280			3285		
Gln Cys	Ser Arg	Glu Glu	Gly	Leu Val	Cys Arg	Asn	Gln Asp	Gln
3290			3295			3300		
Gln Gly	Pro Phe	Lys Met	Cys	Leu Asn	Tyr Glu	Val	Arg Val	Leu
3305			3310			3315		
Cys Cys	Glu Thr	Pro Lys	Gly	Cys Pro	Val Thr	Ser	Thr Pro	Val
3320			3325			3330		
Thr Ala	Pro Ser	Thr Pro	Ser	Gly Arg	Ala Thr	Ser	Pro Thr	Gln
3335			3340			3345		
Ser Thr	Ser Ser	Trp Gln	Lys	Ser Arg	Thr Thr	Thr	Leu Val	Thr
3350			3355			3360		
Thr Ser	Thr Thr	Ser Thr	Pro	Gln Thr	Ser Thr	Thr	Ser Ala	Pro
3365			3370			3375		
Thr Thr	Ser Thr	Thr Ser	Ala	Pro Thr	Thr Ser	Thr	Thr Ser	Ala

3380	3385	3390
Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Thr Pro Gln Thr Ser Ile Ser Ser		
3395	3400	3405
Ala Pro Thr Ser Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr Ser Ser Thr Ile		
3410	3415	3420
Ser Ala Arg Thr Thr Ser Ile Ile Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr		
3425	3430	3435
Thr Ser Ser Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala Thr Thr Thr Ser		
3440	3445	3450
Thr Thr Ser Ala Pro Thr Ser Ser Thr Thr Ser Thr Pro Gln Thr		
3455	3460	3465
Ser Lys Thr Ser Ala Ala Thr Ser Ser Thr Thr Ser Gly Ser Gly		
3470	3475	3480
Thr Thr Pro Ser Pro Val Thr Thr Thr Ser Thr Ala Ser Val Ser		
3485	3490	3495
Lys Thr Ser Thr Ser His Val Ser Val Ser Lys Thr Thr His Ser		
3500	3505	3510
Gln Pro Val Thr Arg Asp Cys His Pro Arg Cys Thr Trp Thr Lys		
3515	3520	3525
Trp Phe Asp Val Asp Phe Pro Ser Pro Gly Pro His Gly Gly Asp		
3530	3535	3540
Lys Glu Thr Tyr Asn Asn Ile Ile Arg Ser Gly Glu Lys Ile Cys		
3545	3550	3555
Arg Arg Pro Glu Glu Ile Thr Arg Leu Gln Cys Arg Ala Lys Ser		
3560	3565	3570
His Pro Glu Val Ser Ile Glu His Leu Gly Gln Val Val Gln Cys		
3575	3580	3585
Ser Arg Glu Glu Gly Leu Val Cys Arg Asn Gln Asp Gln Gln Gly		
3590	3595	3600
Pro Phe Lys Met Cys Leu Asn Tyr Glu Val Arg Val Leu Cys Cys		
3605	3610	3615

Glu Thr	Pro Lys Gly Cys Pro	Val Thr Ser Thr Ser	Val Thr Ala
3620	3625	3630	
Pro Ser	Thr Pro Ser Gly Arg	Ala Thr Ser Pro Thr	Gln Ser Thr
3635	3640	3645	
Ser Ser	Trp Gln Lys Ser Arg	Thr Thr Thr Leu Val	Thr Ser Ser
3650	3655	3660	
Ile Thr	Ser Thr Thr Gln Thr	Ser Thr Thr Ser Ala	Pro Thr Thr
3665	3670	3675	
Ser Thr	Thr Pro Ala Ser Ile	Pro Ser Thr Thr Ser	Ala Pro Thr
3680	3685	3690	
Thr Ser	Thr Thr Ser Ala Pro	Thr Thr Ser Thr Thr	Ser Ala Pro
3695	3700	3705	
Thr Thr	Ser Thr Thr Ser Thr	Pro Gln Thr Thr Thr	Ser Ser Ala
3710	3715	3720	
Pro Thr	Ser Ser Thr Thr Ser	Ala Pro Thr Thr Ser	Thr Ile Ser
3725	3730	3735	
Ala Pro	Thr Thr Ser Thr Ile	Ser Ala Pro Thr Thr	Ser Thr Thr
3740	3745	3750	
Ser Ala	Pro Thr Ala Ser Thr	Thr Ser Ala Pro Thr	Ser Thr Ser
3755	3760	3765	
Ser Ala	Pro Thr Thr Asn Thr	Thr Ser Ala Pro Thr	Thr Ser Thr
3770	3775	3780	
Thr Ser	Ala Pro Ile Thr Ser	Thr Ile Ser Ala Pro	Thr Thr Ser
3785	3790	3795	
Thr Thr	Ser Thr Pro Gln Thr	Ser Thr Ile Ser Ser	Pro Thr Thr
3800	3805	3810	
Ser Thr	Thr Ser Thr Pro Gln	Thr Ser Thr Thr Ser	Ser Pro Thr
3815	3820	3825	
Thr Ser	Thr Thr Ser Ala Pro	Thr Thr Ser Thr Thr	Ser Ala Pro
3830	3835	3840	
Thr Thr	Ser Thr Thr Ser Thr	Pro Gln Thr Ser Ile	Ser Ser Ala

3845	3850	3855
Pro Thr Ser Ser Thr Thr Ser	Ala Pro Thr Ala Ser	Thr Ile Ser
3860	3865	3870
Ala Pro Thr Thr Ser Thr Thr	Ser Phe His Thr Thr	Ser Thr Thr
3875	3880	3885
Ser Pro Pro Thr Ser Ser Thr	Ser Ser Thr Pro Gln	Thr Ser Lys
3890	3895	3900
Thr Ser Ala Ala Thr Ser Ser	Thr Thr Ser Gly Ser	Gly Thr Thr
3905	3910	3915
Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr	Ser Thr Ala Ser Val	Ser Lys Thr
3920	3925	3930
Ser Thr Ser His Val Ser Val	Ser Lys Thr Thr His	Ser Gln Pro
3935	3940	3945
Val Thr Arg Asp Cys His Pro	Arg Cys Thr Trp Thr	Lys Trp Phe
3950	3955	3960
Asp Val Asp Phe Pro Ser Pro	Gly Pro His Gly Gly	Asp Lys Glu
3965	3970	3975
Thr Tyr Asn Asn Ile Ile Arg	Ser Gly Glu Lys Ile	Cys Arg Arg
3980	3985	3990
Pro Glu Glu Ile Thr Arg Leu	Gln Cys Arg Ala Glu	Ser His Pro
3995	4000	4005
Glu Val Ser Ile Glu His Leu	Gly Gln Val Val Gln	Cys Ser Arg
4010	4015	4020
Glu Glu Gly Leu Val Cys Arg	Asn Gln Asp Gln Gln	Gly Pro Phe
4025	4030	4035
Lys Met Cys Leu Asn Tyr Glu	Val Arg Val Leu Cys	Cys Glu Thr
4040	4045	4050
Pro Lys Gly Cys Pro Val Thr	Ser Thr Pro Val Thr	Ala Pro Ser
4055	4060	4065
Thr Pro Ser Gly Arg Ala Thr	Ser Pro Thr Gln Ser	Thr Ser Ser
4070	4075	4080

Trp	Gln	Lys	Ser	Arg	Thr	Thr	Thr	Leu	Val	Thr	Thr	Ser	Thr	Thr
4085						4090						4095		
Ser	Thr	Pro	Gln	Thr	Ser	Thr	Thr	Ser	Ala	Pro	Thr	Thr	Ser	Thr
4100						4105						4110		
Ile	Pro	Ala	Ser	Thr	Pro	Ser	Thr	Thr	Ser	Ala	Pro	Thr	Thr	Ser
4115						4120						4125		
Thr	Thr	Ser	Ala	Pro	Thr	Thr	Ser	Thr	Thr	Ser	Ala	Pro	Thr	His
4130						4135						4140		
Arg	Thr	Thr	Ser	Gly	Pro	Thr	Thr	Ser	Thr	Thr	Leu	Ala	Pro	Thr
4145						4150						4155		
Thr	Ser	Thr	Thr	Ser	Ala	Pro	Thr	Thr	Ser	Thr	Asn	Ser	Ala	Pro
4160						4165						4170		
Thr	Thr	Ser	Thr	Ile	Ser	Ala	Ser	Thr	Thr	Ser	Thr	Ile	Ser	Ala
4175						4180						4185		
Pro	Thr	Thr	Ser	Thr	Ile	Ser	Ser	Pro	Thr	Ser	Ser	Thr	Thr	Ser
4190						4195						4200		
Thr	Pro	Gln	Thr	Ser	Lys	Thr	Ser	Ala	Ala	Thr	Ser	Ser	Thr	Thr
4205						4210						4215		
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Thr	Pro	Ser	Pro	Val	Pro	Thr	Thr	Ser	Thr
4220						4225						4230		
Thr	Ser	Ala	Ser	Thr	Thr	Ser	Thr	Thr	Ser	Ala	Pro	Thr	Thr	Ser
4235						4240						4245		
Thr	Thr	Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Thr	Pro	Ser	Pro	Val	Pro	Ser	Thr
4250						4255						4260		
Ser	Thr	Thr	Ser	Ala	Ala	Thr	Thr	Ser	Thr	Thr	Ser	Ala	Pro	Thr
4265						4270						4275		
Thr	Arg	Thr	Thr	Ser	Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Met	Thr	Ser	Gly	Pro
4280						4285						4290		
Gly	Thr	Thr	Pro	Ser	Pro	Val	Pro	Thr	Thr	Ser	Thr	Thr	Ser	Ala
4295						4300						4305		
Pro	Thr	Thr	Ser	Thr	Thr	Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Thr	Pro	Ser	Pro

4310	4315	4320
Val Pro Thr Thr Ser Thr Thr	Ser Ala Pro Ile Thr	Ser Thr Thr
4325	4330	4335
Ser Gly Pro Gly Ser Thr Pro	Ser Pro Val Pro Thr	Thr Ser Thr
4340	4345	4350
Thr Ser Ala Pro Thr Thr Ser	Thr Thr Ser Ala Ser	Thr Ala Ser
4355	4360	4365
Thr Thr Ser Gly Pro Gly Thr	Thr Pro Ser Pro Val	Pro Thr Thr
4370	4375	4380
Ser Thr Thr Ser Ala Pro Thr	Thr Arg Thr Thr Ser	Ala Ser Thr
4385	4390	4395
Ala Ser Thr Thr Ser Gly Pro	Gly Ser Thr Pro Ser	Pro Val Pro
4400	4405	4410
Thr Thr Ser Thr Thr Ser Ala	Pro Thr Thr Arg Thr	Thr Pro Ala
4415	4420	4425
Ser Thr Ala Ser Thr Thr Ser	Gly Pro Gly Thr Thr	Pro Ser Pro
4430	4435	4440
Val Pro Thr Thr Ser Thr Thr	Ser Ala Ser Thr Thr	Ser Thr Ile
4445	4450	4455
Ser Leu Pro Thr Thr Ser Thr	Thr Ser Ala Pro Ile	Thr Ser Met
4460	4465	4470
Thr Ser Gly Pro Gly Thr Thr	Pro Ser Pro Val Pro	Thr Thr Ser
4475	4480	4485
Thr Thr Ser Ala Pro Thr Thr	Ser Thr Thr Ser Ala	Ser Thr Ala
4490	4495	4500
Ser Thr Thr Ser Gly Pro Gly	Thr Thr Pro Ser Pro	Val Pro Thr
4505	4510	4515
Thr Ser Thr Thr Ser Ala Pro	Thr Thr Ser Thr Thr	Ser Ala Ser
4520	4525	4530
Thr Ala Ser Thr Thr Ser Gly	Pro Gly Thr Ser Leu	Ser Pro Val
4535	4540	4545

Pro Thr Thr Ser Thr Thr Ser	Ala Pro Thr Thr Ser	Thr Thr Ser
4550	4555	4560
Gly Pro Gly Thr Thr Pro Ser	Pro Val Pro Thr Thr	Ser Thr Thr
4565	4570	4575
Ser Ala Pro Thr Thr Ser Thr	Thr Ser Gly Pro Gly	Thr Thr Pro
4580	4585	4590
Ser Pro Val Pro Thr Thr Ser	Thr Thr Pro Val Ser	Lys Thr Ser
4595	4600	4605
Thr Ser His Leu Ser Val Ser	Lys Thr Thr His Ser	Gln Pro Val
4610	4615	4620
Thr Ser Asp Cys His Pro Leu	Cys Ala Trp Thr Lys	Trp Phe Asp
4625	4630	4635
Val Asp Phe Pro Ser Pro Gly	Pro His Gly Gly Asp	Lys Glu Thr
4640	4645	4650
Tyr Asn Asn Ile Ile Arg Ser	Gly Glu Lys Ile Cys	Arg Arg Pro
4655	4660	4665
Glu Glu Ile Thr Arg Leu Gln	Cys Arg Ala Glu Ser	His Pro Glu
4670	4675	4680
Val Asn Ile Glu His Leu Gly	Gln Val Val Gln Cys	Ser Arg Glu
4685	4690	4695
Glu Gly Leu Val Cys Arg Asn	Gln Asp Gln Gln Gly	Pro Phe Lys
4700	4705	4710
Met Cys Leu Asn Tyr Glu Val	Arg Val Leu Cys Cys	Glu Thr Pro
4715	4720	4725
Arg Gly Cys Pro Val Thr Ser	Val Thr Pro Tyr Gly	Thr Ser Pro
4730	4735	4740
Thr Asn Ala Leu Tyr Pro Ser	Leu Ser Thr Ser Met	Val Ser Ala
4745	4750	4755
Ser Val Ala Ser Thr Ser Val	Ala Ser Ser Ser Val	Ala Ser Ser
4760	4765	4770
Ser Val Ala Tyr Ser Thr Gln	Thr Cys Phe Cys Asn	Val Ala Asp

4775	4780	4785
Arg Leu Tyr Pro Ala Gly Ser Thr Ile Tyr Arg His Arg Asp Leu		
4790	4795	4800
Ala Gly His Cys Tyr Tyr Ala Leu Cys Ser Gln Asp Cys Gln Val		
4805	4810	4815
Val Arg Gly Val Asp Ser Asp Cys Pro Ser Thr Thr Leu Pro Pro		
4820	4825	4830
Ala Pro Ala Thr Ser Pro Ser Ile Ser Thr Ser Glu Pro Val Thr		
4835	4840	4845
Glu Leu Gly Cys Pro Asn Ala Val Pro Pro Arg Lys Lys Gly Glu		
4850	4855	4860
Thr Trp Ala Thr Pro Asn Cys Ser Glu Ala Thr Cys Glu Gly Asn		
4865	4870	4875
Asn Val Ile Ser Leu Arg Pro Arg Thr Cys Pro Arg Val Glu Lys		
4880	4885	4890
Pro Thr Cys Ala Asn Gly Tyr Pro Ala Val Lys Val Ala Asp Gln		
4895	4900	4905
Asp Gly Cys Cys His His Tyr Gln Cys Gln Cys Val Cys Ser Gly		
4910	4915	4920
Trp Gly Asp Pro His Tyr Ile Thr Phe Asp Gly Thr Tyr Tyr Thr		
4925	4930	4935
Phe Leu Asp Asn Cys Thr Tyr Val Leu Val Gln Gln Ile Val Pro		
4940	4945	4950
Val Tyr Gly His Phe Arg Val Leu Val Asp Asn Tyr Phe Cys Gly		
4955	4960	4965
Ala Glu Asp Gly Leu Ser Cys Pro Arg Ser Ile Ile Leu Glu Tyr		
4970	4975	4980
His Gln Asp Arg Val Val Leu Thr Arg Lys Pro Val His Gly Val		
4985	4990	4995
Met Thr Asn Glu Ile Ile Phe Asn Asn Lys Val Val Ser Pro Gly		
5000	5005	5010

Phe Arg	Lys Asn Gly Ile Val	Val Ser Arg Ile Gly	Val Lys Met
5015	5020	5025	
Tyr Ala	Thr Ile Pro Glu Leu	Gly Val Gln Val Met	Phe Ser Gly
5030	5035	5040	
Leu Ile	Phe Ser Val Glu Val	Pro Phe Ser Lys Phe	Ala Asn Asn
5045	5050	5055	
Thr Glu	Gly Gln Cys Gly Thr	Cys Thr Asn Asp Arg	Lys Asp Glu
5060	5065	5070	
Cys Arg	Thr Pro Arg Gly Thr	Val Val Ala Ser Cys	Ser Glu Met
5075	5080	5085	
Ser Gly	Leu Trp Asn Val Ser	Ile Pro Asp Gln Pro	Ala Cys His
5090	5095	5100	
Arg Pro	His Pro Thr Pro Thr	Thr Val Gly Pro Thr	Thr Val Gly
5105	5110	5115	
Ser Thr	Thr Val Gly Pro Thr	Thr Val Gly Ser Thr	Thr Val Gly
5120	5125	5130	
Pro Thr	Thr Pro Pro Ala Pro	Cys Leu Pro Ser Pro	Ile Cys Gln
5135	5140	5145	
Leu Ile	Leu Ser Lys Val Phe	Glu Pro Cys His Thr	Val Ile Pro
5150	5155	5160	
Pro Leu	Leu Phe Tyr Glu Gly	Cys Val Phe Asp Arg	Cys His Met
5165	5170	5175	
Thr Asp	Leu Asp Val Val Cys	Ser Ser Leu Glu Leu	Tyr Ala Ala
5180	5185	5190	
Leu Cys	Ala Ser His Asp Ile	Cys Ile Asp Trp Arg	Gly Arg Thr
5195	5200	5205	
Gly His	Met Cys Pro Phe Thr	Cys Pro Ala Asp Lys	Val Tyr Gln
5210	5215	5220	
Pro Cys	Gly Pro Ser Asn Pro	Ser Tyr Cys Tyr Gly	Asn Asp Ser
5225	5230	5235	
Ala Ser	Leu Gly Ala Leu Pro	Glu Ala Gly Pro Ile	Thr Glu Gly

5240	5245	5250
Cys Phe Cys Pro Glu Gly Met Thr Leu Phe Ser Thr Ser Ala Gln		
5255	5260	5265
Val Cys Val Pro Thr Gly Cys Pro Arg Cys Leu Gly Pro His Gly		
5270	5275	5280
Glu Pro Val Lys Val Gly His Thr Val Gly Met Asp Cys Gln Glu		
5285	5290	5295
Cys Thr Cys Glu Ala Ala Thr Trp Thr Leu Thr Cys Arg Pro Lys		
5300	5305	5310
Leu Cys Pro Leu Pro Pro Ala Cys Pro Leu Pro Gly Phe Val Pro		
5315	5320	5325
Val Pro Ala Ala Pro Gln Ala Gly Gln Cys Cys Pro Gln Tyr Ser		
5330	5335	5340
Cys Ala Cys Asn Thr Ser Arg Cys Pro Ala Pro Val Gly Cys Pro		
5345	5350	5355
Glu Gly Ala Arg Ala Ile Pro Thr Tyr Gln Glu Gly Ala Cys Cys		
5360	5365	5370
Pro Val Gln Asn Cys Ser Trp Thr Val Cys Ser Ile Asn Gly Thr		
5375	5380	5385
Leu Tyr Gln Pro Gly Ala Val Val Ser Ser Ser Leu Cys Glu Thr		
5390	5395	5400
Cys Arg Cys Glu Leu Pro Gly Gly Pro Pro Ser Asp Ala Phe Val		
5405	5410	5415
Val Ser Cys Glu Thr Gln Ile Cys Asn Thr His Cys Pro Val Gly		
5420	5425	5430
Phe Glu Tyr Gln Glu Gln Ser Gly Gln Cys Cys Gly Thr Cys Val		
5435	5440	5445
Gln Val Ala Cys Val Thr Asn Thr Ser Lys Ser Pro Ala His Leu		
5450	5455	5460
Phe Tyr Pro Gly Glu Thr Trp Ser Asp Ala Gly Asn His Cys Val		
5465	5470	5475

Thr His Gln Cys Glu Lys His Gln Asp Gly Leu Val Val Val Thr
5480 5485 5490

Thr Lys Lys Ala Cys Pro Pro Leu Ser Cys Ser Leu Asp Glu Ala
5495 5500 5505

Arg Met Ser Lys Asp Gly Cys Cys Arg Phe Cys Pro Pro Pro Pro
5510 5515 5520

Pro Pro Tyr Gln Asn Gln Ser Thr Cys Ala Val Tyr His Arg Ser
5525 5530 5535

Leu Ile Ile Gln Gln Gln Gly Cys Ser Ser Ser Glu Pro Val Arg
5540 5545 5550

Leu Ala Tyr Cys Arg Gly Asn Cys Gly Asp Ser Ser Ser Met Tyr
5555 5560 5565

Ser Leu Glu Gly Asn Thr Val Glu His Arg Cys Gln Cys Cys Gln
5570 5575 5580

Glu Leu Arg Thr Ser Leu Arg Asn Val Thr Leu His Cys Thr Asp
5585 5590 5595

Gly Ser Ser Arg Ala Phe Ser Tyr Thr Glu Val Glu Glu Cys Gly
5600 5605 5610

Cys Met Gly Arg Arg Cys Pro Ala Pro Gly Asp Thr Gln His Ser
5615 5620 5625

Glu Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ser Gln Glu Ala Glu Ser Gly Ser
5630 5635 5640

Trp Glu Arg Gly Val Pro Val Ser Pro Met His
5645 5650

<210> 29

<211> 314

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 29

Met Pro Leu Glu Gln Arg Ser Gln His Cys Lys Pro Glu Glu Gly Leu

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

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

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

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

Glu Tyr Arg Gln Val Pro Gly Ser Asp Pro Ala Cys Tyr Glu Phe Leu

260 265 270

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

275 280 285

His Thr Leu Lys Ile Gly Gly Glu Pro His Ile Ser Tyr Pro Pro Leu

290 295 300

His Glu Arg Ala Leu Arg Glu Gly Glu Glu

305 310

<210> 30

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 30

Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala Ala Cys Asn Asn Asn Cys Thr Thr Asn

1 5 10 15

Asn Asn Thr Gly Cys Cys Ala Cys Gly Thr Gly

20 25

<210> 31

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 31

Cys Ala Cys Gly Thr Gly Gly Cys Ala Asn Asn Asn Ala Ala Gly Asn

1 5 10 15

Asn Asn Gly Thr Thr Gly Thr Gly Gly Thr Gly

20 25

<210> 32

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 32

Ala Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Thr Cys Asn Asn Asn Thr

1 5 10 15

Cys Cys Ala Cys Cys Ala Ala Cys Cys Thr Gly

20 25

<210> 33

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 33

Cys Ala Gly Gly Thr Thr Gly Gly Thr Gly Gly Ala Asn Asn Asn Gly

1 5 10 15

Ala Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Thr

20 25

<210> 34

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 34

Cys Ala Gly Ala Thr Cys Asn Asn Asn Gly Thr Gly Asn Asn Asn Cys

1 5 10 15

Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Gly Ala Cys Cys

20 25

<210> 35

<211>

> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 35

Gly Gly Thr Cys Ala Thr Thr Thr Cys Cys Ala Gly Asn Asn Asn Cys

1 5 10 15
Ala Cys Asn Asn Asn Gly Ala Thr Cys Thr Gly

20 25

<210> 36

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 36

Cys Ala Val Cys Thr Leu Tyr Asn Phe Asn Lys Phe Tyr Phe

1 5 10

<210> 37

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 37

Cys Ala Val Ala Pro Tyr Asp Arg Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr

1 5 10 15

Phe

<210> 38

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 38

Cys Ala Gly Val Lys Asp Ser Asn Tyr Gln Leu Ile Trp

1 5 10

<210> 39

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 39

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

1 5 10 15

Phe

<210> 40

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 40

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

1 5 10

<210> 41

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 41

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

1 5 10

<210> 42

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 42

Cys Ala Phe Met Lys Arg Ala Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe

1 5 10 15

<210> 43

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 43

Cys Ala Ser Leu Thr Asp Asn Asn Glu Gln Phe Phe

1 5 10

<210> 44

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 44

Cys Ala Ser Ser Thr Gly Gln Gly Leu Glu Thr Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 45

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 45

Cys Ala Trp Ser Ser Tyr Asn Glu Gln Phe Phe

1 5 10

<210> 46

<211> 16

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 46

Cys Ala Ser Ser Lys Gly Gln Gly Leu Gly Asn Gln Pro Gln His Phe

1 5 10 15

<210> 47

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 47

Cys Ala Ser Arg Arg Asp Leu Ala Ala Phe Phe

1 5 10

<210> 48

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 48

Cys Ala Ser Ser Pro Gly Thr Gly Gly Arg Glu Thr Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 49

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 49

Cys Ala Ser Ser Tyr Trp Pro Thr Arg Glu Thr Gln Tyr Phe

1 5 10

<210> 50

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 50

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

1 5 10 15

Ala Ile Ser Thr

20

<210> 51

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 51

Glu Gly Glu Ile Ser Asp Pro Phe Arg Phe Thr Thr Phe Tyr Ile His

1 5 10 15

Phe Ala Leu Val

20

<210> 52

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 52

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

1 5 10 15

Phe Lys Leu Ile

20

<210> 53

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 53

Phe Lys Leu Ile Gln Asp Leu Leu Ser Phe Ile Asn Pro Gln Leu Leu

1 5 10 15

Ser Ile Leu Ile

20

<210> 54

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 54

Gly Cys Glu Asp Val Arg Val Ser Gly Trp Leu Gln Thr Glu Phe Leu

1 5 10 15

Ser Phe Gln Asp

20

<210> 55

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 55

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

1 5 10 15

Ile Gln Lys Leu

20

<210> 56

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 56

Thr Asp Glu Glu Leu Asp Arg Phe Lys Phe Phe Leu Ser Asp Glu Phe

1 5 10 15

Asn Ile Ala Thr

20

<210> 57

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 57

Arg Ile Ile Ile Ile Ala Arg Tyr Tyr Arg His Ser Gly Phe Leu Glu

1 5 10 15

Val Asn Ser Ala

20

<210> 58

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 58

Arg Thr Ile Pro Ile Asp Gly Asn Phe Phe Thr Tyr Thr Arg His Glu

1 5 10 15

Pro Ile Gly Val

20

<210> 59

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 59

Asp Glu Leu Asp Phe Leu Met Glu Ala Leu Ile Ile Ser Lys Phe Asn

1 5 10 15

His Gln Asn Ile

20

<210> 60

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 60

Val Tyr Gly Asn Thr Ala Leu His Tyr Ala Val Tyr Ser Glu Ile Leu

1 5 10 15

Ser Val Val Ala

20

<210> 61

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 61

Arg Ile Arg Pro Leu Trp Lys His Tyr Phe Gln Asn Thr Gln Gly Leu

1 5 10 15

Ile Phe Val Val

20

<210> 62

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 62

Arg Ile Arg Pro Leu Trp Lys His Tyr Phe Gln Asn Thr Gln Gly Leu

1 5 10 15

Ile Phe Val Val

20

<210> 63

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 63

Ala Val Phe Leu Ala Leu Ser Ala Gln Leu Leu Gln Ala Arg Leu Met

1 5 10 15

Lys Glu Glu Ser

20

<210> 64

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 64

Arg Thr Ile Met Gly Trp Thr Leu Asp Phe Leu Arg Glu Arg Leu Leu

1 5 10 15

Gly Trp Ile Gln

20

<210> 65

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 65

Leu Ser Tyr Lys Leu Ser Gln Lys Gly Tyr Ser Trp Ser Gln Phe Ser

1 5 10 15

Asp Val Glu Glu

20

<210> 66

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 66

Leu Ser Val Lys Lys Gln Phe Glu Glu Leu Thr Leu Gly Glu Phe Leu

1 5 10 15

Lys Leu Asp Arg

20

<210> 67

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 67

Asp Pro Trp Thr Glu His Ala Lys Trp Phe Pro Ser Cys Gln Phe Leu

1 5 10 15

Leu Arg Ser Lys

20

<210> 68

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 68

Tyr Pro Ser Ser Gln Asp Ser Ser Ser Ala Ala Ala Pro Gln Leu Leu

1 5 10 15

Ile Val Leu Leu

20

<210> 69

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 69

Leu Thr Thr Pro Pro Cys Ala Gln Gly Val Ile Trp Thr Val Phe Asn

1 5 10 15

Gln Thr Val Met

20

<210> 70

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 70

Met Gly Phe Gln Lys Phe Ser Pro Phe Leu Ala Leu Ser Ile Leu Val

1 5 10 15

Leu Leu Gln Ala

20

<210> 71

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 71

Val Leu Gln Gln Gln Leu Glu Ser Phe Gln Ala Leu Arg Met Gln Thr

1 5 10 15

Leu Gln Asn Val

20

<210> 72

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 72

Lys Tyr Val Ala Glu Leu Ser Leu Leu Glu Ala Asp Pro Phe Leu Lys

1 5 10 15

Tyr Leu Pro Ser

20

<210> 73

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 73

Gln Gln Ala Ile Arg Glu Lys Tyr Lys Ala Ser Lys Tyr Leu Cys Val

1 5 10 15

Ser Leu Met Glu

20

<210> 74

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 74

Ser Pro Asn Asn Phe Leu Ser Tyr Tyr Arg Leu Thr Arg Phe Leu Ser

1 5 10 15

Arg Val Ile Lys

20

<210> 75

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 75

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu

1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr

20

<210> 76

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 76

Pro Ser Lys Tyr Ile Asn Ala Ser Phe Ile Met Ser Tyr Trp Lys Pro

1 5 10 15

Glu Val Met Ile

20

<210> 77

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 77

Pro Leu Lys Glu Thr Ile Gly Asp Phe Trp Gln Met Ile Phe Gln Arg

1 5 10 15

Lys Val Lys Val

20

<210> 78

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 78

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

1 5 10 15

Tyr Asp Val Ile

20

<210> 79

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 79

Asp His Lys Pro Lys Phe Thr Gln Asp Thr Phe Arg Gly Ser Val Leu

1 5 10 15

Glu Gly Val Leu

20

<210> 80

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 80

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

1 5 10 15

Val Arg Gly Leu

20

<210> 81

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 81

Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe Val Asn Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr

1 5 10 15

Gln Glu Leu Phe

20

<210> 82

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 82

Arg Ser Leu Arg Thr Asn Phe Leu Arg Tyr Trp Thr Leu Thr Tyr Leu

1 5 10 15

Ala Leu Pro Thr

20

<210> 83

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 83

Cys Gly Lys Glu Gly Lys Tyr Ile His Phe Thr Pro Asn Phe Leu Leu

1 5 10 15

Asn Asp Asn Leu

20

<210> 84

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 84

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

1 5 10 15

Met Gly Lys Ala

20

<210> 85

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 85

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

1 5 10 15

Thr Gly Asp Ala

20

<210> 86

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 86

Asn Ile Ile Asp Leu Gln Phe Leu His Gly Tyr Tyr Glu Pro Thr Leu

1 5 10 15

Leu Ile Leu Phe

20

<210> 87

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 87

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

1 5 10 15

Asn Ser Pro Glu

20

<210> 88

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 88

Gly Val Lys Arg Lys Asp Gln Gly Phe Leu Glu Lys Glu Phe Tyr His

1 5 10 15

Lys Thr Asn Ile

20

<210> 89

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 89

His Asp Lys Ala Cys Val Arg Thr Phe Tyr Glu Thr Pro Leu Gln Leu

1 5 10 15

Leu Glu Lys Val

20

<210> 90

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 90

Gln Arg Ser Glu His Asp Val Leu Phe Gln Val Thr Gln Phe Pro Ser

1 5 10 15

Arg Gly Gln Leu

20

<210> 91

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 91

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

1 5 10 15

Ser Ser His Asp

20

<210> 92

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 92

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

1 5 10 15

His Asp His Phe

20

<210> 93

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 93

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

1 5 10 15

Gln Arg Asn Thr

20

<210> 94

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 94

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

1 5 10 15

Leu Thr Ala Ala

20

<210> 95

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 95

Glu Gln Leu Asn Arg Asn Phe Ser Asn Phe Ile Leu Asp Lys Phe Leu

1 5 10 15

Arg His Cys Glu

20

<210> 96

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 96

Ser Thr Ala Leu Gln Trp Leu Leu Leu Leu Phe Thr Arg Tyr Pro Asp

1 5 10 15

Val Gln Thr Arg

20

<210> 97

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 97

Asp Pro Trp Pro Leu Asn Pro Leu Ser Ile Gln Gln Thr Thr Leu Leu

1 5 10 15

Leu Leu Leu Ser

20

<210> 98

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 98

Pro Gln Phe Ala Asn Cys Ser Val Tyr Asp Phe Phe Val Trp Leu His

1 5 10 15

Tyr Tyr Ser Val

20

<210> 99

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 99

Ala Asn Cys Ser Val Tyr Asp Phe Phe Val Trp Leu His Tyr Tyr Ser

1 5 10 15

Val Arg Asp Thr

20

<210> 100

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 100

Gln Lys Phe Asp Asn Pro Pro Phe Phe Gln Asn Ser Thr Phe Ser Phe

1 5 10 15

Arg Asn Ala Leu

20

<210> 101

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 101

Ile Ala Thr Pro Gly Arg Leu Asn Asp Leu Gln Met Ser Asn Phe Val

1 5 10 15

Asn Leu Lys Asn

20

<210> 102

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 102

Cys Ala Ser Gly Leu Cys Cys Ala Arg His Phe Trp Ser Lys Ile Cys

1 5 10 15

Lys Pro Val Leu

20

<210> 103

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 103

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

1 5 10 15

Leu Val Leu Tyr

20

<210> 104

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 104

Gly Ser Lys Glu Asp Ala Asn Val Phe Ala Ser Ala Met Met His Ala

1 5 10 15

Leu Glu Val Leu

20

<210> 105

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 105

Thr Arg Tyr Gln Leu Asp Pro Lys Phe Ile Thr Ser Ile Leu Tyr Glu

1 5 10 15

Asn Asn Val Ile

20

<210> 106

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 106

Glu Ser Asp Leu Asp Tyr Gly Thr Asn Phe Gln Lys Arg Leu Phe Thr

1 5 10 15

Lys Ile Asp Thr

20

<210> 107

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 107

Glu Ser Asp Asp Asp His Gly Val Lys Phe Arg Glu His Gln Phe Thr

1 5 10 15

Lys Ile Asp Thr

20

<210> 108

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 108

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

1 5 10 15

Ser Ser Gln Leu

20

<210> 109

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 109

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

1 5 10 15

Leu Leu Glu Asp

20

<210> 110

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 110

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

1 5 10 15

Leu Glu Asp Asp

20

<210> 111

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 111

Ala Ala Ser Gln His Val Phe Arg Phe Tyr Arg Glu Ser Leu Gln Arg

1 5 10 15

Arg Tyr Ser Lys

20

<210> 112

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 112

His Thr Leu Phe Cys Arg Arg Cys Phe Lys Tyr Asp Cys Phe Leu His

1 5 10 15

Pro Phe His Ala

20

<210> 113

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 113

Met Ser Leu Ser Phe Leu Leu Leu Leu Phe Phe Ser His Leu Ile Leu

1 5 10 15

Ser Ala Trp Ala

20

<210> 114

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 114

Val Tyr Glu Thr Tyr Glu Leu Val Glu Lys Phe Tyr Asp Pro Met Phe

1 5 10 15

Lys Tyr His Leu

20

<210> 115

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 115

Val Ala Gln Thr Gly Ile Leu Trp Leu Leu Met Asn Asn Cys Phe Leu

1 5 10 15

Asn Leu Ser Pro

20

<210> 116

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 116

Met Asn Leu Ser Arg Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Trp Pro Arg Pro Arg

1 5 10 15

Arg Tyr Val Gln

20

<210> 117

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 117

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

1 5 10 15

Trp Leu Arg Leu

20

<210> 118

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 118

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

1 5 10 15

Asp Val Ser Leu

20

<210> 119

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 119

Ala Met Trp Ile Gln Leu Leu Tyr Ser Ala Cys Phe Trp Trp Leu Phe

1 5 10 15

Cys Tyr Ala Val

20

<210> 120

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 120

Thr Gly Pro Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Thr Val Val Met

1 5 10 15

Leu Glu Met Thr

20

<210> 121

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 121

Pro Gly Val Tyr Thr Lys Val Ser Asp Phe Arg Glu Trp Ile Phe Gln

1 5 10 15

Ala Ile Lys Thr

20

<210> 122

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 122

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

1 5 10 15

Ala Leu Arg Val

20

<210> 123

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 123

Val Phe Val Gln Ser Val Leu Pro Tyr Phe Val Ala Thr Lys Leu Ala

1 5 10 15

Lys Ile Arg Lys

20

<210> 124

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 124

Glu Gly Ile Asp Phe Tyr Thr Ser Ile Thr Arg Ala Arg Phe Glu Glu

1 5 10 15

Leu Cys Ser Asp

20

<210> 125

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 125

Ser Phe Arg Asp Gly Asp Cys Ser Lys Gly Phe Phe Leu Val Ser Leu

1 5 10 15

Leu Val Glu Ile

20

<210> 126

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 126

Ser Ser Glu Asn Lys Pro Ile Arg Ser Ser Tyr Phe Thr Phe Gln Leu

1 5 10 15

Gln Asn Ile Val

20

<210> 127

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 127

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

1 5 10 15

His Ala Leu His

20

<210> 128

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 128

Thr Phe Gly Glu Met Ala Asp Ala Phe Lys Ser Asp Tyr Phe Asn Met

1 5 10 15

Pro Val His Met

20

<210> 129

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 129

Ile Ile Ile Leu Val Gly Thr Ala Val Ile Ala Met Phe Phe Trp Leu

1 5 10 15

Leu Leu Val Ile

20

<210> 130

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 130

Arg Phe Ser Ile Trp Ile Ser Phe Phe Glu Ile Tyr Asn Glu Leu Leu

1 5 10 15

Tyr Asp Leu Leu

20

<210> 131

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 131

Asn Gln Pro Cys Tyr Arg Lys Leu Gly Leu Glu Val Tyr Val Thr Phe

1 5 10 15

Phe Glu Ile Tyr

20

<210> 132

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 132

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

1 5 10 15

Met Leu Ile Lys

20

<210> 133

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 133

Gln Lys Lys Thr Leu Gln Ala Leu Glu Phe His Thr Val Pro Phe Gln

1 5 10 15

Leu Leu Ala Arg

20

<210> 134

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 134

Val Met Val Asn Gly Ile Leu Phe Val Gln Tyr Phe His Arg Val Pro

1 5 10 15

Phe His Arg Val

20

<210> 135

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 135

Ile Ala Lys Arg Gln Leu Ser His Leu Gln Ala Ser Gly Phe Ser Leu

1 5 10 15

Leu Ser Ala Phe

20

<210> 136

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 136

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

1 5 10 15

Phe Ile Glu Thr

20

<210> 137

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 137

Tyr Asn Tyr Ile Ala Ser Phe Phe Ile Glu Thr Gly Phe Cys Asp Ser

1 5 10 15

Gly Ile Leu Ser

20

<210> 138

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 138

Gln Ala Met Ala Lys Asn Arg Leu Gln Phe Val Arg Phe Glu Ala Thr

1 5 10 15

Asp Leu His Gly

20

<210> 139

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 139

Gln Cys Phe Val Cys Ala Gln Cys Phe Gln Gln Phe Pro Glu Gly Leu

1 5 10 15

Phe Tyr Glu Phe

20

<210> 140

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 140

Glu Lys Arg Phe Leu Leu Glu Glu Pro Met Pro Phe Phe Tyr Leu Lys

1 5 10 15

Cys Cys Lys Ile

20

<210> 141

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 141

Asp Glu Lys Val Thr Asp Leu Val Gln Phe Leu Leu Phe Lys Tyr Gln

1 5 10 15

Met Lys Glu Pro

20

<210> 142

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 142

Ala Leu Ser Arg Lys Met Ala Glu Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys

1 5 10 15

Tyr Arg Ala Arg

20

<210> 143

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 143

Pro Arg Lys Leu Leu Thr Gln Asp Leu Val Gln Glu Lys Tyr Leu Glu

1 5 10 15

Tyr Arg Gln Val

20

<210> 144

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 144

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

1 5 10 15

Tyr Arg Ala Arg

20

<210> 145

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 145

Arg Lys Met Val Glu Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Arg Ala

1 5 10 15

Arg Glu Pro Val

20

<210> 146

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 146

Tyr Glu Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala Leu Ala Glu Thr Ser Tyr Val

1 5 10 15

Lys Val Leu Glu

20

<210> 147

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 147

Leu Gly Ser Val Val Gly Asn Trp Gln Tyr Phe Phe Pro Val Ile Phe

1 5 10 15

Ser Lys Ala Ser

20

<210> 148

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 148

Pro Lys Lys Leu Leu Thr Gln Tyr Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu

1 5 10 15

Tyr Arg Gln Val

20

<210> 149

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 149

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

1 5 10 15

Phe Gly Thr Asp

20

<210> 150

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 150

Pro Arg Lys Phe Ile Thr Gln Asp Leu Val Gln Glu Lys Tyr Leu Lys

1 5 10 15

Tyr Glu Gln Val

20

<210> 151

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 151

Pro Trp Lys Leu Ile Thr Lys Asp Leu Val Gln Glu Lys Tyr Leu Glu

1 5 10 15

Tyr Lys Gln Val

20

<210> 152

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 152

Gln Ser Pro Leu Gln Asn Pro Ala Ser Ser Phe Phe Ser Ser Ala Leu

1 5 10 15

Leu Ser Ile Phe

20

<210> 153

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 153

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

1 5 10 15

Leu Ser Ile Phe

20

<210> 154

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 154

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

1 5 10 15

Ser Leu Phe Gln

20

<210> 155

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 155

Ser Pro Leu Gln Ile Pro Met Thr Ser Ser Phe Ser Ser Thr Leu Leu

1 5 10 15

Ser Ile Leu Gln

20

<210> 156

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 156

Pro Leu Ser Ser Cys Cys Ser Ser Phe Ser Trp Ser Ser Phe Ser Glu

1 5 10 15

Glu Ser Ser Ser

20

<210> 157

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 157

Ile Leu Thr Val Ile Leu Gly Val Leu Leu Leu Ile Gly Cys Trp Tyr

1 5 10 15

Cys Arg Arg Arg

20

<210> 158

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 158

Ala Val Asp Arg Tyr Ile Ser Ile Phe Tyr Ala Leu Arg Tyr His Ser

1 5 10 15

Ile Val Thr Leu

20

<210> 159

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 159

Ile Leu Leu Gly Ile Phe Phe Leu Cys Trp Gly Pro Phe Phe Leu His

1 5 10 15

Leu Thr Leu Ile

20

<210> 160

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 160

Met Gln His Arg Gly Phe Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ala Leu Leu Ala

1 5 10 15

Leu Thr Ser Ala

20

<210> 161

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 161

Thr Tyr Thr Met Lys Glu Val Leu Phe Tyr Leu Gly Gln Tyr Ile Met

1 5 10 15

Thr Lys Arg Leu

20

<210> 162

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 162

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

1 5 10 15

Val His Val Asn

20

<210> 163

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 163

Arg Ser Ala Met Cys Ala Phe Pro Ile Lys Tyr Val Asn Asp Phe Phe

1 5 10 15

Asn Lys Ile Val

20

<210> 164

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 164

Lys Leu Gly Phe Phe Leu Val Thr Phe Gly Phe Ile Trp Gly Met Met

1 5 10 15

Leu Leu His Phe

20

<210> 165

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 165

Ala Gln Ile Arg Gly Glu Ile Phe Phe Phe Lys Asp Arg Phe Ile Trp

1 5 10 15

Arg Thr Val Thr

20

<210> 166

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 166

Ala Pro Gln Glu Glu Lys Ala Val Phe Phe Ala Gly Asn Glu Tyr Trp

1 5 10 15

Ile Tyr Ser Ala

20

<210> 167

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 167

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

1 5 10 15

Tyr Asn Glu Val

20

<210> 168

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 168

Leu Gln Gly Gly Gly His Ser Tyr Phe Phe Lys Gly Ala Tyr Tyr Leu

1 5 10 15

Lys Leu Glu Asn

20

<210> 169

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 169

Glu Leu Gln Trp Glu Gln Ala Gln Asp Tyr Leu Lys Arg Phe Tyr Leu

1 5 10 15

Tyr Asp Ser Glu

20

<210> 170

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 170

Gln Pro Tyr Thr Glu Tyr Ile Ser Thr Arg Trp Tyr Arg Ala Pro Glu

1 5 10 15

Cys Leu Leu Thr

20

<210> 171

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 171

Lys Gly Arg Val Gly Pro Leu Leu Ala Cys Ile Ile Gly Thr Gln Phe

1 5 10 15

Arg Lys Leu Arg

20

<210> 172

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 172

Asp Pro Gly Ala Ala Glu Gln Val Pro Asp Phe Val Thr Phe Leu Tyr

1 5 10 15

Gln Ile Thr Arg

20

<210> 173

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 173

Gln Met Asp Arg Val Asn Ala Ile Pro Phe Thr Tyr Glu Gln Leu Asp

1 5 10 15

Val Leu Lys His

20

<210> 174

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 174

Gln Leu Ser Thr Gly Val Ser Phe Phe Phe Leu Ser Phe His Ile Ser

1 5 10 15

Asn Leu Gln Phe

20

<210> 175

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 175

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

1 5 10 15

Ser His Leu Thr

20

<210> 176

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 176

Ser Leu Pro Ser Ser Thr Pro Val Pro Phe Ser Ser Ser Thr Phe Thr

1 5 10 15

Thr Thr Asp Ser

20

<210> 177

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 177

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

1 5 10 15

Pro Leu Thr Thr

20

<210> 178

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 178

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

1 5 10 15

Glu Thr Pro Glu

20

<210> 179

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 179

Ile Leu Leu Thr Ile Lys Asp Asp Thr Ile Tyr Leu Thr Arg His Leu

1 5 10 15

Ala Val Leu Asn

20

<210> 180

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 180

Ser Gly Trp Gly Asp Pro His Tyr Ile Thr Phe Asp Gly Thr Tyr Tyr

1 5 10 15

Thr Phe Leu Asp

20

<210> 181

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 181

Met Arg Ala Leu Gln Ile Val Tyr Gly Ile Arg Leu Glu His Phe Tyr

1 5 10 15

Met Met Pro Val

20

<210> 182

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 182

Leu Val Met Gly Val Asp Val Met Phe Ile Ser Leu Ser Tyr Phe Leu

1 5 10 15

Ile Ile Arg Thr

20

<210> 183

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 183

Asp Pro Ser Val Glu Pro Pro Leu Ser Gln Glu Thr Phe Ser Asp Leu

1 5 10 15

Trp Lys Leu Leu

20

<210> 184

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 184

Gln Ile Ala Ala Val Cys Arg Glu Cys Leu Gln Ala Leu Glu Phe Leu

1 5 10 15

His Ala Asn Gln

20

<210> 185

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 185

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

1 5 10 15

Lys Leu Ala Lys

20

<210> 186

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 186

Pro Arg His Val Asp Arg Ser Asp Phe Phe Thr Ser Phe Tyr Asp Lys

1 5 10 15

Leu Lys Leu Gln

20

<210> 187

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 187

Met Phe Val Asp Ser Asp Ser Thr Tyr Cys Ser Ser Thr Val Phe Leu

1 5 10 15

Asp Thr Met Pro

20

<210> 188

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 188

Arg Lys Gln Arg Arg Ser Arg Thr Thr Phe Thr Ala Glu Gln Leu Glu

1 5 10 15

Glu Leu Glu Arg

20

<210> 189

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 189

Leu Thr Gly Met Val Pro Gly Ser Glu Phe Ser Gly Ser Pro Tyr Ser

1 5 10 15

His Pro Gln Tyr

20

<210> 190

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 190

Val Trp Asn Gly Pro Val Gly Val Phe Glu Trp Glu Ala Phe Ala Arg

1 5 10 15

Gly Thr Lys Ala

20

<210> 191

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 191

Gln Ala Gly Ala Gln Glu Ala Gln Pro Leu Gln Pro Ser His Phe Leu

1 5 10 15

Asp Ile Ser Glu

20

<210> 192

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 192

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

1 5 10 15

Leu Ser Thr Lys

20

<210> 193

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 193

Asn Glu Arg Phe Arg Cys Pro Glu Ala Leu Phe Gln Pro Cys Phe Leu

1 5 10 15

Gly Met Glu Ser

20

<210> 194

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 194

Leu Ala Thr Gly Glu Lys Gly Phe Gly Tyr Lys Asn Ser Lys Phe His

1 5 10 15

Arg Val Ile Lys

20

<210> 195

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 195

Ser Leu Gln Cys Leu Gln Ala Leu Tyr Val Asp Ser Leu Phe Phe Leu

1 5 10 15

Arg Gly Arg Leu

20

<210> 196

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 196

Tyr Gln Cys Lys Val Cys Pro Ala Lys Phe Thr Gln Phe Val His Leu

1 5 10 15

Lys Leu His Lys

20

<210> 197

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 197

Glu Val Ala Ala Lys Thr Leu Pro Phe Tyr Lys Asp Tyr Phe Asn Val

1 5 10 15

Pro Tyr Pro Leu

20

<210> 198

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 198

Lys Leu Asn Leu Gly Thr Val Gly Phe Tyr Arg Thr Gln Tyr Ser Ser

1 5 10 15

Ala Met Leu Glu

20

<210> 199

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 199

Ser His Thr Asp Phe Tyr Glu Glu Ile Gln Glu Phe Val Lys Asp Val

1 5 10 15

Phe Ser Pro Ile

20

<210> 200

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 200

Glu Leu Tyr Asn Arg Tyr Gln Gly Gly Phe Leu Ile Ser Arg Leu Ile

1 5 10 15

Lys Leu Ser Val

20

<210> 201

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 201

Cys Lys Leu Ser Ser Ala Arg Trp Gly Val Cys Trp Val Asn Phe Glu

1 5 10 15

Ala Leu Ile Ile

20

<210> 202

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 202

Ser Arg Leu Gly Pro Thr Leu Met Cys Leu Leu Ser Thr Gln Phe Lys

1 5 10 15

Arg Leu Arg Asp

20

<210> 203

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 203

Gln Gly Lys Asp Val Leu Met Asn Asn Gly Leu Lys Met Asp Gln Phe

1 5 10 15

Cys Lys Glu His

20

<210> 204

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 204

Asn Thr Lys Phe Ser Glu Glu Glu Leu Cys Ser Trp Tyr Gln Ser Phe

1 5 10 15

Leu Lys Asp Cys

20

<210> 205

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 205

Met Glu Lys Asp Ser Leu Pro Arg Phe Val Arg Ser Glu Phe Tyr Gln

1 5 10 15

Glu Leu Ile Lys

20

<210> 206

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 206

Tyr Gly Leu Ala Ser Phe Lys Ser Phe Leu Lys Ser Glu Phe Ser Glu

1 5 10 15

Glu Asn Leu Glu

20

<210> 207

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 207

Cys Gly Lys Thr Cys Leu Leu Ile Val Phe Ser Lys Asp Gln Phe Pro

1 5 10 15

Glu Val Tyr Val

20

<210> 208

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 208

Pro Asp Tyr Asp Val Trp Ile Leu Met Thr Val Val Gly Thr Ile Phe

1 5 10 15

Val Ile Ile Leu

20

<210> 209

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 209

Tyr Leu Thr Pro Asp Leu Trp Lys Glu Thr Val Phe Thr Lys Ser Pro

1 5 10 15

Tyr Gln Glu Phe

20

<210> 210

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 210

Lys Val Lys Arg Gln Phe Val Glu Phe Thr Ile Lys Glu Ala Ala Arg

1 5 10 15

Phe Lys Lys Val

20

<210> 211

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 211

Met Asp Gln Glu Phe Gly Val Ser Thr Leu Val Glu Glu Glu Phe Gly

1 5 10 15

Gln Arg Arg Gln

20

<210> 212

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 212

Arg Gln Lys Met Ser Glu Ile Phe Pro Leu Thr Glu Glu Leu Trp Leu

1 5 10 15

Glu Trp Leu His

20

<210> 213

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 213

Leu Ser Asn Val Glu Val Phe Met Val Ile Ser Phe Ser Ser Tyr Lys

1 5 10 15

Leu Phe Lys Ser

20

<210> 214

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 214

Thr Leu Arg Asp Lys Ala Ser Gly Val Cys Ile Asp Ser Glu Phe Phe

1 5 10 15

Leu Thr Thr Ala

20

<210> 215

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 215

Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg

1 5 10 15

Met Lys Lys Lys

20

<210> 216

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 216

His His His Leu Leu Gln Glu Tyr Glu Ile Glu Arg Ser Phe Phe Leu

1 5 10 15

Arg Met Lys Cys

20

<210> 217

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 217

Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu

1 5 10 15

Trp Phe Leu Lys

20

<210> 218

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 218

Val Gln Arg Leu Trp Val Ser Arg Leu Leu Arg His Arg Lys Ala Gln

1 5 10 15

Leu Leu Leu Val

20

<210> 219

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 219

Ser Gln Ile Ala Tyr Thr Ser Leu Ser Leu Pro His Tyr Gly Ser Ala

1 5 10 15

Phe Pro Ser Ile

20

<210> 220

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 220

Asn Phe Glu Ser Met Ser Leu Gly Ser Phe Ser Ser Ser Ser Ala Leu

1 5 10 15

Asp Arg Asp Leu

20

<210> 221

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 221

Arg Glu Gln Pro Asp Asn Ile Pro Ala Phe Ala Ala Ala Tyr Phe Glu

1 5 10 15

Ser Leu Leu Glu

20

<210> 222

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 222

Lys Ala Phe Asp Asp Ile Ala Lys Tyr Phe Ser Lys Glu Glu Trp Glu

1 5 10 15

Lys Met Lys Ala

20

<210> 223

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 223

Lys Ala Phe Asp Asp Ile Ala Lys Tyr Phe Ser Lys Lys Glu Trp Glu

1 5 10 15

Lys Met Lys Ser

20

<210> 224

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 224

Leu Leu Gly Thr Ile His Ala Leu Ile Phe Ala Trp Asn Lys Trp Ile

1 5 10 15

Asp Ile Lys Gln

20

<210> 225

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 225

Phe Leu Pro Ile Val Val Leu Ile Phe Lys Ser Ile Leu Phe Leu Pro

1 5 10 15

Cys Leu Arg Lys

20

<210> 226

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 226

Pro Ile Lys Ile Ala Ala Ile Ile Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr

1 5 10 15

Leu Leu Arg Glu

20

<210> 227

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 227

Lys Ile Ala Ala Ile Ile Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr Leu Leu

1 5 10 15

Arg Glu Val Ile

20

<210> 228

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 228

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

1 5 10 15

Asp Val Leu Gln

20

<210> 229

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 229

Ala Val Thr Asp His Pro Asp Arg Leu Trp Ala Trp Glu Lys Phe Val

1 5 10 15

Tyr Leu Asp Glu

20

<210> 230

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 230

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

1 5 10 15

Leu Phe Phe Tyr

20

<210> 231

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 231

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

1 5 10 15

Phe Phe Tyr Arg

20

<210> 232

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 232

Leu Asp Ser Leu Gly Gln Trp Asn Tyr Thr Phe Ala Ser Thr Glu Gly

1 5 10 15

Gln Tyr Leu Leu

20

<210> 233

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 233

Leu Ser Asn Asn Ser Leu Val Ser Leu Thr Tyr Val Ser Phe Arg Asn

1 5 10 15

Leu Thr His Leu

20

<210> 234

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 234

Ala Pro Lys Ser Gln Phe Gly Arg Ile Ile His Thr Pro Phe Met Lys

1 5 10 15

Phe Ile Ile His

20

<210> 235

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 235

Ile Ile His Gly Ala Ser Tyr Phe Thr Phe Leu Leu Leu Leu Asn Leu

1 5 10 15

Tyr Ser Leu Val

20

<210> 236

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 236

Asn Gln Leu Ser Phe Val Met Asn Ser Leu Tyr Leu Ala Thr Phe Ala

1 5 10 15

Leu Lys Val Val

20

<210> 237

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 237

Gln Gln Ser Asn Asp Thr Phe His Ser Phe Ile Gly Thr Cys Phe Ala

1 5 10 15

Leu Phe Trp Tyr

20

<210> 238

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 238

Pro Leu Leu Thr Thr Lys Arg Val Phe Trp Lys Gly Val Leu Glu Glu

1 5 10 15

Leu Leu Trp Phe

20

<210> 239

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 239

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

1 5 10 15

Gln Trp Leu Arg

20

<210> 240

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 240

Gln Arg Cys Leu Arg Asp Ile Leu Asp Gly Phe Phe Pro Ser Glu Leu

1 5 10 15

Gln Arg Leu Tyr

20

<210> 241

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 241

Leu Ala Ala Ala Ser Gly Gln Asn Arg Met Thr Gln Gly Gln His Phe

1 5 10 15

Leu Gln Lys Val

20

<210> 242

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 242

Arg Arg Cys Asp Arg Val Thr Arg Leu Glu Phe Leu Pro Phe His Phe

1 5 10 15

Leu Leu Ala Thr

20

<210> 243

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 243

Cys Ala Thr Trp Lys Val Ile Cys Lys Ser Cys Ile Ser Gln Thr Pro

1 5 10 15

Gly Ile Asn Leu

20

<210> 244

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 244

Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser Cys Trp Ala Phe Trp Thr Thr Trp

1 5 10 15

Thr Gln Ser Cys

20

<210> 245

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 245

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

1 5 10 15

Glu Ile Pro Ala

20

<210> 246

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 246

Leu Pro Lys Pro Pro Lys Pro Val Ser Lys Met Arg Met Ala Thr Pro

1 5 10 15

Leu Leu Met Gln Ala Leu Pro Met

20

<210> 247

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 247

Lys Lys Leu Leu Thr Gln His Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr

1 5 10 15

<210> 248

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 248

Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys Leu Ser His Leu Gln Met His

1 5 10 15

Ser Arg Lys His Thr

20

<210> 249

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 249

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe

1 5 10

<210> 250

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 250

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

1 5 10 15

Arg Ser Leu Ala

20

<210> 251

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 251

Pro Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr

1 5 10

<210> 252

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 252

Phe Arg Asp Tyr Val Asp Arg Phe Tyr Lys Thr Leu Arg Ala Glu Gln

1 5 10 15

Ala Ser Gln Glu

20

<210> 253

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 253

Thr Gly Ser Asn Cys Pro Pro His Ile Glu Asn Phe Ser Asp Ile Asp

1 5 10 15

Met Gly Glu Ile

20

<210> 254

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 254

Glu Thr Leu Leu Arg Ala Val Glu Ser Tyr Leu Leu

1 5 10

<210> 255

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 255

Arg Gly Tyr Phe Lys Met Arg Thr Gly Lys Ser Ser Ile Met Arg Ser
1 5 10 15

<210> 256

<211> 282

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 256

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu
1 5 10 15
Ala Arg Ala Thr Pro Glu Asn Tyr Leu Phe Gln Gly Arg Gln Glu Cys

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

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

145 150 155 160
Asn Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu
165 170 175
Glu Met Thr Pro Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His

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

210 215 220
 Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala Glu Leu
 225 230 235 240
 Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr Arg Thr
 245 250 255
 Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser Gly Leu Asn Asp Ile
 260 265 270
 Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
 275 280

<210> 257

<211> 849

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 257

Ala Thr Gly Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly
 1 5 10 15
 Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr
 20 25 30
 Cys Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly
 35 40 45

Gly Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Cys Gly
 50 55 60
 Ala Gly Ala Ala Cys Thr Ala Cys Cys Thr Gly Thr Thr Thr Cys Ala
 65 70 75 80
 Gly Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Ala Gly Gly Ala Ala Thr Gly Cys
 85 90 95
 Thr Ala Cys Gly Cys Cys Thr Thr Cys Ala Ala Cys Gly Gly Cys Ala

100	105	110	
Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Thr Thr Thr Cys Thr Gly Gly Ala			
115	120	125	
Ala Cys Gly Gly Thr Ala Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys Ala Ala Cys			
130	135	140	
Cys Gly Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Thr Thr Cys Gly Cys Cys Ala			
145	150	155	160
Gly Ala Thr Thr Cys Gly Ala Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Gly Thr			
165	170	175	
Gly Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys			
180	185	190	
Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Cys Ala			
195	200	205	
Gly Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Ala Gly Thr Ala			
210	215	220	
Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly			
225	230	235	240
Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala			
245	250	255	
Ala Gly Cys Gly Gly Gly Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Gly Ala			
260	265	270	
Cys Cys Gly Gly Ala Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Ala Cys			
275	280	285	
Ala Ala Thr Thr Ala Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly			
290	295	300	
Gly Cys Cys Cys Cys Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala			
305	310	315	320
Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys			
325	330	335	
Ala Gly Ala Gly Thr Gly Ala Ala Cys Gly Thr Gly Thr Cys Cys Cys			
340	345	350	

Cys Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys
355 360 365

Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala Ala Cys
370 375 380

Thr Thr Gly Cys Thr Thr Gly Thr Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Gly
385 390 395 400

Thr Gly Ala Cys Cys Gly Ala Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys Cys Cys
405 410 415

Cys Gly Gly Cys Thr Cys Thr Ala Thr Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly
420 425 430

Cys Gly Gly Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Gly
435 440 445

Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Cys Ala Gly Cys
450 455 460

Cys Gly Gly Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Thr Cys Cys Ala Cys Cys
465 470 475 480

Ala Ala Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Ala Gly Ala Ala Ala Cys Gly
485 490 495

Gly Cys Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Ala
500 505 510

Gly Ala Thr Cys Cys Thr Cys Gly Thr Gly Ala Thr Gly Cys Thr Gly
515 520 525

Gly Ala Ala Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys
530 535 540

Ala Gly Gly Gly Cys Gly Ala Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Ala Cys
545 550 555 560

Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Cys
565 570 575

Ala Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Cys
580 585 590

Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Ala Thr Gly

595 600 605
 Gly Ala Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Gly Ala Thr
 610 615 620

Ala Gly Cys Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Cys Ala Ala Ala Gly
 625 630 635 640
 Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr
 645 650 655
 Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Gly Ala Gly Gly Cys Cys Gly Cys Cys
 660 665 670
 Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala
 675 680 685

Ala Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Cys
 690 695 700
 Cys Cys Gly Gly Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly
 705 710 715 720
 Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala
 725 730 735
 Gly Ala Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Ala Cys Cys Gly Gly Gly Thr
 740 745 750

Gly Thr Cys Cys Cys Ala Gly Thr Ala Cys Cys Gly Gly Ala Cys Cys
 755 760 765
 Ala Gly Ala Thr Ala Thr Gly Gly Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly
 770 775 780
 Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Ala Ala Gly Gly Gly Thr Cys
 785 790 795 800
 Cys Gly Gly Cys Thr Thr Gly Ala Ala Cys Gly Ala Cys Ala Thr Thr
 805 810 815

Thr Thr Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala
 820 825 830
 Thr Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly Cys Ala Cys Gly Ala Gly Thr Gly
 835 840 845

Ala

<210> 258

<211> 282

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 258

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ala Phe Asn Gly Thr Gln Arg Phe Leu Glu Arg Tyr Ile Tyr Asn

35 40 45

Arg Glu Glu Phe Ala Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Phe Arg Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Ile Leu Glu Glu Lys Arg Ala Val Pro Asp Arg Met Cys Arg His

85 90 95

Asn Tyr Glu Leu Gly Gly Pro Met Thr Leu Gln Arg Arg Val Gln Pro

100 105 110

Arg Val Asn Val Ser Pro Ser Lys Lys Gly Pro Leu Gln His His Asn

115 120 125

Trp Leu Val Cys His Val Thr Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Ile Gln Val

130 135 140

Arg Trp Phe Leu Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Met Ser Thr

145 150 155 160

Asn Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met Leu

165 170 175

Glu Met Thr Pro Gln Gln Gly Asp Val Tyr Thr Cys Gln Val Glu His

180 185 190

Thr Ser Leu Asp Ser Pro Val Thr Val Glu Trp Lys Ala Gln Ser Asp
195 200 205

Ser Ala Arg Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Glu Ala Ala
210 215 220

Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala Glu Leu
225 230 235 240

Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr Arg Thr
245 250 255

Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser Gly Leu Asn Asp Ile
260 265 270

Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
275 280

<210> 259

<211> 849

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 259

Ala Thr Gly Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly
1 5 10 15

Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr
20 25 30

Cys Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly

35 40 45

Gly Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Cys Gly
50 55 60

Ala Gly Ala Ala Cys Thr Ala Cys Cys Thr Gly Thr Thr Thr Cys Ala
65 70 75 80

Gly Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Ala Gly Gly Ala Ala Thr Gly Cys
85 90 95

Thr Ala Cys Gly Cys Cys Thr Thr Cys Ala Ala Cys Gly Gly Cys Ala

100	105	110	
Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Thr Thr Thr Cys Thr Gly Gly Ala			
115	120	125	
Ala Cys Gly Gly Thr Ala Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys Ala Ala Cys			
130	135	140	
Cys Gly Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Thr Thr Cys Gly Cys Cys Ala			
145	150	155	160
Gly Ala Thr Thr Cys Gly Ala Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Gly Thr			
165	170	175	
Gly Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys			
180	185	190	
Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Cys Ala			
195	200	205	
Gly Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Ala Gly Thr Ala			
210	215	220	
Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly			
225	230	235	240
Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala			
245	250	255	
Ala Gly Cys Gly Gly Gly Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Gly Ala			
260	265	270	
Cys Cys Gly Gly Ala Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Ala Cys			
275	280	285	
Ala Ala Thr Thr Ala Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly			
290	295	300	
Gly Cys Cys Cys Cys Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala			
305	310	315	320
Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys			
325	330	335	
Ala Gly Ala Gly Thr Gly Ala Ala Cys Gly Thr Gly Thr Cys Cys Cys			
340	345	350	

Cys Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys

355

360

365

Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala Ala Cys

370

375

380

Thr Gly Gly Cys Thr Thr Gly Thr Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Gly

385

390

395

400

Thr Gly Ala Cys Cys Gly Ala Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys Cys Cys

405

410

415

Cys Gly Gly Cys Thr Cys Thr Ala Thr Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly

420

425

430

Cys Gly Gly Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Gly

435

440

445

Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Cys Ala Gly Cys

450

455

460

Cys Gly Gly Cys Gly Thr Gly Ala Thr Gly Thr Cys Cys Ala Cys Cys

465

470

475

480

Ala Ala Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Ala Gly Ala Ala Ala Cys Gly

485

490

495

Gly Cys Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Ala

500

505

510

Gly Ala Thr Cys Cys Thr Cys Gly Thr Gly Ala Thr Gly Cys Thr Gly

515

520

525

Gly Ala Ala Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys

530

535

540

Ala Gly Gly Gly Cys Gly Ala Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Ala Cys

545

550

555

560

Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Cys

565

570

575

Ala Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Ala Gly Cys Cys

580

585

590

Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Ala Thr Gly

595 600 605
 Gly Ala Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Cys Gly Ala Thr

 610 615 620
 Ala Gly Cys Gly Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Cys Ala Ala Ala Gly
 625 630 635 640
 Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr
 645 650 655
 Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Gly Ala Gly Gly Cys Cys Gly Cys Cys
 660 665 670
 Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Ala Gly Ala

 675 680 685
 Ala Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Cys
 690 695 700
 Cys Cys Gly Gly Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly
 705 710 715 720
 Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala
 725 730 735
 Gly Ala Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Ala Cys Cys Gly Gly Gly Thr

 740 745 750
 Gly Thr Cys Cys Cys Ala Gly Thr Ala Cys Cys Gly Gly Ala Cys Cys
 755 760 765
 Ala Gly Ala Thr Ala Thr Gly Gly Cys Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly
 770 775 780
 Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Ala Ala Gly Gly Gly Thr Cys
 785 790 795 800
 Cys Gly Gly Cys Thr Thr Gly Ala Ala Cys Gly Ala Cys Ala Thr Thr

 805 810 815
 Thr Thr Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Ala
 820 825 830
 Thr Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly Cys Ala Cys Gly Ala Gly Thr Gly
 835 840 845

Ala

<210> 260

<211> 273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 260

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu

1 5 10 15
Ala Ile Lys Ala Asp His Val Ser Thr Tyr Ala Ala Phe Val Gln Thr

20 25 30
His Arg Pro Thr Gly Glu Phe Met Phe Glu Phe Asp Glu Asp Glu Met

35 40 45
Phe Tyr Val Asp Leu Asp Lys Lys Glu Thr Val Trp His Leu Glu Glu

50 55 60
Phe Gly Gln Ala Phe Ser Phe Glu Ala Gln Gly Gly Leu Ala Asn Ile

65 70 75 80
Ala Ile Leu Asn Asn Asn Leu Asn Thr Leu Ile Gln Arg Ser Asn His

85 90 95
Thr Gln Ala Thr Asn Asp Pro Pro Glu Val Thr Val Phe Pro Lys Glu

100 105 110
Pro Val Glu Leu Gly Gln Pro Asn Thr Leu Ile Cys His Ile Asp Lys

115 120 125
Phe Phe Pro Pro Val Leu Asn Val Thr Trp Leu Cys Asn Gly Glu Leu

130 135 140
Val Thr Glu Gly Val Ala Glu Ser Leu Phe Leu Pro Arg Thr Asp Tyr

145 150 155 160
Ser Phe His Lys Phe His Tyr Leu Thr Phe Val Pro Ser Ala Glu Asp

165 170 175
Phe Tyr Asp Cys Arg Val Glu His Trp Gly Leu Asp Gln Pro Leu Leu

180 185 190

Lys His Trp Glu Ala Gln Glu Pro Ile Gln Met Pro Glu Thr Thr Glu

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

260 265 270
 His

<210> 261

<211> 822

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 261

Ala Thr Gly Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly
 1 5 10 15
 Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr
 20 25 30
 Cys Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly

35 40 45
 Gly Cys Cys Ala Thr Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Gly Ala Cys Cys
 50 55 60
 Ala Cys Gly Thr Gly Thr Cys Cys Ala Cys Ala Thr Ala Cys Gly Cys
 65 70 75 80
 Cys Gly Cys Cys Thr Thr Cys Gly Thr Gly Cys Ala Gly Ala Cys Cys
 85 90 95
 Cys Ala Cys Ala Gly Ala Cys Cys Cys Ala Cys Cys Gly Gly Cys Gly

100 105 110
 Ala Gly Thr Thr Cys Ala Thr Gly Thr Thr Cys Gly Ala Gly Thr Thr
 115 120 125
 Cys Gly Ala Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Gly Ala Gly Ala Thr Gly
 130 135 140
 Thr Thr Cys Thr Ala Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys Cys Thr Gly Gly
 145 150 155 160
 Ala Cys Ala Ala Gly Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Gly Thr
 165 170 175
 Gly Thr Gly Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Gly Ala Gly
 180 185 190
 Thr Thr Cys Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Thr Thr Cys Ala
 195 200 205
 Gly Cys Thr Thr Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Gly
 210 215 220
 Cys Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala Ala Thr Ala Thr Cys
 225 230 235 240
 Gly Cys Cys Ala Thr Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Ala Cys Ala
 245 250 255
 Ala Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Thr
 260 265 270
 Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys Ala Ala Cys Cys Ala Cys
 275 280 285
 Ala Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys Ala Ala Cys Gly
 290 295 300
 Ala Thr Cys Cys Cys Cys Cys Cys Gly Ala Ala Gly Thr Gly Ala Cys
 305 310 315 320
 Cys Gly Thr Gly Thr Thr Cys Cys Cys Cys Ala Ala Ala Gly Ala Ala
 325 330 335
 Cys Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Cys Cys
 340 345 350

Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Thr Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Thr

355 360 365
Cys Thr Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Gly Ala Cys Ala Ala Gly
370 375 380
Thr Thr Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Cys Gly Thr Gly Cys
385 390 395 400
Thr Gly Ala Ala Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Gly Cys Thr
405 410 415
Gly Thr Gly Cys Ala Ala Thr Gly Gly Cys Gly Ala Gly Cys Thr Cys

420 425 430
Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Gly Gly Cys Gly Thr Gly Gly
435 440 445
Cys Cys Gly Ala Gly Thr Cys Thr Cys Thr Gly Thr Thr Cys Cys Thr
450 455 460
Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Ala Cys Cys Gly Ala Cys Thr Ala Cys
465 470 475 480
Ala Gly Cys Thr Thr Cys Cys Ala Cys Ala Ala Gly Thr Thr Cys Cys

485 490 495
Ala Cys Thr Ala Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr Thr Cys Gly Thr
500 505 510
Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys
515 520 525
Thr Thr Cys Thr Ala Cys Gly Ala Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala Gly
530 535 540
Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Thr

545 550 555 560
Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Thr Gly
565 570 575
Ala Ala Ala Cys Ala Thr Thr Gly Gly Gly Ala Ala Gly Cys Cys Cys
580 585 590
Ala Gly Gly Ala Ala Cys Cys Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr

595 600 605
Gly Cys Cys Cys Gly Ala Gly Ala Cys Ala Ala Cys Cys Gly Ala Gly

610 615 620
Ala Cys Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala
625 630 635 640

Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys
645 650 655

Cys Gly Cys Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly
660 665 670

Ala Gly Ala Ala Ala Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala

675 680 685
Gly Ala Ala Cys Cys Gly Ala Ala Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Ala
690 695 700

Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Thr Gly
705 710 715 720

Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala Cys Gly
725 730 735

Ala Gly Gly Thr Gly Thr Cys Cys Cys Ala Gly Thr Ala Cys Gly Ala

740 745 750
Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Thr Ala Cys Gly Gly Cys Cys Cys Thr
755 760 765

Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly
770 775 780

Gly Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala
785 790 795 800

Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Cys

805 810 815
Cys Ala Thr Thr Gly Ala

820

<210> 262

<211> 1185

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 262

Ala Thr Gly Ala Thr Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly

1 5 10 15

Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr

20 25 30

Thr Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly

35 40 45

Gly Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Ala Gly Thr Gly Gly Thr Gly Cys

50 55 60

Thr Gly Gly Gly Cys Ala Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ala

65 70 75 80

Thr Ala Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Ala Cys Cys

85 90 95

Thr Gly Thr Ala Cys Ala Gly Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala Gly Ala

100 105 110

Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Cys Ala Thr Ala Cys Ala Ala Thr Thr

115 120 125

Cys Cys Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Cys Thr Cys Cys

130 135 140

Ala Ala Cys Cys Ala Gly Ala Thr Ala Ala Ala Gly Ala Thr Thr Cys

145 150 155 160

Thr Gly Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Ala Gly Gly Gly Cys Thr Cys

165 170 175

Cys Thr Thr Cys Thr Thr Ala Ala Cys Thr Ala Ala Ala Gly Gly Thr

180 185 190

Cys Cys Ala Thr Cys Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Ala Ala Thr Gly

195 200 205

Ala Thr Cys Gly Cys Gly Cys Thr Gly Ala Cys Thr Cys Ala Ala Gly

210 215 220

Ala Ala Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Thr Thr Gly Gly Gly Ala Cys

225 230 235 240

Cys Ala Ala Gly Gly Ala Ala Ala Cys Thr Thr Thr Cys Cys Cys Cys

245 250 255

Thr Gly Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Ala Gly Ala Ala Thr Cys Thr

260 265 270

Thr Ala Ala Gly Ala Thr Ala Gly Ala Ala Gly Ala Cys Thr Cys Ala

275 280 285

Gly Ala Thr Ala Cys Thr Thr Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Thr Gly

290 295 300

Ala Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Ala Ala

305 310 315 320

Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Ala Thr Thr Gly

325 330 335

Cys Thr Ala Gly Thr Gly Thr Thr Cys Gly Gly Ala Thr Thr Gly Ala

340 345 350

Cys Thr Gly Cys Cys Ala Ala Cys Thr Cys Thr Gly Ala Cys Ala Cys

355 360 365

Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Thr Thr Cys Ala Gly Gly Gly Gly

370 375 380

Cys Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala

385 390 395 400

Cys Cys Thr Thr Gly Gly Ala Gly Ala Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys

405 410 415

Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Ala Gly Cys Cys Cys Cys Thr Cys Ala

420 425 430

Gly Thr Gly Cys Ala Ala Thr Gly Thr Ala Gly Gly Ala Gly Thr Cys

435 440 445

Cys Ala Ala Gly Gly Gly Gly Thr Ala Ala Ala Ala Ala Cys Ala Thr

450 455 460

Ala Cys Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Gly Ala Cys Cys

465 470 475 480
 Cys Thr Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly Thr Cys Thr Cys Ala Gly Cys

 485 490 495
 Thr Gly Gly Ala Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Ala Thr Ala Gly
 500 505 510
 Thr Gly Gly Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Ala Thr Gly Cys
 515 520 525
 Ala Cys Thr Gly Thr Cys Thr Thr Gly Cys Ala Gly Ala Ala Cys Cys
 530 535 540
 Ala Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr

 545 550 555 560
 Cys Ala Ala Ala Ala Thr Ala Gly Ala Cys Ala Thr Cys Gly Thr Gly
 565 570 575
 Gly Thr Gly Cys Thr Ala Gly Cys Thr Thr Thr Cys Cys Ala Gly Ala
 580 585 590
 Ala Gly Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala Thr Ala Gly Thr
 595 600 605
 Cys Thr Ala Thr Ala Ala Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Gly Gly

 610 615 620
 Gly Ala Ala Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Thr
 625 630 635 640
 Cys Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala Cys Thr Cys Gly Cys Cys Thr Thr
 645 650 655
 Thr Ala Cys Ala Gly Thr Thr Gly Ala Ala Ala Ala Gly Cys Thr Gly
 660 665 670
 Ala Cys Gly Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys Gly Ala Gly Cys

 675 680 685
 Thr Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly Gly Cys Gly Gly Ala
 690 695 700
 Gly Ala Gly Gly Gly Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Cys Thr Cys Cys
 705 710 715 720

Ala Ala Gly Thr Cys Thr Thr Gly Gly Ala Thr Cys Ala Cys Cys Thr
725 730 735
Thr Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Ala
740 745 750
Gly Gly Ala Ala Gly Thr Gly Thr Cys Thr Gly Thr Ala Ala Ala Ala
755 760 765
Cys Gly Gly Gly Thr Thr Ala Cys Cys Cys Ala Gly Gly Ala Cys Cys
770 775 780
Cys Thr Ala Ala Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Gly Gly
785 790 795 800
Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Cys Thr Cys Cys Cys Gly Cys Thr Cys
805 810 815
Cys Ala Cys Cys Thr Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys
820 825 830
Ala Gly Gly Cys Cys Thr Thr Gly Cys Cys Thr Cys Ala Gly Thr Ala
835 840 845
Thr Gly Cys Thr Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Cys
850 855 860
Cys Thr Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Cys Cys Cys Thr Thr Gly
865 870 875 880
Ala Ala Gly Cys Gly Ala Ala Ala Ala Cys Ala Gly Gly Ala Ala Ala
885 890 895
Gly Thr Thr Gly Cys Ala Thr Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Thr Gly
900 905 910
Ala Ala Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly Ala Thr Gly Ala
915 920 925
Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Cys Thr Cys Cys Ala
930 935 940
Gly Ala Ala Ala Ala Ala Thr Thr Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Thr
945 950 955 960
Gly Ala Gly Gly Thr Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ala Cys Cys Cys Ala

965	970	975
Cys Cys Thr Cys Cys Cys Cys Thr	Ala Ala Gly Cys Thr Gly Ala Thr	
980	985	990
Gly Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr	Thr Gly Ala Ala Ala Cys Thr Gly	

995	1000	1005
Gly Ala Gly Ala Ala Cys Ala	Ala Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala	
1010	1015	1020
Ala Ala Gly Gly Thr Cys Thr	Cys Gly Ala Ala Gly Cys Gly Gly	
1025	1030	1035
Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly	Cys Gly Gly Thr Gly Thr Gly Gly	
1040	1045	1050
Gly Thr Gly Cys Thr Gly Ala	Ala Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly	

1055	1060	1065
Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ala	Thr Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly	
1070	1075	1080
Thr Gly Thr Cys Thr Gly Cys	Thr Gly Ala Gly Thr Gly Ala Cys	
1085	1090	1095
Thr Cys Gly Gly Gly Ala Cys	Ala Gly Gly Thr Cys Cys Thr Gly	
1100	1105	1110
Cys Thr Gly Gly Ala Ala Thr	Cys Cys Ala Ala Cys Ala Thr Cys	

1115	1120	1125
Ala Ala Gly Gly Thr Thr Cys	Thr Gly Cys Cys Cys Ala Cys Ala	
1130	1135	1140
Thr Gly Gly Gly Gly Cys Ala	Gly Cys Cys Ala Cys Cys Ala Cys	
1145	1150	1155
Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys	Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Thr	
1160	1165	1170
Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys	Ala Thr Thr Gly Ala	

1175	1180	1185
<210> 263		
<211> 394		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 263

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser

35 40 45

Asn Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly

50 55 60

Pro Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp

65 70 75 80

Gln Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser

85 90 95

Asp Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu

100 105 110

Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp Thr His Leu Leu Gln Gly

115 120 125

Gln Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu Ser Pro Pro Gly Ser Ser Pro Ser

130 135 140

Val Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly Lys Asn Ile Gln Gly Gly Lys Thr

145 150 155 160

Leu Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu Gln Asp Ser Gly Thr Trp Thr Cys

165 170 175

Thr Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys Val Glu Phe Lys Ile Asp Ile Val

180 185 190

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

195 200 205

Glu Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro Leu Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu

210 215 220

Thr Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser
225 230 235 240

Lys Ser Trp Ile Thr Phe Asp Leu Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys
245 250 255

Arg Val Thr Gln Asp Pro Lys Leu Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu
260 265 270

His Leu Thr Leu Pro Gln Ala Leu Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn
275 280 285

Leu Thr Leu Ala Leu Glu Ala Lys Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val
290 295 300

Asn Leu Val Val Met Arg Ala Thr Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys
305 310 315 320

Glu Val Trp Gly Pro Thr Ser Pro Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu
325 330 335

Glu Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val
340 345 350

Leu Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser Gly
355 360 365

Gln Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile Lys Val Leu Pro Thr Trp Gly Ser
370 375 380

His His His His His His His His His His
385 390

<210> 264

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 264

Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
1 5 10 15

<210> 265

<211> 198

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 265

Arg Asp Ser Pro Glu Asp Phe Val Tyr Gln Phe Lys Gly Leu Cys Tyr

1 5 10 15

Phe Thr Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Gly Val Thr Arg His Ile Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Thr Pro Gln Gly Arg Pro Val Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln

50 55 60

Lys Glu Val Leu Glu Gly Ala Arg Ala Ser Val Asp Arg Val Cys Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Thr Val Thr Ile Ser Pro Ser Arg Thr Glu Ala Leu Asn His His

100 105 110

Asn Trp Leu Ile Cys Ser Val Thr Asp Phe Tyr Pro Ser Gln Ile Lys

115 120 125

Val Arg Trp Phe Arg Asn Asp Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Met Ser

130 135 140

Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val Met

145 150 155 160

Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val Glu

165 170 175

His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln Ser

180 185 190

Glu Ser Ala Gln Ser Lys

195

<210> 266

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 266

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu

1 5 10 15

Ala Arg Asp Ser Pro Glu Asp Phe Val Tyr Gln Phe Lys Gly Leu Cys

20 25 30

Tyr Phe Thr Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Gly Val Thr Arg His Ile

35 40 45

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

50 55 60

Arg Ala Val Thr Pro Gln Gly Arg Pro Val Ala Glu Tyr Trp Asn Ser

65 70 75 80

Gln Lys Glu Val Leu Glu Gly Ala Arg Ala Ser Val Asp Arg Val Cys

85 90 95

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

100 105 110

Glu Pro Thr Val Thr Ile Ser Pro Ser Arg Thr Glu Ala Leu Asn His

115 120 125

His Asn Leu Leu Ile Cys Ser Val Thr Asp Phe Tyr Pro Ser Gln Ile

130 135 140

Lys Val Arg Trp Phe Arg Asn Asp Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Val

145 150 155 160

Ser Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val

165 170 175

Met Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val

180 185 190

Glu His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln

195 200 205

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

210 215 220
Ala Ala Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala
225 230 235 240

Glu Leu Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr
245 250 255

Arg Thr Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys

260 265

<210> 267

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 267

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu

1 5 10 15

Ala Arg Asp Ser Pro Glu Asp Phe Val Tyr Gln Phe Lys Gly Leu Cys

20 25 30

Tyr Phe Thr Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Gly Val Thr Arg His Ile

35 40 45

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

50 55 60

Arg Ala Val Thr Pro Gln Gly Arg Pro Val Ala Glu Tyr Trp Asn Ser

65 70 75 80

Gln Lys Glu Val Leu Glu Gly Ala Arg Ala Ser Val Asp Arg Val Cys

85 90 95

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

100 105 110

Glu Pro Thr Val Thr Ile Ser Pro Ser Arg Thr Glu Ala Leu Asn His

115 120 125

His Asn Trp Leu Ile Cys Ser Val Thr Asp Phe Tyr Pro Ser Gln Ile

130 135 140

Lys Val Arg Trp Phe Arg Asn Asp Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Met

145 150 155 160

Ser Thr Pro Leu Ile Arg Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val

165 170 175

Met Leu Glu Met Thr Pro Gln Arg Gly Asp Val Tyr Thr Cys His Val

180 185 190

Glu His Pro Ser Leu Gln Ser Pro Ile Thr Val Glu Trp Arg Ala Gln

195 200 205

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

210 215 220

Ala Ala Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala

225 230 235 240

Glu Leu Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr

245 250 255

Arg Thr Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys

260 265

<210> 268

<211> 198

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 268

Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Trp Gln Leu Lys Phe Glu Cys His

1 5 10 15

Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Leu Leu Glu Arg Cys Ile Tyr

20 25 30

Asn Gln Glu Glu Ser Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr Arg

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Leu Leu Glu Gln Arg Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys Arg

65						70						75						80
His	Asn	Tyr	Gly	Val	Gly	Glu	Ser	Phe	Thr	Val	Gln	Arg	Arg	Val	Glu			
				85						90						95		
Pro	Lys	Val	Thr	Val	Tyr	Pro	Ser	Lys	Thr	Gln	Pro	Leu	Gln	His	His			
				100						105						110		
Asn	Trp	Leu	Val	Cys	Ser	Val	Ser	Gly	Phe	Tyr	Pro	Gly	Ser	Ile	Glu			
				115						120						125		
Val	Arg	Trp	Phe	Arg	Asn	Gly	Gln	Glu	Glu	Lys	Ala	Gly	Val	Met	Ser			
130								135						140				
Thr	Gly	Leu	Ile	Gln	Asn	Gly	Asp	Trp	Thr	Phe	Gln	Thr	Leu	Val	Met			
145								150						155		160		
Leu	Glu	Thr	Val	Pro	Arg	Ser	Gly	Glu	Val	Tyr	Thr	Cys	Gln	Val	Glu			
				165						170						175		
His	Pro	Ser	Val	Thr	Ser	Pro	Leu	Thr	Val	Glu	Trp	Arg	Ala	Arg	Ser			
				180						185						190		
Glu	Ser	Ala	Gln	Ser	Lys													
195																		
<210>	269																	
<211>	198																	
<212>	PRT																	
<213>	Artificial Sequence																	
<220><223>	Synthetic Construct																	
<400>	269																	
Gly	Asp	Thr	Arg	Pro	Arg	Phe	Leu	Trp	Gln	Leu	Lys	Phe	Glu	Cys	His			
1					5					10					15			
Phe	Phe	Asn	Gly	Thr	Glu	Arg	Val	Arg	Leu	Leu	Glu	Arg	Cys	Ile	Tyr			
				20						25						30		
Asn	Gln	Glu	Glu	Ser	Val	Arg	Phe	Asp	Ser	Asp	Val	Gly	Glu	Tyr	Arg			
				35						40						45		
Ala	Val	Thr	Glu	Leu	Gly	Arg	Pro	Asp	Ala	Glu	Tyr	Trp	Asn	Ser	Gln			
50								55						60				
Lys	Asp	Leu	Leu	Glu	Gln	Arg	Arg	Ala	Ala	Val	Asp	Thr	Tyr	Cys	Arg			

65					70					75					80
His	Asn	Tyr	Gly	Val	Gly	Glu	Ser	Phe	Thr	Val	Gln	Arg	Arg	Val	Glu
				85					90					95	
Pro	Lys	Val	Thr	Val	Tyr	Pro	Ser	Lys	Thr	Gln	Pro	Leu	Gln	His	His
				100					105					110	

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

His Pro Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg Ser
180 185 190
Glu Ser Ala Gln Ser Lys
195

<210> 270

<211> 284

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 270

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

His Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Leu Leu Glu Arg Cys Ile
35 40 45

Tyr Asn Gln Glu Glu Ser Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr
50 55 60

Arg Ala Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser

65 70 75 80
 Gln Lys Asp Leu Leu Glu Gln Arg Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys
 85 90 95

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

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

 Ala Ala Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala
 225 230 235 240
 Glu Leu Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr
 245 250 255
 Arg Thr Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser Gly Leu Asn
 260 265 270
 Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
 275 280
 <210> 271
 <
 211> 855
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 271

Ala Thr Gly Ala Thr Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly

1 5 10 15

Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr

20 25 30

Cys Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly

35 40 45

Gly Cys Cys Gly Gly Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Cys Gly Ala Cys

50 55 60

Cys Ala Cys Gly Thr Thr Thr Cys Thr Thr Gly Thr Gly Gly Cys Ala

65 70 75 80

Gly Cys Thr Thr Ala Ala Gly Thr Thr Thr Gly Ala Ala Thr Gly Thr

85 90 95

Cys Ala Thr Thr Thr Cys Thr Thr Cys Ala Ala Thr Gly Gly Gly Ala

100 105 110

Cys Gly Gly Ala Gly Cys Gly Gly Gly Thr Gly Cys Gly Gly Thr Thr

115 120 125

Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Gly Ala Thr Gly Cys Ala Thr Cys

130 135 140

Thr Ala Thr Ala Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Thr

145 150 155 160

Cys Cys Gly Thr Gly Cys Gly Cys Thr Thr Cys Gly Ala Cys Ala Gly

165 170 175

Cys Gly Ala Cys Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Thr Ala Cys

180 185 190

Cys Gly Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Ala Cys Gly Gly Ala Gly Cys

195 200 205

Thr Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Gly Cys

210 215 220

Cys Gly Ala Gly Thr Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys

225 230 235 240

Cys Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Cys Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly

245 250 255

Ala Gly Cys Ala Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Gly Cys Cys Gly Cys

260 265 270

Gly Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys Thr Gly Cys

275 280 285

Ala Gly Ala Cys Ala Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys Gly Gly Gly Gly

290 295 300

Thr Thr Gly Gly Thr Gly Ala Gly Ala Gly Cys Thr Thr Cys Ala Cys

305 310 315 320

Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr Thr

325 330 335

Gly Ala Gly Cys Cys Thr Ala Ala Gly Gly Thr Gly Ala Cys Thr Gly

340 345 350

Thr Gly Thr Ala Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Ala Ala Gly Ala Cys

355 360 365

Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys

370 375 380

Cys Ala Cys Ala Ala Cys Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly Thr Cys Thr

385 390 395 400

Gly Cys Thr Cys Thr Gly Thr Gly Ala Gly Thr Gly Gly Thr Thr Thr

405 410 415

Cys Thr Ala Thr Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Gly Cys Ala Thr Thr

420 425 430

Gly Ala Ala Gly Thr Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys

435 440 445

Gly Gly Ala Ala Cys Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Ala

450 455 460

Gly Ala Ala Gly Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Thr Gly

465 470 475 480

Thr Cys Cys Ala Cys Ala Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Cys

485 490 495
Ala Gly Ala Ala Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Thr Gly Gly Ala Cys

500 505 510
Cys Thr Thr Cys Cys Ala Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly

515 520 525
Ala Thr Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Cys Ala Gly Thr Thr Cys

530 535 540
Cys Thr Cys Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Thr

545 550 555 560
Thr Thr Ala Cys Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly

565 570 575
Gly Ala Gly Cys Ala Cys Cys Cys Ala Ala Gly Thr Gly Thr Gly Ala

580 585 590
Cys Gly Ala Gly Cys Cys Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Ala Gly Thr

595 600 605
Gly Gly Ala Ala Thr Gly Gly Ala Gly Ala Gly Cys Ala Cys Gly Gly

610 615 620
Thr Cys Thr Gly Ala Ala Thr Cys Thr Gly Cys Ala Cys Ala Gly Ala

625 630 635 640
Gly Cys Ala Ala Gly Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly

645 650 655
Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Gly Ala Gly

660 665 670
Gly Cys Cys Gly Cys Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala

675 680 685
Gly Ala Gly Ala Gly Ala Ala Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Thr

690 695 700
Gly Gly Ala Ala Ala Cys Cys Cys Gly Gly Gly Thr Gly Gly Cys Cys

705 710 715 720
Gly Ala Gly Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Ala Gly

725 730 735

Thr Gly Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Ala
740 745 750

Cys Cys Gly Gly Gly Thr Gly Thr Cys Cys Cys Ala Gly Thr Ala Cys
755 760 765

Cys Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Ala Thr Ala Thr Gly Gly Cys Cys
770 775 780

Cys Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Ala
785 790 795 800

Ala Gly Gly Gly Thr Cys Cys Gly Gly Cys Thr Thr Gly Ala Ala Cys
805 810 815

Gly Ala Cys Ala Thr Thr Thr Thr Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys
820 825 830

Ala Gly Ala Ala Gly Ala Thr Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly Cys Ala
835 840 845

Cys Gly Ala Gly Thr Gly Ala
850 855

<210> 272
<211> 284
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Construct
<400> 272

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu
1 5 10 15

Ala Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Trp Gln Leu Lys Phe Glu Cys
20 25 30

His Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Leu Leu Glu Arg Cys Ile
35 40 45

Tyr Asn Gln Glu Glu Ser Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr
50 55 60

Arg Ala Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser
65 70 75 80

Gln Lys Asp Leu Leu Glu Gln Arg Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys

85 90 95

Arg His Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val

100 105 110

Glu Pro Lys Val Thr Val Tyr Pro Ser Lys Thr Gln Pro Leu Gln His

115 120 125

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

130 135 140

Glu Val Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Lys Ala Gly Val Met

145 150 155 160

Ser Thr Gly Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val

165 170 175

Met Leu Glu Thr Val Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val

180 185 190

Glu His Pro Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg

195 200 205

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

210 215 220

Ala Ala Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala

225 230 235 240

Glu Leu Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr

245 250 255

Arg Thr Arg Tyr Gly Pro Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser Gly Leu Asn

260 265 270

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu

275 280

<210> 273

<211> 855

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 273

Ala Thr Gly Ala Thr Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly
1 5 10 15
Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr
20 25 30
Cys Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly
35 40 45
Gly Cys Cys Gly Gly Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Cys Gly Ala Cys
50 55 60
Cys Ala Cys Gly Thr Thr Thr Cys Thr Thr Gly Thr Gly Gly Cys Ala
65 70 75 80
Gly Cys Thr Thr Ala Ala Gly Thr Thr Thr Gly Ala Ala Thr Gly Thr
85 90 95
Cys Ala Thr Thr Thr Cys Thr Thr Cys Ala Ala Thr Gly Gly Gly Ala
100 105 110
Cys Gly Gly Ala Gly Cys Gly Gly Gly Thr Gly Cys Gly Gly Thr Thr
115 120 125
Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Gly Ala Thr Gly Cys Ala Thr Cys
130 135 140
Thr Ala Thr Ala Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Thr
145 150 155 160
Cys Cys Gly Thr Gly Cys Gly Cys Thr Thr Cys Gly Ala Cys Ala Gly
165 170 175
Cys Gly Ala Cys Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Thr Ala Cys
180 185 190
Cys Gly Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Ala Cys Gly Gly Ala Gly Cys
195 200 205
Thr Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Gly Cys
210 215 220
Cys Gly Ala Gly Thr Ala Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys
225 230 235 240

Cys Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Cys Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly
 245 250 255
 Ala Gly Cys Ala Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Gly Cys Cys Gly Cys
 260 265 270
 Gly Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Thr Ala Cys Thr Gly Cys
 275 280 285
 Ala Gly Ala Cys Ala Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys Gly Gly Gly Gly
 290 295 300

 Thr Thr Gly Gly Thr Gly Ala Gly Ala Gly Cys Thr Thr Cys Ala Cys
 305 310 315 320
 Ala Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr Thr
 325 330 335
 Gly Ala Gly Cys Cys Thr Ala Ala Gly Gly Thr Gly Ala Cys Thr Gly
 340 345 350
 Thr Gly Thr Ala Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Ala Ala Gly Ala Cys
 355 360 365

 Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Cys
 370 375 380
 Cys Ala Cys Ala Ala Cys Thr Gly Gly Cys Thr Gly Gly Thr Cys Thr
 385 390 395 400
 Gly Cys Cys Ala Thr Gly Thr Gly Ala Gly Thr Gly Gly Thr Thr Thr
 405 410 415
 Cys Thr Ala Thr Cys Cys Ala Gly Gly Cys Ala Gly Cys Ala Thr Thr
 420 425 430

 Gly Ala Ala Gly Thr Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys
 435 440 445
 Gly Gly Ala Ala Cys Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Ala
 450 455 460
 Gly Ala Ala Gly Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Thr Gly Ala Thr Gly
 465 470 475 480
 Thr Cys Cys Ala Cys Ala Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Cys

					485						490						495		
Ala	Gly	Ala	Ala	Thr	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Thr	Thr	Gly	Gly	Ala	Cys				
500					505					510									
Cys	Thr	Thr	Cys	Cys	Ala	Gly	Ala	Thr	Cys	Cys	Thr	Gly	Gly	Thr	Gly				
515					520					525									
Ala	Thr	Gly	Cys	Thr	Gly	Gly	Ala	Ala	Ala	Cys	Ala	Gly	Thr	Thr	Cys				
530					535					540									
Cys	Thr	Cys	Gly	Gly	Ala	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Gly	Gly	Thr				
545					550					555					560				
Thr	Thr	Ala	Cys	Ala	Cys	Cys	Thr	Gly	Cys	Cys	Ala	Ala	Gly	Thr	Gly				
565					570					575									
Gly	Ala	Gly	Cys	Ala	Cys	Cys	Cys	Ala	Ala	Gly	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala				
580					585					590									
Cys	Gly	Ala	Gly	Cys	Cys	Cys	Thr	Cys	Thr	Cys	Ala	Cys	Ala	Gly	Thr				
595					600					605									
Gly	Gly	Ala	Ala	Thr	Gly	Gly	Ala	Gly	Ala	Gly	Cys	Ala	Cys	Gly	Gly				
610					615					620									
Thr	Cys	Thr	Gly	Ala	Ala	Thr	Cys	Thr	Gly	Cys	Ala	Cys	Ala	Gly	Ala				
625					630					635					640				
Gly	Cys	Ala	Ala	Gly	Gly	Gly	Cys	Gly	Gly	Cys	Gly	Gly	Ala	Gly	Gly				
645					650					655									
Cys	Ala	Gly	Cys	Cys	Thr	Gly	Gly	Ala	Ala	Ala	Thr	Cys	Gly	Ala	Gly				
660					665					670									
Gly	Cys	Cys	Gly	Cys	Cys	Thr	Thr	Cys	Cys	Thr	Gly	Gly	Ala	Ala	Ala				
675					680					685									
Gly	Ala	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Cys	Ala	Cys	Cys	Gly	Cys	Cys	Cys	Thr				
690					695					700									
Gly	Gly	Ala	Ala	Ala	Cys	Cys	Cys	Gly	Gly	Gly	Thr	Gly	Gly	Cys	Cys				
705					710					715					720				
Gly	Ala	Gly	Cys	Thr	Gly	Ala	Gly	Ala	Cys	Ala	Gly	Ala	Gly	Ala	Gly				
725					730					735									

Thr Gly Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Thr Gly Cys Gly Gly Ala Ala
740 745 750

Cys Cys Gly Gly Gly Thr Gly Thr Cys Cys Cys Ala Gly Thr Ala Cys
755 760 765

Cys Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Ala Thr Ala Thr Gly Gly Cys Cys
770 775 780

Cys Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Ala
785 790 795 800

Ala Gly Gly Gly Thr Cys Cys Gly Gly Cys Thr Thr Gly Ala Ala Cys
805 810 815

Gly Ala Cys Ala Thr Thr Thr Thr Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys Cys
820 825 830

Ala Gly Ala Ala Gly Ala Thr Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly Cys Ala
835 840 845

Cys Gly Ala Gly Thr Gly Ala
850 855

<210> 274

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 274

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu
1 5 10 15

Ala Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Trp Gln Leu Lys Phe Glu Cys
20 25 30

His Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Leu Leu Glu Arg Cys Ile
35 40 45

Tyr Asn Gln Glu Glu Ser Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr
50 55 60

Arg Ala Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser

65				70				75				80			
Gln	Lys	Asp	Leu	Leu	Glu	Gln	Arg	Arg	Ala	Ala	Val	Asp	Thr	Tyr	Cys
85				90				95							
Arg	His	Asn	Tyr	Gly	Val	Gly	Glu	Ser	Phe	Thr	Val	Gln	Arg	Arg	Val
100				105				110							
Glu	Pro	Lys	Val	Thr	Val	Tyr	Pro	Ser	Lys	Thr	Gln	Pro	Leu	Gln	His
115				120				125							
His	Asn	Trp	Leu	Val	Cys	Ser	Val	Ser	Gly	Phe	Tyr	Pro	Gly	Ser	Ile
130				135				140							
Glu	Val	Arg	Trp	Phe	Arg	Asn	Gly	Gln	Glu	Glu	Lys	Ala	Gly	Val	Met
145				150				155				160			
Ser	Thr	Gly	Leu	Ile	Gln	Asn	Gly	Asp	Trp	Thr	Phe	Gln	Thr	Leu	Val
165				170				175							
Met	Leu	Glu	Thr	Val	Pro	Arg	Ser	Gly	Glu	Val	Tyr	Thr	Cys	Gln	Val
180				185				190							
Glu	His	Pro	Ser	Val	Thr	Ser	Pro	Leu	Thr	Val	Glu	Trp	Arg	Ala	Arg
195				200				205							
Ser	Glu	Ser	Ala	Gln	Ser	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Glu	Ile	Glu
210				215				220							
Ala	Ala	Phe	Leu	Glu	Arg	Glu	Asn	Thr	Ala	Leu	Glu	Thr	Arg	Val	Ala
225				230				235				240			
Glu	Leu	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Arg	Leu	Arg	Asn	Arg	Val	Ser	Gln	Tyr
245				250				255							
Arg	Thr	Arg	Tyr	Gly	Pro	Leu	Gly	Gly	Gly	Lys					
260				265											
<210>	275														
<211>	267														
<212>	PRT														
<213>	Artificial Sequence														
<220><223>	Synthetic Construct														
<400>	275														

Met Met Arg Pro Ile Val Leu Val Leu Leu Phe Ala Thr Ser Ala Leu
1 5 10 15
Ala Gly Asp Thr Arg Pro Arg Phe Leu Trp Gln Leu Lys Phe Glu Cys
20 25 30
His Phe Phe Asn Gly Thr Glu Arg Val Arg Leu Leu Glu Arg Cys Ile
35 40 45
Tyr Asn Gln Glu Glu Ser Val Arg Phe Asp Ser Asp Val Gly Glu Tyr
50 55 60
Arg Ala Val Thr Glu Leu Gly Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser
65 70 75 80
Gln Lys Asp Leu Leu Glu Gln Arg Arg Ala Ala Val Asp Thr Tyr Cys
85 90 95
Arg His Asn Tyr Gly Val Gly Glu Ser Phe Thr Val Gln Arg Arg Val
100 105 110
Glu Pro Lys Val Thr Val Tyr Pro Ser Lys Thr Gln Pro Leu Gln His
115 120 125
His Asn Trp Leu Val Cys His Val Ser Gly Phe Tyr Pro Gly Ser Ile
130 135 140
Glu Val Arg Trp Phe Arg Asn Gly Gln Glu Glu Thr Ala Gly Val Met
145 150 155 160
Ser Thr Asn Leu Ile Gln Asn Gly Asp Trp Thr Phe Gln Ile Leu Val
165 170 175
Met Leu Glu Met Thr Pro Arg Ser Gly Glu Val Tyr Thr Cys Gln Val
180 185 190
Glu His Pro Ser Val Thr Ser Pro Leu Thr Val Glu Trp Arg Ala Arg
195 200 205
Ser Glu Ser Ala Gln Ser Lys Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Glu
210 215 220
Ala Ala Phe Leu Glu Arg Glu Asn Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala
225 230 235 240
Glu Leu Arg Gln Arg Val Gln Arg Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr

[illegible]

180 185 190
 Lys His Trp Glu Phe Asp Ala Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr Thr Glu
 195 200 205
 Asn Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Ile Arg Ala Ala Phe Leu Arg Gln
 210 215 220

 Arg Asn Thr Ala Leu Arg Thr Glu Val Ala Glu Leu Glu Gln Glu Val
 225 230 235 240
 Gln Arg Leu Glu Asn Glu Val Ser Gln Tyr Glu Thr Arg Tyr Gly Pro
 245 250 255
 Leu Gly Gly Gly Lys Gly Ser His His His His His His His His His
 260 265 270
 His

<210> 277

<211> 822

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 277

Ala Thr Gly Ala Thr Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly
 1 5 10 15
 Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Thr
 20 25 30
 Cys Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly
 35 40 45
 Gly Cys Cys Ala Thr Cys Ala Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Ala Cys
 50 55 60

Ala Thr Gly Thr Gly Ala Thr Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Gly Cys
 65 70 75 80
 Cys Gly Ala Gly Thr Thr Cys Thr Ala Thr Cys Thr Gly Ala Ala Thr
 85 90 95
 Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Ala Thr Cys Ala Gly Gly Cys Gly

100	105	110	
Ala Gly Thr Thr Thr Ala Thr Gly Thr Thr Thr Gly Ala Cys Thr Thr			
115	120	125	
Thr Gly Ala Thr Gly Gly Thr Gly Ala Thr Gly Ala Gly Ala Thr Thr			
130	135	140	
Thr Thr Cys Cys Ala Thr Gly Thr Gly Gly Ala Thr Ala Thr Gly Gly			
145	150	155	160
Cys Ala Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly Ala Gly Ala Cys Gly Gly Thr			
165	170	175	
Cys Thr Gly Gly Cys Gly Gly Cys Thr Thr Gly Ala Ala Gly Ala Ala			
180	185	190	
Thr Thr Thr Gly Gly Ala Cys Gly Ala Thr Thr Thr Gly Cys Cys Ala			
195	200	205	
Gly Cys Thr Thr Thr Gly Ala Gly Gly Cys Thr Cys Ala Ala Gly Gly			
210	215	220	
Thr Gly Cys Ala Thr Thr Gly Gly Cys Cys Ala Ala Cys Ala Thr Ala			
225	230	235	240
Gly Cys Thr Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Ala Gly Cys Cys Ala			
245	250	255	
Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Ala Thr Gly Ala Cys			
260	265	270	
Ala Ala Ala Gly Cys Gly Cys Thr Cys Cys Ala Ala Cys Thr Ala Thr			
275	280	285	
Ala Cys Thr Cys Cys Gly Ala Thr Cys Ala Cys Cys Ala Ala Thr Gly			
290	295	300	
Thr Ala Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly Gly Thr Ala Ala Cys			
305	310	315	320
Thr Gly Thr Gly Cys Thr Cys Ala Cys Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys			
325	330	335	
Cys Cys Thr Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Gly Ala Gly Ala Gly			
340	345	350	

Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Cys Gly Thr Cys Cys Thr Cys Ala Thr
355 360 365

Cys Thr Gly Thr Thr Thr Cys Ala Thr Cys Gly Ala Cys Ala Ala Gly
370 375 380

Thr Thr Cys Ala Cys Cys Cys Cys Ala Cys Cys Ala Gly Thr Gly Gly
385 390 395 400

Thr Cys Ala Ala Thr Gly Thr Cys Ala Cys Gly Thr Gly Gly Cys Thr
405 410 415

Thr Cys Gly Ala Ala Ala Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala Cys Cys Thr
420 425 430

Gly Thr Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala Gly Gly Ala Gly Thr Gly Thr
435 440 445

Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Ala Gly Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr
450 455 460

Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala Gly Ala Cys Cys Ala Cys
465 470 475 480

Cys Thr Thr Thr Thr Cys Cys Gly Cys Ala Ala Gly Thr Thr Cys Cys
485 490 495

Ala Cys Thr Ala Thr Cys Thr Cys Cys Cys Cys Thr Thr Cys Cys Thr
500 505 510

Gly Cys Cys Cys Thr Cys Ala Ala Cys Thr Gly Ala Gly Gly Ala Cys
515 520 525

Gly Thr Thr Thr Ala Cys Gly Ala Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly Gly
530 535 540

Thr Gly Gly Ala Gly Cys Ala Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys Thr Thr
545 550 555 560

Gly Gly Ala Thr Gly Ala Gly Cys Cys Thr Cys Thr Thr Cys Thr Cys
565 570 575

Ala Ala Gly Cys Ala Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Thr Thr Thr Gly
580 585 590

Ala Thr Gly Cys Thr Cys Cys Ala Ala Gly Cys Cys Cys Thr Cys Thr

595 600 605
 Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Thr Ala Cys Ala Gly Ala Gly
 610 615 620
 Ala Ala Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Cys Ala
 625 630 635 640

 Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Ala Gly Ala Gly Cys
 645 650 655
 Cys Gly Cys Cys Thr Thr Cys Cys Thr Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly
 660 665 670
 Ala Gly Ala Ala Ala Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala
 675 680 685
 Gly Ala Ala Cys Cys Gly Ala Ala Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Ala
 690 695 700

 Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Thr Gly
 705 710 715 720
 Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Ala Ala Cys Gly
 725 730 735
 Ala Gly Gly Thr Gly Thr Cys Cys Cys Ala Gly Thr Ala Cys Gly Ala
 740 745 750
 Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Thr Ala Cys Gly Gly Cys Cys Cys Thr
 755 760 765

 Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly
 770 775 780
 Gly Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala Cys Cys Ala
 785 790 795 800
 Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Cys
 805 810 815
 Cys Ala Thr Thr Gly Ala
 820
 <210> 278
 <211> 17
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 278

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

1 5 10 15

Phe

<210> 279

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 279

Cys Ala Ser Ser Leu Thr Gly Gly Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 280

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 280

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

1 5 10 15

<210> 281

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 281

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 282

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 282

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

1 5 10 15

<210> 283

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 283

Cys Ser Val Gln Gly Gly Leu Asp Ser Asn Tyr Gly Tyr Thr Phe

1 5 10 15

<210> 284

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 284

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

1 5 10 15

<210> 285

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 285

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 286

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 286

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

1 5 10 15

<210> 287

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 287

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 288

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 288

Cys Ala Tyr Arg Ser Asn Asn Phe Asn Lys Phe Tyr Phe

1 5 10

<210> 289

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 289

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

1 5 10 15

<210> 290

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 290

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

1 5 10 15

<210> 291

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 291

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 292

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 292

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

1 5 10 15

<210> 293

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 293

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 294

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 294

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

1 5 10

<210> 295

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 295

Cys Ala Ser Ser Leu Pro Ser Gly Gly Ala Pro Gly Thr Gly Glu Leu

1 5 10 15

Phe Phe

<210> 296

<

211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 296

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

1 5 10 15

<210> 297

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 297

Cys Ser Val Gln Gly Gly Leu Asp Ser Asn Tyr Gly Tyr Thr Phe

1 5 10 15

<210> 298

<211> 15

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 298

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

1 5 10 15

<210> 299

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 299

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Thr Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 300

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic Construct

<400> 300

Cys Leu Val Gly Asp Leu Gly Ala Asn Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe

1 5 10 15

<210> 301

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 301

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

1 5 10 15

<210> 302

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400>

> 302

Cys Leu Val Gly Asp Leu Gly Ala Asn Ala Gly Asn Met Leu Thr Phe

1 5 10 15

<210> 303

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 303

Cys Ala Ser Ser Leu Glu Thr Gly Thr Asn Tyr Glu Gln Tyr Phe

1 5 10 15

<210> 304

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 304

Cys Ala Val Ala Leu Tyr Gly Gly Ala Thr Asn Lys Leu Ile Phe

1 5 10 15

<210> 305

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 305

Cys Ala Ser Ser Leu Asp Ile Gly Asn Asn Glu Gln Phe Phe

1 5 10

<210> 306

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 306

Cys Ala Gly Arg Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 307

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 307

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

1 5 10 15

<210> 308

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 308

Cys Ala Gly Arg Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 309

<211> 15

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 309

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

1 5 10 15

<210> 310

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 310

Cys Ala Gly Arg Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 311

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 311

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

1 5 10 15

<210> 312

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 312

Cys Ala Gly Arg Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 313

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 313

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

1 5 10 15

<210> 314

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 314

Cys Ala Gly Arg Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 315

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 315

Cys Ala Ser Ser Ile Ala Thr Thr Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe
1 5 10 15

<210> 316

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 316

Cys Ala Leu Tyr Thr Asn Ala Gly Lys Ser Thr Phe
1 5 10

<210> 317

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 317

Cys Ala Thr Ser Arg Asp Val Ser Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe
1 5 10 15

<210> 318

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 318

Cys Ala Asp Leu Ser Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe
1 5 10

<210> 319

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 319

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

1 5 10

<210> 320

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 320

Cys Ala Tyr Arg Ser Phe Leu Asn Ala Gly Gly Thr Ser Tyr Gly Lys

1 5 10 15

Leu Thr Phe

<210> 321

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 321

Cys Ala Ala Ser Arg Glu Ser Lys Trp Ser Ser Tyr Asn Ser Pro Leu

1 5 10 15

His Phe