


| | | |
|---|------------------------------------|---|
|  | (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A) | (11) 공개번호 10-2019-0051956 (43) 공개일자 2019년05월15일 |
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07K 14/705</i> (2006.01) <i>A61K 39/00</i> (2006.01) <i>A61P 37/00</i> (2006.01) <i>C07K 14/47</i> (2006.01) <i>C07K 14/725</i> (2006.01) <i>C07K 14/74</i> (2006.01) <i>C07K 16/28</i> (2006.01) <i>C12N 15/63</i> (2006.01) (52) CPC특허분류 <i>C07K 14/705</i> (2013.01) <i>A61P 37/00</i> (2018.01) (21) 출원번호 10-2019-7005928 (22) 출원일자(국제) 2017년08월22일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2019년02월27일 (86) 국제출원번호 PCT/US2017/048040 (87) 국제공개번호 WO 2018/039247 국제공개일자 2018년03월01일 (30) 우선권주장 62/378,614 2016년08월23일 미국(US) | | (71) 출원인 더 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아 미국 캘리포니아주 94607-5200 오크랜드 5층 프랭클린 스트리트 1111 (72) 발명자 림 웬델 에이. 미국 캘리포니아 94118 샌프란시스코 콜린스 스트리트 149 로이발 콜 티. 미국 캘리포니아 94158 샌프란시스코 16 스트리트 600 윌리엄스 제스퍼 제트. 미국 캘리포니아 94158 샌프란시스코 16 스트리트 600 (74) 대리인 특허법인와이에스장 |

전체 청구항 수 : 총 90 항

(54) 발명의 명칭 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본원의 개시내용은 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원과 이의 결합 파트너와의 결합시 유도되는 절단 반응 후 다양한 세포 공정을 조절하는 키메라 폴리펩타이드를 제공한다. 예를 들어, 유전자 발현의 유도를 포함하는 세포 기능을 조절하기 위해 키메라 폴리펩타이드를 사용하는 방법이 또한 제공된다. 본 발명의 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 및 관련 발현 카세트 및 벡터 및 상기 핵산 및/또는 발현 카세트 및 벡터를 함유하는 세포가 제공된다. 또한, 기재된 성분 및 방법, 및 본 발명의 방법을 수행하기 위한 키트를 사용하여 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

C07K 14/4705 (2013.01)
C07K 14/7051 (2013.01)
C07K 14/70539 (2013.01)
C07K 16/2803 (2013.01)
C07K 16/2809 (2013.01)
C07K 16/2833 (2013.01)
C12N 15/63 (2013.01)
C07K 2317/14 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

N-말단에서 C-말단으로 및 공유 결합으로 하기를 포함하는 키메라 폴리펩타이드:

- a) 펩타이드-주요 조직적합성 복합체 (펩타이드-MHC)에 특이적으로 결합하는 특이적 결합 구성원을 포함하는 세포외 도메인;
- b) 하나 이상의 단백질 용해 절단 부위를 포함하는 단백질용해 절단가능한 노치 수용체 폴리펩타이드; 및
- c) 전사 활성화인자를 포함하는 세포내 도메인을 포함하고, 여기서 상기 특이적 결합 구성원의 펩타이드-MHC로의 결합이 상기 하나 이상의 단백질용해 절단 부위에서 노치 수용체 폴리펩타이드의 절단을 유도하여 세포내 도메인을 방출시킨다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 특이적 결합 구성원이 항체를 포함하는, 키메라 폴리펩타이드.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 항체가 나노항체, 디아바디, 트리아바디, 또는 미니바디, F(ab')₂ 단편, Fab 단편, 단일쇄 가변 단편 (scFv) 또는 단일 도메인 항체(sdAb)인, 키메라 폴리펩타이드.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 특이적 결합 구성원이 세포내 암 항원 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는, 키메라 폴리펩타이드.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 상기 세포내 암 항원 펩타이드가 WT1 펩타이드 또는 NY-ESO 펩타이드인, 키메라 폴리펩타이드.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드가 이의 N-말단에 하나 이상의 상피 성장 인자 (EGF) 반복체를 포함하는, 키메라 폴리펩타이드.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드가 이의 N-말단에 2 내지 11개 EGF 반복체를 포함하는, 키메라 폴리펩타이드.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드가 합성 링커를 포함하는, 키메라 폴리펩타이드.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드가 상기 하나 이상의 EGF 반복체와 상기 하나 이상의 단백질용해 절단 부위 사이에 합성 링커를 포함하는, 키메라 폴리펩타이드.

청구항 10

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드가 50개 아미노산 내지 1000개 아미노산의 길이를 갖는, 키메라 폴리펩타이드.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드가 300개 아미노산 내지 400개 아미노산의 길이를 갖는, 키메라 폴리펩타이드.

청구항 12

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질을 절단 부위가 S2 단백질을 절단 부위, S3 단백질을 절단 부위 또는 이의 조합을 포함하는, 키메라 폴리펩타이드.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질을 절단 부위가 Ala-Val 디펩타이드 서열을 포함하는 ADAM-17-유형의 프로테아제 절단 부위인 S2 단백질을 절단 부위를 포함하는, 키메라 폴리펩타이드.

청구항 14

청구항 1 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질을 절단 부위가 Gly-Val 디펩타이드 서열을 포함하는 감마-세크레타제 (γ -세크레타제) 절단 부위인 S3 단백질을 절단 부위를 포함하는, 키메라 폴리펩타이드.

청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질을 절단 부위가 S1 단백질을 절단 부위를 추가로 포함하는, 키메라 폴리펩타이드.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 S1 단백질을 절단 부위가 아미노산 서열 Arg-X-(Arg/Lys)-Arg (서열번호 130)(여기서, X는 임의의 아미노산이다)을 포함하는 푸린형 프로테아제 절단 부위인, 키메라 폴리펩타이드.

청구항 17

청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드가 S1 단백질을 절단 부위가 부재인, 키메라 폴리펩타이드.

청구항 18

청구항 1 내지 17 중 어느 한 항에 있어서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드가 도 31a-32b에 제공된 서열과 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는, 키메라 폴리펩타이드.

청구항 19

청구항 18에 있어서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드가 도 31a에 제공된 서열 또는 도 31b에 제공된 서열과 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는, 키메라 폴리펩타이드.

청구항 20

청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 따른 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 상기 핵산이 목적하는 폴리펩타이드 (POI)를 암호화하는 핵산 서열에 작동적으로 연결된 전사 활성화인자에 응답하는 전사 조절 요소를 추가로 포함하는, 핵산.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 상기 POI가 리포터 단백질, 키메라 항원 수용체 (CAR), 항체, 키메라 이중특이적 결합 구성원, 가공된 T 세포 수용체 (TCR) 및 선천성-면역 반응 유도제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 이중성 폴리펩타이드인, 핵산.

청구항 23

청구항 20 내지 22 중 어느 한 항에 따른 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터.

청구항 24

세포에서 이중성 폴리펩타이드의 발현을 유도하는 방법으로서, 상기 방법이:

세포와 펩타이드-주요 조직적합성 복합체 (펩타이드-MHC)를 접촉시키는 단계로서, 상기 세포는 청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 따른 키메라 폴리펩타이드를 발현하고 상기 키메라 폴리펩타이드의 전사 활성화인에 응답하는 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된 이중성 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하여 상기 키메라 폴리펩타이드의 세포내 도메인을 방출시키고 상기 이중성 폴리펩타이드의 발현을 유도하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 25

청구항 24에 있어서, 상기 이중성 폴리펩타이드가 리포터 단백질, 키메라 항원 수용체 (CAR), 항체, 키메라 이중특이적 결합 구성원, 가공된 T 세포 수용체 (TCR) 및 선천성-면역 반응 유도제인, 방법.

청구항 26

다음을 포함하는 숙주 세포:

- a) 제1 펩타이드-주요 조직적합성 복합체 (펩타이드-MHC)에 특이적으로 결합하는 청구항 20 내지 22 중 어느 한 항에 따른 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산; 및
- b) 목적하는 폴리펩타이드 (POI)를 암호화하는 핵산에 작동적으로 연결된 키메라 폴리펩타이드의 전사 활성화인에 응답하는 전사 조절 요소.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 상기 숙주 세포가 유전학적으로 변형되고 상기 핵산 및 상기 전사 조절 요소가 상기 숙주 세포의 게놈 내에 존재하는, 숙주 세포.

청구항 28

청구항 26에 있어서, 상기 핵산 및 상기 전사 조절 요소가 상기 숙주 세포 내 염색체 외부에 존재하는, 숙주 세포.

청구항 29

청구항 26 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 POI가 이중성 폴리펩타이드인, 숙주 세포.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 상기 이중성 폴리펩타이드가 리포터 단백질, 키메라 항원 수용체 (CAR), 항체, 키메라 이중특이적 결합 구성원, 가공된 T 세포 수용체 (TCR) 및 선천성-면역 반응 유도제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 숙주 세포.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 상기 이중성 폴리펩타이드가 제2 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는 CAR인, 숙주 세포.

청구항 32

청구항 31에 있어서, 상기 키메라 폴리펩타이드의 상기 특이적 결합 구성원이 제1 세포내 암 항원 펩타이드를 포함하는 제1 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하고 상기 CAR이 제2 세포내 암 항원 펩타이드를 포함하는 제2 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는, 숙주 세포.

청구항 33

청구항 32에 있어서, 상기 제1 세포내 암 항원 펩타이드가 WT1 펩타이드이고 상기 제2 세포내 암 항원 펩타이드가 NY-ESO 펩타이드인, 숙주 세포.

청구항 34

청구항 32에 있어서, 상기 제1 세포내 암 항원 펩타이드가 NY-ESO 펩타이드이고 상기 제2 세포내 암 항원 펩타이드가 WT1 펩타이드인, 숙주 세포.

청구항 35

청구항 30에 있어서, 상기 이중성 폴리펩타이드가 제2 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는 가공된 TCR인, 숙주 세포.

청구항 36

청구항 35에 있어서, 상기 키메라 폴리펩타이드의 상기 특이적 결합 구성원이 제1 세포내 암 항원 펩타이드를 포함하는 제1 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하고 상기 가공된 TCR이 제2 세포내 암 항원 펩타이드를 포함하는 제2 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는, 숙주 세포.

청구항 37

청구항 36에 있어서, 상기 제1 세포내 암 항원 펩타이드가 WT1 펩타이드이고 상기 제2 세포내 암 항원 펩타이드가 NY-ESO 펩타이드인, 숙주 세포.

청구항 38

청구항 36에 있어서, 상기 제1 세포내 암 항원 펩타이드가 NY-ESO 펩타이드이고 상기 제2 세포내 암 항원 펩타이드가 WT1 펩타이드인, 숙주 세포.

청구항 39

다음을 포함하는 숙주 세포:

a) N-말단에서 C-말단으로 및 공유 결합으로 하기를 포함하는 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산:

- i) 암 세포의 표면 상에 존재하는 표적 분자에 특이적으로 결합하는 특이적 결합 구성원을 포함하는 세포의 도메인;
- ii) 하나 이상의 단백질을 절단 부위를 포함하는 단백질을 절단가능한 노치 수용체 폴리펩타이드; 및
- iii) 전사 활성화인자를 포함하는 세포내 도메인;

b) 상기 전사 활성화인자에 응답하는 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된 키메라 이중특이적 결합 구성원을 암호화하는 핵산으로서, 상기 표적 분자로의 특이적 결합 구성원의 결합이 상기 하나 이상의 단백질을 절단 부위에서 상기 노치 수용체 폴리펩타이드의 절단을 유도하여 세포내 도메인을 방출시키고, 상기 전사 조절 요소를 활성화시키고 상기 키메라 이중특이적 결합 구성원이 발현되도록 하는, 핵산.

청구항 40

청구항 39에 있어서, 상기 키메라 이중특이적 결합 구성원이 암 항원에 특이적인 결합 도메인 및 면역 세포의 표면상에서 발현되는 단백질에 특이적인 결합 도메인을 포함하는, 숙주 세포.

청구항 41

청구항 39 또는 40에 있어서, 상기 키메라 이중특이적 결합 구성원이 적어도 하나의 항체 유래된 항원-결합 도메인을 포함하는, 숙주 세포.

청구항 42

청구항 41에 있어서, 상기 키메라 이중특이적 결합 구성원이 이중특이적 항체 또는 이의 단편인, 숙주 세포.

청구항 43

청구항 39 내지 41 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라 이중특이적 결합 구성원이 리간드-수용체 결합 쌍의 적어도 하나의 수용체 또는 리간드 결합 도메인을 포함하는, 숙주 세포.

청구항 44

청구항 39 내지 43 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라 이중특이적 결합 구성원이 적어도 하나의 항체 유래된 항원-결합 도메인 및 리간드-수용체 결합 쌍의 적어도 하나의 수용체 또는 리간드 결합 도메인을 포함하는, 숙주 세포.

청구항 45

청구항 40 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, 면역 세포의 표면 상에 발현되는 상기 단백질이 CD3인, 숙주 세포.

청구항 46

청구항 40 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, 면역 세포의 표면 상에서 발현된 상기 단백질이 천연 킬러 그룹 2D (NKG2D) 수용체인, 숙주 세포.

청구항 47

청구항 39 내지 46 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 분자가 암 항원인, 숙주 세포.

청구항 48

청구항 39 내지 46 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 분자가 조직 특이적 분자인, 숙주 세포.

청구항 49

청구항 39 내지 46 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 분자가 기관 특이적 분자인, 숙주 세포.

청구항 50

청구항 39 내지 46 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 분자가 세포 유형 특이적 분자인, 숙주 세포.

청구항 51

청구항 39 내지 50 중 어느 한 항에 따른 유효량의 숙주 세포를 대상체에게 투여함을 포함하는, 신생물에 대해 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 신생물은 표적 분자 및 암 항원을 발현하는, 방법.

청구항 52

다음을 포함하는 숙주 세포:

a) N-말단에서 C-말단으로 및 공유 결합으로 하기를 포함하는 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산:

i) 암 세포의 표면 상에 존재하는 표적 분자에 특이적으로 결합하는 특이적 결합 구성원을 포함하는 세포의 도메인;

ii) 하나 이상의 단백질용해 절단 부위를 포함하는 단백질용해 절단가능한 노치 수용체 폴리펩타이드; 및

iii) 전사 활성화인자를 포함하는 세포내 도메인;

b) 상기 전사 활성화인자에 응답하는 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된 항-Fc 키메라 항원 수용체 (CAR)를 암호화하는 핵산으로서, 상기 표적 분자로서의 특이적 결합 구성원의 결합이 상기 하나 이상의 단백질용해 절단 부위에서 상기 노치 수용체 폴리펩타이드의 절단을 유도하여 세포내 도메인을 방출시키고, 상기 전사 조절 요소를 활성화시키고 상기 항-Fc CAR이 발현되도록 하는, 핵산.

청구항 53

청구항 52에 있어서, 상기 표적 분자가 암 항원인, 숙주 세포.

청구항 54

청구항 52에 있어서, 상기 표적 분자가 조직 특이적 분자인, 숙주 세포.

청구항 55

청구항 52에 있어서, 상기 표적 분자가 기관 특이적 분자인, 숙주 세포.

청구항 56

청구항 52에 있어서, 상기 표적 분자가 세포 유형 특이적 분자인, 숙주 세포.

청구항 57

청구항 52 내지 56 중 어느 한 항에 있어서, 상기 숙주 세포가 추가로 암 세포의 표면 상에 존재하는 암 항원에 특이적이고 항-Fc CAR에 의해 결합된 Fc 영역을 포함하는 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는, 숙주 세포.

청구항 58

청구항 57에 있어서, 상기 항체를 암호화하는 핵산이 상기 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된, 숙주 세포.

청구항 59

청구항 52 내지 58 중 어느 한 항에 따른 유효량의 숙주 세포를 대상체에게 투여함을 포함하는, 신생물에 대해 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 신생물은 상기 표적 분자를 발현하는, 방법.

청구항 60

청구항 59에 있어서, 상기 방법이 추가로 암 세포의 표면 상에 존재하는 암 항원에 특이적이고 항-Fc CAR에 의해 결합된 Fc 영역을 포함하는 항체를 대상체에게 투여함을 포함하는, 방법.

청구항 61

다음을 포함하는 숙주 세포:

a) N-말단에서 C-말단으로 및 공유 결합으로 하기를 포함하는 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산:

- i) 암 세포의 표면 상에 존재하는 표적 분자에 특이적으로 결합하는 특이적 결합 구성원을 포함하는 세포의 도메인;
- ii) 하나 이상의 단백질을 절단 부위를 포함하는 단백질을 절단가능한 노치 수용체 폴리펩타이드; 및
- iii) 전사 활성화인자를 포함하는 세포내 도메인;

b) 상기 전사 활성화인자에 응답하는 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된 선천성 면역 반응 유도제를 암호화하는 핵산으로서, 상기 표적 분자로의 상기 특이적 결합 구성원의 결합이 상기 하나 이상의 단백질을 절단 부위에서 상기 노치 수용체 폴리펩타이드의 절단을 유도하여 세포내 도메인을 방출시키고, 상기 전사 조절 요소를 활성화시키고 상기 선천성 면역 반응 유도제가 발현되도록 하는, 핵산.

청구항 62

청구항 61에 있어서, 상기 표적 분자가 조직 특이적 분자인, 방법.

청구항 63

청구항 61에 있어서, 상기 표적 분자가 기관 특이적 분자인, 방법.

청구항 64

청구항 61에 있어서, 상기 표적 분자가 세포 유형 특이적 분자인, 방법.

청구항 65

청구항 61에 있어서, 상기 표적 분자가 암 항원인, 방법.

청구항 66

청구항 61 내지 65 중 어느 한 항에 있어서, 상기 선천성 면역 반응 유도제가 세균 단백질 또는 이의 단편인, 방법.

청구항 67

청구항 61 내지 65 중 어느 한 항에 있어서, 상기 선천성 면역 반응 유도제가 바이러스 단백질 또는 이의 단편인, 방법.

청구항 68

청구항 61 내지 65 중 어느 한 항에 있어서, 상기 선천성 면역 반응 유도제가 진균류 단백질 또는 이의 단편인, 방법.

청구항 69

청구항 61 내지 68 중 어느 한 항에 있어서, 상기 선천성 면역 반응 유도제가 포유동물 기생충에 의해 발현되는 단백질 또는 이의 단편인, 방법.

청구항 70

청구항 69에 있어서, 상기 포유동물 기생충이 인간 기생충인, 방법.

청구항 71

청구항 61 내지 70 중 어느 한 항에 따른 유효량의 숙주 세포를 대상체에게 투여함을 포함하는, 상기 대상체 영역에서 국소 선천성 면역 반응을 유도하는 방법으로서, 상기 영역이 상기 표적 분자를 발현하는, 방법.

청구항 72

청구항 71에 있어서, 상기 대상체의 영역이 신생물을 포함하는, 방법.

청구항 73

다음을 포함하는 숙주 세포:

a) N-말단에서 C-말단으로 및 공유 결합으로 하기를 포함하는 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산:

i) 암 세포의 표면 상에 존재하는 표적 분자에 특이적으로 결합하는 특이적 결합 구성원을 포함하는 세포의 도메인;

ii) 하나 이상의 단백질용해 절단 부위를 포함하는 단백질용해 절단가능한 노치 수용체 폴리펩타이드; 및

iii) 전사 활성화인자를 포함하는 세포내 도메인;

b) 상기 전사 활성화인자에 응답하는 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된 면역 억제 인자를 암호화하는 핵산으로서, 상기 표적 분자로의 특이적 결합 구성원의 결합이 상기 하나 이상의 단백질용해 절단 부위에서 상기 노치 수용체 폴리펩타이드의 절단을 유도하여 세포내 도메인을 방출시키고, 상기 전사 조절 요소를 활성화시키고 상기 면역 억제 인자가 발현되도록 하는, 핵산.

청구항 74

청구항 73에 있어서, 상기 표적 분자가 조직 특이적 분자인, 방법.

청구항 75

청구항 73에 있어서, 상기 표적 분자가 기관 특이적 분자인, 방법.

청구항 76

청구항 73에 있어서, 상기 표적 분자가 세포 유형 특이적 분자인, 방법.

청구항 77

청구항 73에 있어서, 상기 표적 분자가 자가항원인, 방법.

청구항 78

청구항 73 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 억제 인자가 면역억제성 사이토킨인, 방법.

청구항 79

청구항 78에 있어서, 상기 면역억제성 사이토킨이 IL-10인, 방법.

청구항 80

청구항 73 내지 77 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 억제 인자가 세포-대-세포 신호전달 면역억제성 리간드인, 방법.

청구항 81

청구항 80에 있어서, 상기 세포-대-세포 신호전달 면역억제성 리간드가 PD-L1인, 방법.

청구항 82

청구항 73 내지 81 중 어느 한 항에 따른 유효량의 숙주 세포를 대상체에게 투여함을 포함하는, 상기 대상체에서 면역 반응을 억제하는 방법으로서, 상기 대상체가 상기 표적 분자를 발현하는, 방법.

청구항 83

청구항 82에 있어서, 상기 대상체가 자가면역 질환을 갖는, 방법.

청구항 84

이중성 종양을 사멸시키는 방법으로서, 상기 방법이:

사멸 항원을 발현하는 제1 세포 및 상기 사멸 항원 및 프라이밍 항원을 발현하는 제2 세포를 포함하는 이중성 종양을:

상기 프라이밍 항원에 특이적으로 결합하는 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드;

상기 사멸 항원에 특이적으로 결합하는 치료학적 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열; 및

단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드에 응답하는 상기 핵산에 작동적으로 연결된 전사 조절 요소를 포함하는 가공된 면역 세포와 접촉시키는 단계를 포함하며,

상기 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드의 상기 프라이밍 항원으로서의 결합이 상기 전사 조절 요소를 활성화시켜 상기 사멸 항원에 결합되는 경우, 상기 이중성 종양의 제1 및 제2 세포를 사멸시키는 치료학적 폴리펩타이드의 발현을 유도하는, 방법.

청구항 85

청구항 84에 있어서, 상기 치료학적 폴리펩타이드가 키메라 항원 수용체(CAR)인, 방법.

청구항 86

청구항 84에 있어서, 상기 치료학적 폴리펩타이드가 T 세포 수용체(TCR)인, 방법.

청구항 87

청구항 84에 있어서, 상기 치료학적 폴리펩타이드가 치료학적 항체인, 방법.

청구항 88

청구항 84에 있어서, 상기 치료학적 폴리펩타이드가 키메라 이중특이적 결합 구성원인, 방법.

청구항 89

청구항 84 내지 88 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프라이밍 항원 또는 상기 사멸 항원 중 적어도 하나가 MHC와 관련하여 제공되는 세포내 항원인, 방법.

청구항 90

청구항 84 내지 89 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프라이밍 항원 및 상기 사멸 항원 둘 다 MHC와 관련하여 제공되는 세포내 항원인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

상호-참조

[0002]

본 출원은 하기 미국 출원의 우선권을 주장한다: 가특허 출원 번호 제62/378,614호(2016년 8월 23일자로 출원됨), 이 출원은 전문이 본원에 참조로 인용됨.

[0003]

연방 후원 연구에 관한 진술서

[0004]

본 발명은 국립보건원에 의해 부여된 승인 번호 R01 CA196277 하의 정부 지원으로 만들어 졌다. 정부는 본 발명에서 특정 권리를 갖는다.

[0005]

텍스트 파일로서 제공된 서열목록이 참조로 인용됨

[0006]

이와 함께 서열 목록이 2017년 8월 22일자로 작성되고 365KB의 크기를 갖는, "UCSF- 544W0_SeqList_ST25.txt" 텍스트 파일로서 이에 의해 제공된다. 상기 텍스트 파일의 내용은 이들의 전문이 본원에 참조로 인용된다.

배경 기술

[0007]

통상적으로, 발현되는 경우 세포 거동 및/또는 활성을 변화시키는 단백질의 발현을 구동하는 유도성 발현 작제물의 사용을 통해 성취되었다. 연구 세팅에서, 유도성 발현 시스템은 세포 생물학, 분자 생물학, 유전학, 생화학 등을 포함하는 생활 과학의 많은 영역에 대한 본 발명자의 이해를 크게 진전시켰다. 잘 연구된 유도성 세포 시스템 (예를 들어, 화학적 유도성, 임의로 유도성 등)은 일반적으로 범용적으로 세포 거동 및 활성에 영향을 미치고/미치거나 활성에서의 변화를 집단의 특정 세포로 제한하거나 상기 시스템을 제어하기 위해, 예를 들어, 시스템을 “가동” 또는 “중단” 시키기 위해 사용자-제공된 인풋을 요구한다. 세포 가공은 최근에 예를 들어, 이웃하는 세포에 의해 제공된 바와 같이 이들의 환경에서 신호를 검출하고 자체적으로 상기 신호 전달 인풋을 목적하는 거동 또는 활성 아웃풋으로 전달하기 위해 세포를 재프로그래밍 하고자 하는 능력을 제공하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0008]

본원의 개시내용은 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원과 이의 결합 파트너와의 결합시 유도되는 절단 반응 후 다양한 세포 공정을 조절하는 키메라 폴리펩타이드를 제공한다. 예를 들어, 유전자 발현의 유도를 포함하는 세포 기능을 조절하기 위해 키메라 폴리펩타이드를 사용하는 방법이 또한 제공된다. 본 발명의 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 및 관련 발현 카세트 및 벡터 및 상기 핵산 및/또는 발현 카세트 및 벡터를 함유하는 세포가 제공된다. 또한, 기재된 성분 및 방법, 및 본 발명의 방법을 수행하기 위한 키트를 사용하여 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0009]

본원의 개시내용의 양상은 N-말단에서 C-말단으로 및 공유 결합으로 a) 펩타이드-주요 조직적합성 복합체 (펩타

이드-MHC)에 특이적으로 결합하는 특이적 결합 구성원을 포함하는 세포의 도메인; b) 하나 이상의 단백질을 절단 부위를 포함하는 단백질을 절단가능한 노치 수용체 폴리펩타이드; 및 c) 전사 활성화인자 또는 리프레서를 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 키메라 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서, 펩타이드-MHC로의 특이적 결합 구성원의 결합은 하나 이상의 단백질을 절단 부위에서 노치 수용체 폴리펩타이드의 절단을 유도함으로써 세포내 도메인을 방출한다.

- [0010] 일부 구현예에서, 특이적 결합 구성원은 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 항체는 나노항체, 디아바디, 트리아바디, 또는 미니바디, F(ab')₂ 단편, Fab 단편, 단일쇄 가변 단편 (scFv) 또는 단일 도메인 항체(sdAb)이다.
- [0011] 일부 구현예에서, 특이적 결합 구성원은 세포내 암 항원 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 상기 세포내 암 항원 펩타이드는 WT1 펩타이드 또는 NY-ESO 펩타이드이다.
- [0012] 일부 구현예에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 이의 N-말단에 하나 이상의 상피 성장 인자 (EGF) 반복체를 포함한다. 일부 구현예에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 이의 N-말단에 2 내지 11개 EGF 반복체를 포함한다. 일부 구현예에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 합성 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 하나 이상의 EGF 반복체와 하나 이상의 단백질을 절단 부위 사이에 합성 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 50개 아미노산 내지 1000개 아미노산의 길이를 갖는다. 일부 구현예에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 300개 아미노산 내지 400개 아미노산의 길이를 갖는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 단백질을 절단 부위는 S2 단백질을 절단 부위, S3 단백질을 절단 부위 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 단백질을 절단 부위는 예를 들어, Ala-Val 디펩타이드 서열을 포함하는 ADAM-17-형 프로테아제 절단 부위와 같은 ADAM 패밀리형 프로테아제 절단 부위인 S2 단백질을 절단 부위를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 단백질을 절단 부위는 Gly-Val 디펩타이드 서열을 포함하는 감마-세크레타제 (γ-세크레타제) 절단 부위인 S3 단백질을 절단 부위를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 단백질을 절단 부위는 S1 단백질을 절단 부위를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, S1 단백질을 절단 부위는 아미노산 서열 Arg-X-(Arg/Lys)-Arg (서열번호: 130) (여기서, X는 임의의 아미노산이다)을 포함하는 푸린형 프로테아제 절단 부위이다. 일부 구현예에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 S1 단백질을 절단 부위가 부재이다. 일부 구현예에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 도 31a-32b에 제공된 서열과 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 도 31a에 제공된 서열 또는 도 31b에 제공된 서열과 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는다.
- [0013] 본원의 개시내용의 양상은 상기된 임의의 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함한다.
- [0014] 일부 구현예에서, 핵산은 목적하는 폴리펩타이드 (POI)를 암호화하는 핵산 서열에 작동적으로 연결된 전사 활성화인자 또는 리프레서에 응답하는 전사 조절 요소를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, POI는 리포터 단백질, 키메라 항원 수용체 (CAR), 항체, 키메라 이중특이적 결합 구성원, 가공된 T 세포 수용체 (TCR) 및 선천성-면역 반응 유도제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 이중성 폴리펩타이드이다.
- [0015] 본원의 개시내용의 양상은 상기된 임의의 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터를 포함한다.
- [0016] 본원의 개시내용의 양상은 세포에서 이중성 폴리펩타이드의 발현을 유도하는 방법을 포함하고, 상기 방법은 세포와 펩타이드-주요 조직적합성 복합체 (펩타이드-MHC)와 접촉시키는 단계로서, 여기서, 상기 세포는 상기된 임의의 키메라 폴리펩타이드를 발현하고 상기 키메라 폴리펩타이드의 전사 활성화인자에 응답하는 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된 이중성 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는 단계 및 이로써 상기 키메라 폴리펩타이드의 세포내 도메인을 방출시키는 단계 및 상기 이중성 폴리펩타이드의 발현을 유도하는 단계를 포함한다.
- [0017] 일부 구현예에서, 상기 이중성 폴리펩타이드는 리포터 단백질, 키메라 항원 수용체 (CAR), 항체, 키메라 이중특이적 결합 구성원, 가공된 T 세포 수용체 (TCR) 및 선천성-면역 반응 유도제이다.
- [0018] 본원의 개시내용의 양상은 다음을 포함하는 숙주 세포를 포함한다: a) 제1 펩타이드-주요 조직적합성 복합체 (펩타이드-MHC)에 특이적으로 결합하는 상기된 임의의 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산; 및 b) 목적하는 폴리펩타이드 (POI)를 암호화하는 핵산에 작동적으로 연결된, 키메라 폴리펩타이드의 전사 활성화인자에 응답하는 전사 조절 요소.
- [0019] 일부 구현예에서, 숙주 세포는 유전학적으로 변형되고 핵산 및 전사 조절 요소는 숙주 세포의 게놈 내에 존재한다. 일부 구현예에서, 핵산 및 전사 조절 요소는 숙주 세포 내 염색체 외부에 존재한다. 일부 구현예에서, POI

는 이중성 폴리펩타이드이다. 일부 구현예에서, 이중성 폴리펩타이드는 리포터 단백질, 키메라 항원 수용체 (CAR), 항체, 키메라 이중특이적 결합 구성원, 가공된 T 세포 수용체 (TCR) 및 선천성-면역 반응 유도제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 이중성 폴리펩타이드는 제2 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는 CAR이다. 일부 구현예에서, 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 제1 세포내 암 항원 펩타이드를 포함하는 제1 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하고 상기 CAR은 제2 세포내 암 항원 펩타이드를 포함하는 제2 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 제1 세포내 암 항원 펩타이드는 WT1 펩타이드이고 제2 세포내 암 항원 펩타이드는 NY-ESO 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 제1 세포내 암 항원 펩타이드는 NY-ESO 펩타이드이고 제2 세포내 암 항원 펩타이드는 WT1 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 이중성 폴리펩타이드는 제2 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는 가공된 TCR이다. 일부 구현예에서, 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 제1 세포내 암 항원 펩타이드를 포함하는 제1 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하고 상기 가공된 TCR은 제2 세포내 암 항원 펩타이드를 포함하는 제2 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 제1 세포내 암 항원 펩타이드는 WT1 펩타이드이고 제2 세포내 암 항원 펩타이드는 NY-ESO 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 제1 세포내 암 항원 펩타이드는 NY-ESO 펩타이드이고 제2 세포내 암 항원 펩타이드는 WT1 펩타이드이다.

[0020] 본원의 개시내용의 양상은 a) N-말단에서 C-말단으로 및 공유 결합으로 하기를 포함하는 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 포함한다: i) 암 세포의 표면 상에 존재하는 표적 분자에 특이적으로 결합하는 특이적 결합 구성원을 포함하는 세포의 도메인; ii) 하나 이상의 단백질용해 절단 부위를 포함하는 단백질용해 절단가능한 노치 수용체 폴리펩타이드; 및 iii) 전사 활성화인자를 포함하는 세포내 도메인; b) 상기 전사 활성화인자에 응답하는 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된 키메라 이중특이적 결합 구성원을 암호화하는 핵산, 여기서, 상기 특이적 결합 구성원의 상기 표적 분자로의 결합은 하나 이상의 단백질용해 절단 부위에서 노치 수용체 폴리펩타이드의 절단을 유도하고 이로써 세포내 도메인을 방출시키고, 상기 전사 조절 요소를 활성화시키고 상기 키메라 이중특이적 결합 구성원이 발현되도록 한다.

[0021] 일부 구현예에서, 키메라 이중특이적 결합 구성원은 암 항원에 특이적인 결합 도메인 및 면역 세포의 표면 상에서 발현되는 단백질에 특이적인 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 이중특이적 결합 구성원은 적어도 하나의 항체 유래된 항원-결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 이중특이적 결합 구성원은 이중특이적 항체 또는 이의 단편이다. 일부 구현예에서, 키메라 이중특이적 결합 구성원은 리간드-수용체 결합 쌍의 적어도 하나의 수용체, 또는 리간드 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 이중특이적 결합 구성원은 적어도 하나의 항체 유래된 항원-결합 도메인 및 리간드-수용체 결합 쌍의 적어도 하나의 수용체 또는 리간드 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 표면 상에서 발현된 단백질은 CD3이다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 표면 상에서 발현된 단백질은 천연 킬러 그룹 2D (NKG2D) 수용체이다. 일부 구현예에서, 표적 분자는 암 항원이다. 일부 구현예에서, 표적 분자는 조직 특이적 분자이다. 일부 구현예에서, 표적 분자는 기관 특이적 분자이다. 일부 구현예에서, 표적 분자는 세포 유형 특이적 분자이다.

[0022] 본원의 개시내용의 양상은 상기된 것들 중 어느 하나에 따른 유효량의 숙주 세포를 대상체에게 투여함을 포함하는, 신생물에 대해 대상체를 치료하는 방법을 포함하고, 여기서, 상기 신생물은 표적 분자 및 암 항원을 발현한다.

[0023] 본원의 개시내용의 양상은 a) N-말단에서 C-말단으로 및 공유 결합으로 하기를 포함하는 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 포함한다: i) 암 세포의 표면 상에 존재하는 표적 분자에 특이적으로 결합하는 특이적 결합 구성원을 포함하는 세포의 도메인; ii) 하나 이상의 단백질용해 절단 부위를 포함하는 단백질용해 절단가능한 노치 수용체 폴리펩타이드; 및 iii) 전사 활성화인자를 포함하는 세포내 도메인; b) 상기 전사 활성화인자에 응답하는 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된 항-Fc 키메라 항원 수용체 (CAR)를 암호화하는 핵산, 여기서, 상기 특이적 결합 구성원의 상기 표적 분자로의 결합은 하나 이상의 단백질용해 절단 부위에서 노치 수용체 폴리펩타이드의 절단을 유도하고 이로써 세포내 도메인을 방출시키고, 상기 전사 조절 요소를 활성화시키고 상기 항-Fc CAR이 발현되도록 한다.

[0024] 일부 구현예에서, 표적 분자는 암 항원이다. 일부 구현예에서, 표적 분자는 조직 특이적 분자이다. 일부 구현예에서, 표적 분자는 기관 특이적 분자이다. 일부 구현예에서, 표적 분자는 세포 유형 특이적 분자이다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 추가로 암 세포의 표면 상에 존재하는 암 항원에 특이적이고 항-Fc CAR에 의해 결합된 Fc 영역을 포함하는 항체를 암호화하는 핵산을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체를 암호화하는 핵산은 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된다.

[0025] 본원의 개시내용의 양상은 상기된 임의의 숙주 세포의 유효량을 대상체에게 투여함을 포함하는, 신생물에 대해

대상체를 치료하는 방법을 포함하고, 여기서, 상기 신생물은 표적 분자를 발현한다.

- [0026] 일부 구현예에서, 상기 방법은 추가로 암 세포의 표면 상에 존재하는 암 항원에 특이적이고 항-Fc CAR에 의해 결합된 Fc 영역을 포함하는 항체를 대상체에게 투여함을 포함한다.
- [0027] 본원의 개시내용의 양상은 a) N-말단에서 C-말단으로 및 공유 결합으로 하기를 포함하는 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 포함한다: i) 암 세포의 표면 상에 존재하는 표적 분자에 특이적으로 결합하는 특이적 결합 구성원을 포함하는 세포의 도메인; ii) 하나 이상의 단백질을 절단 부위를 포함하는 단백질을 절단가능한 노치 수용체 폴리펩타이드; 및 iii) 전사 활성화인자를 포함하는 세포내 도메인; b) 상기 전사 활성화인자에 응답하는 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된 선천성-면역 반응 유도제를 암호화하는 핵산, 여기서, 상기 특이적 결합 구성원의 상기 표적 분자로의 결합은 하나 이상의 단백질을 절단 부위에서 노치 수용체 폴리펩타이드의 절단을 유도하고 이로써 세포내 도메인을 방출시키고, 상기 전사 조절 요소를 활성화시키고 상기 선천성 면역 반응 유도제가 발현되도록 한다.
- [0028] 일부 구현예에서, 표적 분자는 조직 특이적 분자이다. 일부 구현예에서, 표적 분자는 기관 특이적 분자이다. 일부 구현예에서, 표적 분자는 세포 유형 특이적 분자이다. 일부 구현예에서, 표적 분자는 암 항원이다. 일부 구현예에서, 선천성-면역 반응 유도제는 세균 단백질 또는 이의 단편이다. 일부 구현예에서, 선천성-면역 반응 유도제는 바이러스 단백질 또는 이의 단편이다. 일부 구현예에서, 선천성-면역 반응 유도제는 진균류 단백질 또는 이의 단편이다. 일부 구현예에서, 선천성-면역 반응 유도제는 포유동물 기생충에 의해 발현되는 단백질 또는 이의 단편이다. 일부 구현예에서, 포유동물 기생충은 사람 기생충이다.
- [0029] 본원의 개시내용의 양상은 상기된 임의의 숙주 세포의 유효량을 대상체에게 투여함을 포함하는, 대상체의 특정 영역에 선천성 면역 반응을 유도하는 방법을 포함하고, 여기서, 상기 영역은 표적 분자를 발현한다. 일부 구현예에서, 상기 대상체의 영역은 신생물을 포함한다.
- [0030] 본원의 개시내용의 양상은 a) N-말단에서 C-말단으로 및 공유 결합으로 i) 암 세포의 표면 상에 존재하는 표적 분자에 특이적으로 결합하는 특이적 결합 구성원을 포함하는 세포의 도메인; ii) 하나 이상의 단백질을 절단 부위를 포함하는 단백질을 절단가능한 노치 수용체 폴리펩타이드; 및 iii) 전사 활성화인자를 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산; b) 상기 전사 활성화인자에 응답하는 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된 면역 억제 인자를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 포함하고, 여기서, 상기 특이적 결합 구성원의 상기 표적 분자로의 결합은 하나 이상의 단백질을 절단 부위에서 노치 수용체 폴리펩타이드의 절단을 유도하고 이로써 세포내 도메인을 방출시키고, 상기 전사 조절 요소를 활성화시키고 상기 면역 억제 인자가 발현되도록 한다.
- [0031] 일부 구현예에서, 표적 분자는 조직 특이적 분자이다. 일부 구현예에서, 표적 분자는 기관 특이적 분자이다. 일부 구현예에서, 표적 분자는 세포 유형 특이적 분자이다. 일부 구현예에서, 표적 분자는 자가항원이다. 일부 구현예에서, 면역 억제 인자는 면역억제 사이토킨이다. 일부 구현예에서, 면역억제성 사이토킨은 IL-10이다. 일부 구현예에서, 면역 억제 인자는 세포 대 세포 신호전달 면역억제성 리간드이다. 일부 구현예에서, 세포 대 세포 신호전달 면역억제성 리간드는 PD-L1이다.
- [0032] 본원의 개시내용의 양상은 대상체에서 면역 반응을 억제하는 방법을 포함하고, 상기 방법은 상기된 임의의 숙주 세포의 유효량을 대상체에게 투여함을 포함하고, 상기 대상체는 표적 분자를 발현한다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 자가면역 질환을 갖는다.
- [0033] 본원의 개시내용의 양상은 이중성 종양을 사멸시키는 방법을 포함하고, 상기 방법은: 사멸 항원을 발현하는 제1 세포, 및 사멸 항원 및 프라이밍 항원을 발현하는 제2 세포를, 프라이밍 항원에 특이적으로 결합하는 단백질을 절단가능한 키메라 폴리펩타이드, 사멸 항원에 특이적으로 결합하는 치료학적 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열; 및 단백질을 절단가능한 키메라 폴리펩타이드에 응답하는 핵산에 작동적으로 연결된 전사 조절 요소를 포함하는 가공된 면역 세포와 접촉시키는 단계를 포함하고, 여기서, 상기 단백질을 절단가능한 키메라 폴리펩타이드의 프라이밍 항원으로의 결합이 전사 조절 요소를 활성화시켜 상기 사멸 항원에 결합되는 경우, 상기 이중성 종양의 제1 및 제2 세포를 사멸시키는 치료학적 폴리펩타이드의 발현을 유도한다.
- [0034] 일부 구현예에서, 치료학적 폴리펩타이드는 키메라 항원 수용체(CAR)이다. 일부 구현예에서, 치료학적 폴리펩타이드는 T 세포 수용체(TCR)이다. 일부 구현예에서, 치료학적 폴리펩타이드는 치료학적 항체이다. 일부 구현예에서, 치료학적 폴리펩타이드는 키메라 이중특이적 결합 구성원이다. 일부 구현예에서, 프라이밍 항원 또는 사멸 항원의 적어도 하나는 MHC와 관련하여 제공되는 세포내 항원이다. 일부 구현예에서, 프라이밍 항원 또는 사멸

항원 둘 다는 MHC와 관련하여 제공되는 세포내 항원이다.

도면의 간단한 설명

[0035]

도 1은 수용자 세포에서 유전자 또는 암호화 서열 (“X”)의 발현을 유도하기 위한 공여자 세포의 주요 조직적 합성 복합체 (MHC)-제공된 항원과 일 구현예의 수용자 세포 상에 발현된 단백질용해 검출가능한 키메라 폴리펩타이드 (synNotch)의 특이적 결합을 도식적으로 도시한다.

도 2는 MHC-제공된 WT1 항원에 특이적인, **도 1**에 일반적으로 도시된 바와 같이 본원에 기재된 하나의 구현예에 따라 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드를 발현하는 수용자 세포에서 청색 형광성 단백질 (BFP) 리포터의 특이적 발현을 입증한다. 상기 리포터는 수용자 세포가 MHC-제공된 WT1 항원을 발현하는 공여자 세포와 접촉되는 경우 발현되지만 상기 항원을 발현하지 않는 공여자 세포와 접촉되는 경우에는 발현되지 않는다.

도 3은 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드의 WT1 세포내 항원 의존성 활성화를 보여주는 **도 2**와 관련된 정량화를 제공한다.

도 4는 본원에 기재된 하나의 구현예에 따른 항-MHC-제공된 WT1 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드의 민감성 및 항원 농도 의존성 리포터 활성화를 입증한다.

도 5는 하나의 구현예에 따른, CD8+ T 세포 및 CD4+ T 세포에서 항-MHC-제공된 WT1 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드의 민감성 및 항원 농도 의존성 리포터 활성화를 입증한다.

도 6은 MHC-제공된 NY-ESO1 항원에 특이적인 T 세포 수용체 (TCR)의 발현을 구동하는 MHC-제공된 WT1 특이적 키메라 폴리펩타이드를 사용한 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드-게이팅된 회로를 도식적으로 도시한다. 도시된 구현예에서, T 세포는 WT1과 NY-ESO1 세포내 항원 둘 다를 발현하는 표적 세포와 접촉되는 경우에만 활성화된다.

도 7은 **도 6**에 도시된 시스템에 따라, WT1 및 NY-ESO1 세포내 항원 둘 다를 발현하는 표적 세포와 접촉하는 경우만의 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드-게이팅된 T 세포 활성화 (CD69 활성화 마커 발현에 의해 나타낸 바와 같이)를 도시한다.

도 8은 **도 6**에 도시된 시스템에 따라, 가공된 T 세포가 WT1 및 NY-ESO1 세포내 항원 둘 다를 발현하는 표적 세포와 접촉하게 되는 경우만의 유의적 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드-게이팅된 표적 세포사멸을 도시한다.

도 9는 MHC-제공된 NY-ESO1 항원에 특이적인 T 세포 수용체 (TCR)의 발현을 구동하는 항-GFP 특이적 키메라 폴리펩타이드를 사용한 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드-게이팅된 회로를 도식적으로 도시한다.

도 10은 표면-GFP 및 NY-ESO1 세포내 항원 둘 다를 발현하는 표적과 접촉되는 경우의 **도 9**에 도시된 T 세포의 활성화를 도식적으로 도시한다.

도 11은 **도 9**에 도시된 시스템에 따라, 표면-GFP 및 NY-ESO1 세포내 항원 둘 다를 발현하는 표적 세포와 접촉하는 경우만의 유의적 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드-게이팅된 T 세포 활성화 (CD69 활성화 마커 발현에 의해 나타낸 바와 같이)를 도시한다.

도 12는 **도 9**에 도시된 시스템에 따라, 표면-GFP 및 NY-ESO1 세포내 항원 둘 다를 발현하는 표적 세포와 접촉하는 경우에만의 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드-게이팅된 T 세포 증식을 도시한다.

도 13은 **도 9** 및 **도 10**에 도시된 시스템에 따라, 표면-GFP 및 NY-ESO1 세포내 항원 둘 다를 발현하는 표적 세포와 접촉되는 경우만의 유의적 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드-게이팅된 T2 표적 세포 사멸을 도시한다.

도 14는 **도 9** 및 **도 10**에 도시된 시스템에 따라, 표면-GFP 및 NY-ESO1 세포내 항원 둘 다를 발현하는 표적 세포와 접촉되는 경우만의 유의적 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드-게이팅된 A375 표적 세포 사멸을 도시한다. 항-NY-ESO1 TCR을 항상성으로 발현하는 CD8 T 세포에 의한 표적 세포 사멸과의 비교는 게이팅된 TCR 발현과의 증진된 특이성을 입증하는 것으로 나타난다.

도 15는 제2 세포내 항원 (“항원 B”)에 특이적인 TCR의 발현을 구동시키기 위해 제1 세포내 항원 (“항원 A”)에 특이적인 하나의 구현예의 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드 (synNotch)를 사용하는 이원-세

포내-항원 회로의 일반 도식을 제공한다.

도 16은 CD19+ 종양으로 T 세포를 재표적화시키는 α -CD19/CD3 이-특이적 항체인 블리나투모맵의 발현을 조절하는 α -GFP synNotch 수용체로 가공된 CD4+ T 세포를 도시한다.

FIG. 17은 **도 16**과 관련된 히스토그램 데이터를 제공하고, 이는 표면 GFP+ 단독, CD19+ 단독, 또는 표면 GFP/CD19+ K562와의 동시-배양 후 synNotch T 세포 상에 CD69 (활성화 마커) 발현을 보여준다. T 세포는 표면 GFP/CD19 K562의 존재하에 강하게 활성화하고 T 세포의 작은 퍼센트는 블리나투모맵 발현의 낮은 수준의 기본 누출로 인해 CD19+ 단독 K562와 함께 배양되는 경우 활성화한다.

도 18은 각각 좌측 및 우측 옆구리에 CD19-비-표적 K562와 표적 CD19+로 피하 주사된 NSG 마우스를 도시한다. 블리나투모맵 (α -CD19/CD3 BiTE) 발현 조절에서 α -GFP synNotch T 세포는 종양 이식 후 4일째에 마우스로 정맥내 주사하였다. 종양은 25일 동안에 걸쳐 캘리퍼로 측정하였다.

도 19는 블리나투모맵 (α -CD19/CD3 BiTE) 발현 (**도 18**에 도시된 바와 같이)을 조절하는 α -GFP synNotch 수용체로 가공된 CD4+ 및 CD8+ T 세포로 처리된 마우스에서 양쪽 CD19+ 및 GFP/CD19+ K562 종양 성장 곡선을 제공한다. 이원 항원 GFP/CD19+ 종양은 선택적으로 제거된다($n=5$ 마우스, 오류 = SEM, 스튜던트의 t -시험에 의해 결정된 유의성 $** p \leq 0.01$).

도 20은 플라젤린의 발현을 조절하는 α -GFP synNotch 수용체로 가공된 CD4+ T 세포를 도시한다. 리포터 검정에서, 상등액은 표면 GFP+ 또는 GFP- K562와 공동-배양 후 T 세포로부터 수거하고 hTLR5 HEK-블루 분비된 알칼린 포스파타제 (SEAP) 리포터 세포로 첨가하였다. 24시간 후, SEAP 활성을 모니터링하고 상등액 중 플라젤린의 수준을 측정하였다.

도 21은 **도 20**에 도시된 유도된 선천성 면역 매개체 리포터 검정의 정량화를 제공한다.

도 22는 본원에 기재된 구현예에 따라 이중성 종양을 인지하고 치료하기 위해 T 세포를 프로그래밍함을 도식적으로 도시한다.

도 23은 본원에 기재된 구현예에 따른 GFP “프라이밍” 항원 및 CD19 “사멸” 항원을 발현하는 이중성 종양을 인지하고 치료하기 위한 T 세포 프로그래밍을 입증하기 위해 디자인된 모델 시스템을 도식적으로 도시한다.

도 24는 **도 23**에 따른 시험관내 모델화된 이원-항원 이중성 종양 (“이중성 혼합체”)의 효과적인 표적화 및 사멸을 입증한다.

도 25는 다양한 비율의 프라이밍 항원-발현 세포 및 사멸 항원-발현 세포의 모델 종양을 사용하여 **도 23**에 도시된 이중성 종양 사멸 모델의 추가의 정량화를 제공한다. “CD19+ 표적” 막대는 상부에 있고 “GFP/CD19+ 표적” 막대는 하부에 있다.

도 26은 1:3 비율의 프라이밍 항원-발현 세포 대 사멸 항원-발현 세포를 갖는 종양에 대해 **도 23**에 도시된 모델 시스템에 따른 이중성 종양 사멸의 시간 과정을 제공한다.

도 27은 1:19 비율의 프라이밍 항원-발현 세포 대 사멸 항원-발현 세포를 갖는 종양에 대해 **도 23**에 도시된 모델 시스템에 따른 이중성 종양 사멸의 시간 과정을 제공한다.

도 28은 면역억제성 제제 PD-L1 및 IL-10의 발현을 조절하는 α -CD19 synNotch 수용체로 가공된 CD4+ T 세포를 도식적으로 도시한다.

도 29는 **도 28**에 도시된 바와 같이 24시간 동안 CD19+ 또는 CD19- K562와의 동시 배양 후 PD-L1 및 세포내 IL-10을 발현하는 synNotch T 세포의 퍼센트의 정량화를 제공한다. 상등액 중에 IL-10의 양은 또한 ELISA로 결정되었다.

도 30a-30g는 본원의 개시내용의 예시적 노치 수용체 폴리펩타이드의 도식을 제공한다.

도 31a-31g는 다양한 종의 노치 수용체 폴리펩타이드의 아미노산 서열(서열번호: 1 내지 7)을 제공한다.

도 32a-32b는 노치 수용체 폴리펩타이드 노치 조절 영역 및 거기에 성분(서열번호: 16-17)들의 예를 도시한다.

도 33은 야생형 친화성 또는 증진된 친화성 TCR의 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드-게이팅된 회로를 도식적으로 도시한다.

도 34는 **도 33**에 도시된 시스템에 따른 이원-항원 게이팅된 사이토킨 분비를 도시한다.

도 35는 가공된 CD4 T 세포에서 TCR의 발현을 구동하는 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드 게이팅된 회로를 도식적으로 도시한다.

도 36은 도 35에 도시된 시스템에 따라 표적화된 이원-항원을 발현하는 표적 세포에 응답하는 고수준의 사이토 킨 분비를 도시한다.

도 37은 가공된 CD4 또는 CD8 T 세포를 사용하여 임상적 관련 항원 쌍을 표적화하는 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드 게이팅된 회로를 도식적으로 도시한다.

도 38은 도 37에 도시된 시스템에 따른 가공된 CD8 및 CD4 T 세포 둘 다에 의한 임상적으로 관련된 항원 쌍을 발현하는 표적 세포의 특이적 사멸을 도시한다.

도 39는 HLA-A2/Mart1에 특이적인 TCR의 발현을 구동하는 항-GFP 특이적 키메라 폴리펩타이드를 사용한 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드-게이팅된 회로를 도식적으로 도시한다.

도 40은 표면 GFP 및 HLA-A2/Mart1 항원 둘 다를 발현하는 표적 세포의 존재하에서만 도 39에 도식적으로 도시된 회로를 발현하는 T 세포의 특이적 활성화를 도시한다.

도 41은 항-HER2 CAR의 발현을 구동하는 항- HLA-A2/WT1 특이적 키메라 폴리펩타이드를 사용한 내부-외부 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드-게이팅된 회로를 도식적으로 도시한다.

도 42는 내부 항원 (HLA-A2/WT1) 및 외부 항원 (HER2) 둘 다를 발현하는 표적 세포의 존재하에서만 도 41에 도식적으로 도시된 회로를 발현하는 T 세포의 특이적 활성화를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

본원에 상호교환적으로 사용되는 용어 “폴리뉴클레오타이드” 및 “핵산”은 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체 형태인 리보뉴클레오타이드 또는 데옥시리보뉴클레오타이드를 언급한다. 따라서, 상기 용어는 단일-, 이중-, 또는 다중-가닥 DNA 또는 RNA, 게놈 DNA, cDNA, DNA-RNA 하이브리드, 또는 푸린 및 피리미딘 염기 또는 다른 천연, 화학적으로 또는 생화학적으로 변형된, 비-천연, 또는 유도체화된 뉴클레오타이드 염기를 포함하는 중합체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

"작동적으로 연결된"은 그와 같이 기재된 성분들이, 이들이 이들의 의도된 방식으로 기능하도록 하는 관계에 있는 병렬을 언급한다. 예를 들어, 프로모터는 상기 프로모터가 이의 전사 또는 발현에 영향을 주는 경우 암호화 서열에 작동적으로 연결되어 있다. 그러나 작동적으로 연결된 핵산 서열은 필연적으로 인접해 있을 필요는 없을 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에 프로모터에 작동적으로 연결된 암호화 서열은 프로모터에 인접해 있을 수 있다. 일부 경우에, 프로모터에 작동적으로 연결된 암호화 서열은 암호화 및 비-암호화 서열을 포함하는 하나 이상의 중재 서열에 의해 분리될 수 있다. 또한, 일부 경우에, 2개 초과 암호화 서열이 작동적으로 연결될 수 있고, 이는 2개 이상의 암호화 서열이 단일 프로모터에 작동적으로 연결되어 있는 경우를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

"벡터" 또는 "발현 벡터"는 또 다른 DNA 분절, 즉, “삽입체”가 세포에서 부착된 분절을 복제하도록 부착될 수 있는 플라스미드, 파아지, 바이러스 또는 코스미드와 같은 레플리콘이다.

본원에 사용된 바와 같은 "이중성"은 각각 천연 (예를 들어, 천연적으로-존재하는) 핵산 또는 단백질에서 발견되지 않는 뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열을 의미한다. 이중성 핵산 또는 폴리펩타이드는 여기에서 핵산 또는 폴리펩타이드가 존재하거나 발현되는 유기체 또는 세포로서 상이한 종으로부터 유래할 수 있다. 따라서, 이중성 핵산 또는 폴리펩타이드는 일반적으로 이것이 존재하는 세포 또는 유기체와 비교하여 유사하지 않은 진화 기원을 갖는다.

용어 "항체" 및 “면역글로불린”은 임의의 이소형의 항체 또는 면역글로불린, 항원으로의 특이적 결합을 보유하는 항체의 단편을 포함하고, 이는 Fab, Fv, scFv, 및 Fd 단편, 키메라 항체, 인간화된 항체, 단일쇄 항체 (scAb), 단일 도메인 항체 (dAb), 단일 도메인 중쇄 항체, 단일 도메인 경쇄 항체, 나노바디, 이중특이적 항체, 다중-특이적 항체, 및 항체 및 비-항체 단백질의 항원-결합 (또한 본원에서 항원 결합으로서 언급됨)을 포함하는 융합 단백질을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 항체는 예를 들어, 방사능동위원소, 검출가능한 생성물을 생성하는 효소, 형광성 단백질 등으로 검출가능하게 표지될 수 있다. 항체는 특이적 결합 쌍의 구성원, 예를 들

어, 비오틴(비오틴-아비딘 특이적 결합 쌍의 구성원) 등과 같은 다른 모이어티에 추가로 접합될 수 있다. 항체는 또한 폴리스티렌 플레이트 또는 비드 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 고정 지지체에 결합될 수 있다. 또한 상기 용어에 의해 포함되는 것은 Fab', Fv, F(ab')₂, 및 또는 항원으로의 특이적 결합을 보유하는 다른 항체 단편 및 모노클로날 항체이다. 본원에 사용된 바와 같은 모노클로날 항체는 동일한 세포 그룹에 의해 생성되는 항체이고, 이 모두는 반복적인 세포 복제에 의해 단일 세포로부터 생성되었다. 즉, 세포 클론만이 단일 항체 종을 생성한다. 모노클로날 항체는 하이브리도마 생성 기술을 사용하여 생성될 수 있지만, 당업자에게 공지된 다른 생성 방법이 또한 사용될 수 있다(예를 들어, 항체는 항체 파아지 디스플레이 라이브러리로부터 유래한다). 항체는 1가 또는 2가일 수 있다. 항체는 4개의 폴리펩타이드 쇄: 디설파이드 결합에 의해 연결된 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄로 이루어진 “Y-형”인 Ig 단량체일 수 있다.

[0042] 본원에 사용된 바와 같은 용어 “인간화된 면역글로불린”은 상이한 기원의 면역글로불린 부분을 포함하는 면역글로불린을 언급하고, 여기서, 적어도 하나의 부분은 인간 기원의 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 인간화된 항체는 마우스와 같은, 요구되는 특이성을 갖는 비인간 기원의 면역글로불린으로부터, 및 통상적인 기술(예를 들어, 합성)에 의해 화학적으로 함께 연결되거나 유전학적 가공 기술을 사용하여 연속 폴리펩타이드로서 제조되는(예를 들어, 키메라 항체의 단백질 부분을 암호화하는 DNA는 연속 폴리펩타이드 쇄를 생성하도록 발현될 수 있다) 인간 기원의 면역글로불린 서열(예를 들어, 키메라 서열)로부터 유래된 부분을 포함할 수 있다. 인간화된 면역글로불린의 또 다른 예는 비인간 기원의 항체로부터 유래된 상보성-결정 영역(CDR) 및 인간 기원의 경쇄 및/또는 중쇄로부터 유래된 골격 영역을 포함하는 하나 이상의 면역글로불린 쇄를 함유하는 면역글로불린(예를 들어, 골격 변화가 있거나 없는 CDR-접목된 항체)이다. 키메라 또는 CDR-접목된 단일쇄 항체는 또한 용어 인간화된 면역글로불린에 의해 포함된다. 예를 들어, 하기 문헌을 참조한다: Cabilly 외, 미국특허 번호 제 4,816,567호; Cabilly 외, 유럽 특허 번호 제0,125,023 B1호; Boss 외, 미국특허 번호 제4,816,397호; Cabilly 외, 유럽 특허 번호 제0,120,694 B1호; Neuberger, M.S. 외, WO 86/01533; Neuberger, M.S. 외, 유럽 특허 번호 제0,194,276 B1호; Winter, 미국특허 번호 제5,225,539호; Winter, 유럽 특허 번호 제0,239,400 B1호; Padlan, E.A. 외, 유럽 특허 출원 번호 제0,519,596 A1호. 예를 들어 또한 하기 문헌을 참조한다: Ladner 외, 미국특허 번호 제4,946,778호; Huston, 미국특허 번호 제5,476,786호; 및 Bird, R.E. 외, Science, 242:423-426 (1988)), 단일쇄 항체에 관하여.

[0043] 본원에 사용된 바와 같은 용어 “나노바디”(Nb)는 천연적으로 존재하는 중쇄 항체로부터 유래된 최소 항원 결합 단편 또는 단일 가변 도메인(V_H)을 언급하고 당업자에게 공지되어 있다. 이들은 낙타과에서 발견되는 중쇄만의 항체로부터 유래한다(문헌참조: Hamers-Casterman 외, 1993; Desmyter 외, 1996). 경쇄 폴리펩타이드가 없는 “낙타과” 면역글로불린 패밀리가 발견된다. “낙타과”는 구시대 낙타과(*카멜루스 박트리아누스(Camelus bactrianus)*) 및 *카멜루스 드로메다리우스(Camelus dromedarius)*) 및 신시대 낙타과(예를 들어, *라마 파코스(Llama paccos)*, *라마 글라마(Llama glama)*, *라마 구아니코(Llama guanicoe)* 및 *라마 비쿠그나(Llama vicugna)*)를 포함한다. 단일 가변 도메인 중쇄 항체는 본원에서 나노바디 또는 V_H 항체로서 언급된다.

[0044] “항체 단편”은 온전한 항체 부분, 예를 들어, 온전한 항체의 항원 결합 또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편; 디아바디; 선형구조 항체를 포함한다(Zapata 외, Protein Eng. 8(10): 1057-1062 (1995)); 도메인 항체(dAb; Holt 외 (2003) Trends Biotechnol. 21:484); 단일쇄 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중-특이적 항체. 항체의 파파인 분해는 소위 “Fab” 단편으로 불리우는 2개의 동일한 항원-결합 단편을 생성하고, 각각은 단일 항원-결합 부위, 및 용이하게 결정화하는 능력을 반영하는 부위로서 나머지 “Fc” 단편을 갖는다. 펩신 처리는 2개의 항원 결합 부위를 갖고 여전히 항원과 가교-결합할 수 있는 F(ab')₂ 단편을 생성한다.

[0045] “Fv”는 완전한 항원-인지 및 -결합 부위를 함유하는 소형 항체 단편이다. 상기 항원은 단단히 비-공유 연합된 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 이루어진다. 상기 형태에서 각각의 가변 도메인의 3개의 CDR은 V_H-V_L 이량체의 표면 상에 항원-결합 부위를 한정하기 위해 상호작용한다. 총체적으로, 6개 CDR은 항체에 항원-결합 특이성을 부여한다. 그러나, 단일 가변 도메인(또는 항원에 특이적인 3개의 CDR만을 포함하는 Fv의 절반)은 항원을 인지하고 결합하는 능력을 갖지만 전체 결합 부위 보다는 낮은 친화성이다.

[0046] “Fab” 단편은 또한 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인(CH₁)을 함유한다. Fab 단편은 항체 힌지 영역으로부터의 하나 이상의 시스테인을 포함하는 중쇄 CH₁ 도메인의 카복시 말단에 수개의 잔기 첨가되어 있어 Fab' 단편과는 상이하다. Fab'-SH는 본원에서 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)이 유리된 티올 그룹을 함유하

는 Fab' 에 대한 표시이다. F(ab')₂ 항체 단편은 본래에 이들 사이에 힌지 시스테인을 갖는 Fab' 단편의 쌍으로서 제조되었다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링이 또한 공지되어 있다.

[0047] 임의의 척추 동물로부터의 항체 (면역글로불린)의 "경쇄"는 이들의 불변 도메인의 아미노산 서열을 기준으로 카파와 람다로 불리는 2개의 명백한 특유의 유형 중 하나에 할당될 수 있다. 이들의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 의존하여, 면역글로불린은 상이한 부류로 할당될 수 있다. 5개 주요 부류의 면역글로불린이 있다: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 및 이들 부류 중 여러 개는 추가로 아부류 (이소형), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, 및 IgA2로 분류될 수 있다. 상기 아부류는 유형들, 예를 들어, IgG2a 및 IgG2b로 추가로 분류될 수 있다.

[0048] "단일쇄 Fv" 또는 "sFv" 또는 "scFv" 항체 단편은 항체의 V_H 및 V_L 도메인을 포함하고, 여기서, 이들 도메인은 단일 폴리펩타이드 채로 존재한다. 일부 구현예에서, Fv 폴리펩타이드는 V_H와 V_L 도메인 사이에 폴리펩타이드 링커를 추가로 포함하고, 이것은 sFv가 항원 결합을 위해 요구되는 구조를 형성하도록 할 수 있다. sFv의 검토했을 위해, 문헌(*Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg 및 Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)*)을 참조한다.

[0049] 용어 "디아바디"는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 작은 항체 단편을 언급하고, 상기 단편은 동일한 폴리펩타이드 쇄 (V_H-V_L) 중에서 경쇄 가변 도메인(V_L)에 연결된 중쇄 가변 도메인(V_H)을 포함한다. 동일한 쇄 상에서 2개의 도메인 간 쌍 형성을 허용하기에는 너무 짧은 링커를 사용함에 의해, 도메인은 또 다른 쇄의 상보적 도메인과 쌍을 형성하여 2개의 항원-결합 부위를 생성하도록 강제된다. 디아바디는 예를 들어, 하기 문헌에 보다 상세히 기재되어 있다: EP 404,097; WO 93/11161; 및 Hollinger 외 (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448.

[0050] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "친화성"은 2개의 제제 (예를 들어, 항체 및 항원)의 가역적 결합을 위한 평형 상수를 언급하고 해리 상수 (K_D)로서 표현된다. 친화성은 관련 없는 아미노산 서열에 대한 항체의 친화성 보다 적어도 1-배 초과, 적어도 2-배 초과, 적어도 3-배 초과, 적어도 4-배 초과, 적어도 5-배 초과, 적어도 6-배 초과, 적어도 7-배 초과, 적어도 8-배 초과, 적어도 9-배 초과, 적어도 10-배 초과, 적어도 20-배 초과, 적어도 30-배 초과, 적어도 40-배 초과, 적어도 50-배 초과, 적어도 60-배 초과, 적어도 70-배 초과, 적어도 80-배 초과, 적어도 90-배 초과, 적어도 100-배 초과, 또는 적어도 1,000-배 초과 또는, 그 이상일 수 있다. 표적 단백질에 대한 항체의 친화성은 예를 들어, 약 100 나노몰 (nM) 내지 약 0.1 nM, 약 100 nM 내지 약 1 피코몰 (pM), 또는 약 100 nM 내지 약 1 펨토몰 (fM) 또는 그 이상일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "결합가 (avidity)"는 2개 이상의 제제의 복합체가 회색 후 해리하는 내성을 언급한다. 용어 "면역반응성" 및 "우선적으로 결합한다"는 항체 및/또는 항원-결합 단편과 관련하여 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0051] 용어 "결합"은 염 브릿지 및 물 브릿지와 같은 상호작용을 포함하는, 예를 들어 공유, 정전기, 소수성, 및 이온성 및/또는 수소-결합 상호작용으로 인한 2개의 분자 간의 직접적인 연합을 언급한다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 세포외 도메인에 존재하는 특이적 결합 구성원은 펩타이드-주요 조직적합성 복합체 (펩타이드-MHC)에 특이적으로 결합한다. "특이적 결합"은 적어도 약 10⁻⁷ M 이상, 예를 들어, 5x 10⁻⁷ M, 10⁻⁸ M, 5 x 10⁻⁸ M, 및 그 이상의 친화성으로의 결합을 언급한다. "비-특이적 결합"은 약 10⁻⁷ M 미만의 친화성으로의 결합, 예를 들어, 10⁻⁶ M, 10⁻⁵ M, 10⁻⁴ M, 등의 친화성으로의 결합을 언급한다.

[0052] 본원에 상호교환적으로 사용되는 용어 "폴리펩타이드," "펩타이드," 및 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산의 중합체 형태를 언급하고 이들은 유전학적으로 암호화되고 비-유전학적으로 암호화된 아미노산, 화학적으로 또는 생화학적으로 변형되거나 유도체화된 아미노산 및 변형된 펩타이드 골격을 갖는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 상기 용어는 이종성 아미노산 서열을 갖는 융합 단백질, 이종성 및 상동성 리더 서열을 갖는 융합체, N-말단 메티오닌 잔기가 존재하거나 부재인 융합체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 융합 단백질; 면역학적으로 태그된 단백질 등을 포함한다.

[0053] "단리된" 폴리펩타이드는 이의 천연 환경의 성분으로부터 동정되고 분리되고/되거나 회수된 것이다. 이의 천연 환경의 오염 성분들은 폴리펩타이드에 대해 진단학적 또는 치료학적 사용을 전형적으로 방해하는 물질이고 효소, 호르몬, 및 다른 단백질성 또는 비-단백질성 용질을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리펩타이드는 (1) 로우리 (Lowry) 방법에 의해 결정된 바와 같이 90중량% 초과, 95중량% 초과, 또는 98 중량% 초과, 예를 들어, 99중량% 초과, (2) 회전 컵 서열결정 장치(spinning cup sequenator)를 사용하여 N-말단 또는 내부 아미노

산 서열의 적어도 15개 잔기를 수득하기에 충분한 정도로, 또는 (3) 환원 또는 비환원 조건하에서 쿠마시 블루 또는 실버 염색을 사용한 나트륨 도데실 설페이트-폴리아크릴아미드 겔 전기영동 (SDS-PAGE)에 의한 균질성으로 정제된다. 단리된 폴리펩타이드는 폴리펩타이드의 천연 환경의 적어도 하나의 성분이 존재하지 않기 때문에 재조합 세포내 동일계 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 경우에, 단리된 폴리펩타이드는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조된다.

[0054] 본원에 상호교환적으로 사용되는 용어 “키메라 항원 수용체” 및 “CAR”은 전적으로는 아니지만 일반적으로 세포외 도메인 (예를 들어, 리간드/항원 결합 도메인), 막관통 도메인 및 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 면역 세포의 활성화를 유발하거나 억제할 수 있는 인공 다중-모듈 분자를 언급한다. 용어 CAR은 구체적으로 CAR 분자에 제한되지 않고 CAR 변이체를 포함한다. CAR 변이체는 스플릿 CAR을 포함하고, 여기서, CAR의 상기 세포외 부분 (예를 들어, 리간드 결합 부분) 및 세포내 부분 (예를 들어, 세포내 신호전달 부분)은 2개의 별도의 분자 상에 존재한다. CAR 변이체는 또한 온-스위치(ON-switch) CAR을 포함하고 이는 조건적으로 활성화될 수 있는 CAR이고, 예를 들어, 스플릿 CAR을 포함하고, 여기서, 스플릿 CAR의 2개 부분의 조건적 헤테로-이량체화는 약리학적으로 조절된다 (예를 들어, 문헌(참조: PCT 공보 번호 WO 2014/127261 A1 및 미국 특허 출원 번호 제2015/0368342 A1호, 이의 내용은 이의 전문이 본원에 참조로 인용된다)에 기재된 바와 같음). CAR 변이체는 또한 이중특이적 CAR을 포함하고, 이는 1차 CAR의 활성을 증폭시키거나 억제할 수 있는 2차 CAR 결합 도메인을 포함한다. CAR 변이체는 또한 저해성 키메라 항원 수용체 (ICRA)를 포함하고 이는 예를 들어, 이중특이적 CAR 시스템의 성분으로서 사용될 수 있고, 여기서, 2차 CAR 결합 도메인의 결합은 1차 CAR 활성화를 억제할 수 있다. CAR 분자 및 이의 유도체 (즉, CAR 변이체)는 예를 들어, 하기 문헌에 기재되어 있다: PCT 출원 번호 US2014/016527; Fedorov 외 Sci Transl Med (2013) 5(215): 215ra172; Glienke 외 Front Pharmacol (2015) 6:21; Kakarla & Gottschalk 52 Cancer J (2014) 20(2): 151-5; Riddell 외 Cancer J (2014) 20(2): 141-4; Pegram 외 Cancer J (2014) 20(2): 127-33; Cheadle 외 Immunol Rev (2014) 257(1): 91-106; Barrett 외 Annu Rev Med (2014) 65:333-47; Sadelain 외 Cancer Discov (2013) 3(4): 388-98; Cartellieri 외, J Biomed Biotechnol (2010) 956304; 이의 개시내용은 이들의 전문이 본원에 참조로 인용됨. 유용한 CAR은 또한 제조원 (Novartis (Basel, Switzerland))에 의해 시판되는 바와 같이 렌티바이러스 로딩된 CTL019 (티사겐렉튜셀-T) CAR-T 세포에 의해 발현되는 항-CD19-4-1BB-CD3 CAR을 포함한다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같은 용어 “치료”, “치료하는”, “치료한다” 등은 목적하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 수득함을 언급한다. 상기 효과는 질환 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방한다는 측면에서 예방적일 수 있고/있거나 질환 및/또는 상기 질환에 기인한 부작용에 대한 부분적 또는 완전한 치유 측면에서 치료적일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 “치료”는 포유동물, 특히, 인간에서 임의의 질환 치료를 포함하고 이는 다음 단계를 포함한다: (a) 질환에 걸릴 수 있지만 아직 질환을 갖는 것으로서 진단되지 않은 대상체에서 질환의 발병을 예방하는 단계; (b) 질환을 저해하고, 즉 이의 발병을 억제하는 단계; 및 (c) 질환을 경감시키는, 즉 질환의 퇴행을 유발하는 단계.

[0056] “치료학적 유효량” 또는 “유효량”은 질환을 치료하기 위해 포유동물 또는 다른 대상체에게 투여되는 경우, 질환에 대한 상기 치료에 유효하기에 충분한 제제의 양 또는 2개 제제의 조합된 양을 언급한다. “치료학적 유효량”은 제제(들), 질환 및 이의 중증도, 및 치료받을 대상체의 연령, 체중 등에 따라 다양하다.

[0057] 본원에서 상호교환적으로 사용되는 용어 “개체”, “대상체”, “숙주” 및 “환자”는 무린 (예를 들어, 래트, 마우스), 비-인간 영장류, 인간, 개, 고양이, 유제류 (예를 들어, 말, 소, 양, 돼지, 염소), 토끼목 포유동물 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 포유동물을 언급한다. 일부 경우에, 개체는 인간이다. 일부 경우에, 개체는 비-인간 영장류이다. 일부 경우에, 개체는 설치류, 예를 들어, 래트 또는 마우스이다. 일부 경우에, 개체는 토끼목 포유동물, 예를 들어, 토끼이다.

[0058] 본원에 사용된 바와 같은 용어 “면역 세포”는 일반적으로 골수로부터 생성되는 조혈 줄기 세포 (HSC)로부터 유래된 백혈구 세포 (백혈구)를 포함한다. “면역 세포”는 예를 들어, 림프구(T 세포, B 세포, 천연 킬러 (NK) 세포) 및 골수-유래 세포 (호중구, 호산구, 호염구, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포)를 포함한다.

[0059] “T 세포”는 T-헬퍼 세포 ($CD4^+$ 세포), 세포독성 T-세포($CD8^+$ 세포), T-조절 세포 (Treg) 및 감마-델타 T 세포를 포함하는 $CD3$ 을 발현하는 모든 유형의 면역 세포를 포함한다.

[0060] “세포독성 세포”는 $CD8^+$ T 세포, 천연-킬러 (NK) 세포, 및 호중구를 포함하고, 상기 세포는 세포독성 반응을 매개할 수 있다.

- [0061] 본원에 사용된 바와 같은 용어 “합성”은 일반적으로 천연적으로 존재하지 않는 인공적으로 유래된 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 암호화 핵산을 언급한다. 상기 합성 폴리펩타이드 및/또는 핵산은 예를 들어, 단일 아미노산, 단일 뉴클레오타이드 등을 포함하는 기본 서브유니트로부터 드 노보 어셈블리될 수 있거나 천연적으로 또는 인공적으로 유래되든 상관없이 예를 들어, 재조합 방법을 통해 기존의 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드로부터 유래할 수 있다.
- [0062] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "재조합체"는 핵산 분자, 예를 들어, 천연적으로 연합된 폴리뉴클레오타이드 서열 모두 또는 일부와 연합되지 않은, 이의 기원 또는 조작에 의한 계통, cDNA, 바이러스, 반합성, 및/또는 합성 기원의 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다. 단백질 또는 폴리펩타이드와 관련하여 사용되는 바와 같은 용어 재조합체는 재조합 폴리뉴클레오타이드로부터 발현에 의해 생산되는 폴리펩타이드를 의미한다. 숙주 세포 또는 바이러스와 관련하여 사용되는 바와 같은 용어 재조합체는 재조합 폴리뉴클레오타이드가 도입된 숙주 세포 또는 바이러스를 의미한다. 재조합체는 또한 본원에서 물질 (예를 들어, 세포, 핵산, 단백질 또는 벡터)와 관련하여 물질이 이중성 물질 (예를 들어, 세포, 핵산, 단백질 또는 벡터)의 도입에 의해 변형되었음을 언급하기 위해 사용된다.
- [0063] 본 발명을 추가로 기재하기 전에, 본 발명은 이와 같이 기재된 특정 구현예에 제한되지 않고 물론 다양할 수 있는 것으로 이해되어야만 한다. 또한, 본원에 사용된 용어는 단지 특정 구현예를 기재할 목적을 위한 것이고 본 발명의 범위가 첨부된 청구항에 의해 제한되기 때문에, 제한하는 것으로 의도되지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0064] 값의 범위가 제공되는 경우, 다르게 명백히 진술되지 않는 경우 상기 범위의 상한치와 하한치 사이에서 하한치 단위의 10분1로 각각의 사이 값 및 상기 진술된 범위에서 임의의 다른 진술된 값 또는 사이 값이 본 발명에 포함되는 것으로 이해된다. 이들 보다 작은 범위의 상한치 및 하한치는 독립적으로 보다 작은 범위에 포함될 수 있고, 또한 상기 진술된 범위에서 임의의 구체적으로 배제된 치수에 적용되는 본 발명 내에 포함된다. 상기된 범위가 한계치 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 이들 포함된 한계치 중 하나 또는 둘 다를 배제하는 범위가 또한 본 발명에 포함된다.
- [0065] 달리 정의되지 않는 경우, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질은 본 발명의 수행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 지금 기재된다. 본원에 언급된 모든 공보는 공보가 인용하는 것과 관련된 방법 및/또는 물질을 개시하고 기재하기 위해 본원에 참조로 인용된다.
- [0066] 본원 및 첨부된 청구항에서 사용되는 바와 같은 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 명백히 달리 지시하지 않는다면, 복수형 지시대상을 포함하는 것으로 주지되어야 한다. 따라서, 예를 들어, “세포”에 대한 언급은 복수의 그러한 세포를 포함하고 “세포”에 대한 언급은 하나 이상의 세포 및 당업자에게 공지된 이의 증가물 등에 대한 언급을 포함한다. 추가로, 청구항은 임의의 선택적 요소를 배제하기 위해 드래프트될 수 있는 것으로 주지된다. 이와 같이, 상기 진술은 청구항 요소의 인용 또는 "음성" 제한의 사용과 연계하여 “유일하게”, “단지” 등과 같은 그러한 배타적 용어의 사용을 위한 선행 기초로서 작용하는 것으로 의도된다.
- [0067] 명료하게 하기 위해 별도의 구현예와 관련하여 기재된, 본 발명의 특정 구성은 또한 단일 구현예에서 조합으로 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 역으로, 간략하게 하기 위해 단일 구현예와 관련하여 기재된, 본 발명의 다양한 특성은 또한 별도로 또는 임의의 적합한-서브-조합으로 제공될 수 있다. 본 발명에 속하는 구현예의 모든 조합은 구체적으로 본 발명에 의해 포함되고 각각 및 모든 조합이 개별적으로 및 명백하게 기재된 바와 같이 본원에 기재된다. 추가로, 다양한 구현예 및 이의 요소의 모든 서브-조합은 또한 구체적으로 본 발명에 의해 포함되고 각각 및 모든 그러한 서브-조합이 본원에 개별적으로 및 명시적으로 기재된 바와 같이 본원에 기재된다.
- [0068] 본원에서 논의된 공보는 본원의 출원일 전 이들의 개시내용을 위해서만 제공된다. 본원에서 어떠한 것도 본 발명이 선행 발명으로 상기 공보 보다 선행하지 않음을 인정하는 것으로서 해석되지 말아야 한다. 추가로, 제공된 공보의 날짜는 독립적으로 확인될 필요가 있을 수 있는 실제 공보 날짜와는 상이할 수 있다.
- [0069] **발명의 상세한 설명**
- [0070] 본원의 개시내용은 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원과 이의 결합 파트너와의 결합시 유도되는 절단 반응 후 다양한 세포 공정을 조절하는 키메라 폴리펩타이드를 제공한다. 예를 들어, 유전자 발현의 유도를 포함하는 세포 기능을 조절하기 위해 키메라 폴리펩타이드를 사용하는 방법이 또한 제공된다. 본 발명의 키메라 폴

리펍타이드를 암호화하는 핵산 및 관련 발현 카세트 및 벡터 및 상기 핵산 및/또는 발현 카세트 및 벡터를 함유하는 세포가 제공된다. 또한, 기재된 성분 및 방법, 및 본 발명의 방법을 수행하기 위한 키트를 사용하여 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0071] **방법**

[0072] 방법은 키메라 폴리펍타이드로부터 세포내 도메인을 방출하기 위해 결합-유도된 절단 반응을 진행하는 키메라 폴리펍타이드를 사용한 하나 이상의 세포 공정 및/또는 활성 및/또는 기능을 조절하기 위해 제공된다. 하기에서 보다 상세하게 기재된 바와 같이, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펍타이드는 일반적으로 다음을 포함할 수 있다: a) 특이적 결합 구성원을 포함하는 세포의 도메인; b) 하나 이상의 단백질을 절단 부위를 포함하는 단백질 절단가능한 노치 수용체 폴리펍타이드; 및 c) 세포내 도메인. 본원의 개시내용의 방법은 특이적 결합 구성원의 이의 결합 파트너로의 결합 시 하나 이상의 세포 공정 및/또는 활성 및/또는 기능을 조절하기 위해 상기 키메라 폴리펍타이드를 사용함을 포함한다.

[0073] 본원에 기재된 방법에 따라, 일부 경우에, 키메라 폴리펍타이드는 세포내에 있거나 세포내로 도입된 키메라 폴리펍타이드를 암호화하는 핵산으로부터 발현된다. 이와 같이, 일부 경우에, 본 발명의 방법은 세포를 키메라 폴리펍타이드를 암호화하는 핵산과 접촉시킴을 포함할 수 있고, 이때, 상기 접촉은 핵산을 세포로 도입하기에 충분하다. 핵산을 세포로 도입하기 위한 임의의 간편한 방법은 본원에서 유용할 수 있고, 이는 바이러스 형질감염, 전기천공, 지질감염, 충격 (bombardment), 화학적 형질전환, 형질도입될 수 있는 캐리어의 사용 (예를 들어, 형질도입될 수 있는 캐리어 단백질) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0074] 도입된 핵산은 세포 내에 유지될 수 있거나 일시적으로 존재할 수 있다. 이와 같이, 일부 경우에, 도입된 핵산은 세포내에 유지될 수 있고, 예를 들어, 게놈에 통합될 수 있다. 임의의 간편한 핵산 통합 방법은 본원의 방법에서 유용할 수 있고, 이는 예를 들어, 바이러스-기반 통합, 트랜스포존-기반 통합, 상동성 재조합-기반 통합 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 도입된 핵산은 일시적으로 존재할 수 있고, 예를 들어, 세포내에서 염색체외적으로 존재할 수 있다. 일시적으로 존재하는 핵산은 예를 들어, 임의의 간편한 일시적으로 형질감염된 벡터의 일부로서 지속할 수 있다.

[0075] 본원의 개시내용의 키메라 폴리펍타이드를 암호화하는 도입된 핵산은 키메라 폴리펍타이드의 발현을 구동하는 프로모터에 작동적으로 연결되는 방식으로 도입될 수 있다. 상기 프로모터의 공급원은 다양할 수 있고, 예를 들어, 상기 프로모터가 예를 들어, 발현 작제물의 일부로서 핵산과 함께 도입되는 경우 또는 상기 프로모터가 핵산을 도입하기 전 세포에 존재하거나 상기 핵산 후 도입되는 경우를 포함할 수 있다. 본원에서 보다 상세히 기재된 바와 같이, 유용한 프로모터는 내인성 프로모터 및 이종성 프로모터를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 핵산은 핵산에 작동적으로 연결된 이종성 프로모터를 함유하는 발현 작제물의 일부로서 도입될 수 있다. 일부 경우에, 핵산은 핵산이 도입되는 세포에 내인성인 프로모터 카피를 함유하는 발현 작제물의 일부로서 도입될 수 있다. 일부 경우에, 핵산은 프로모터 없이 도입될 수 있고 세포의 게놈으로 통합시 핵산은 세포에 이미 존재하는 내인성 프로모터에 작동적으로 연결될 수 있다. 사용되는 형태 및/또는 프로모터에 의존하여, 핵산으로부터 키메라 폴리펍타이드의 발현은 이의 조합을 포함하는 항상성, 유도성, 조직-특이적, 세포-유형 특이적 등인 것으로 구성될 수 있다.

[0076] 도입 방법과는 상관없이 세포내 본원의 개시내용의 키메라 폴리펍타이드는 일반적으로 혈장막에 잔존하고 상기 키메라 폴리펍타이드의 특이적 결합 구성원이 이의 결합 파트너에 결합되지 않는 경우 불활성인 상태로 남아있다. 본원에 사용된 바와 같이, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펍타이드와 관련하여, “불활성”이란 키메라 폴리펍타이드의 세포내 도메인이 절단가능한 폴리펍타이드 (예를 들어, 절단가능한 노치 폴리펍타이드)에 연결된 상태로 남아 있어 세포내 도메인이 격리되어 있고 세포내 기능 및/또는 세포 활성을 조절할 수 없도록 함을 의미한다. 특이적 결합 구성원의 이의 결합 파트너로의 결합시, 키메라 폴리펍타이드는 활성이 되는 것으로 일컬어지고, 여기서, 용어 “활성”은 일반적으로 결합에 의해 유발되는 절단 반응에 의해 키메라 폴리펍타이드로부터 세포내 도메인이 방출되어 세포내 도메인이 유리되고 세포내 기능 및/또는 세포 활성에 영향을 미칠 수 있음을 언급한다.

[0077] 본원의 방법에 따라 조절될 수 있는 세포 공정 및/또는 활성 및/또는 기능은 다양할 수 있고 유전자 또는 다른 암호화 서열의 발현을 조절하고, 예를 들어, 유전자 또는 암호화 서열의 발현을 유도하고, 유전자 또는 암호화 서열 등의 발현을 억제함을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 따라서, 일부 경우에, 본원의 방법에 사용되는 키메라 폴리펍타이드의 세포내 도메인은 예를 들어, 전사 활성화인자 또는 전사 억제인자를 포함하는 전사 조절인자를 포함할 수 있다.

- [0078] 일부 경우에, 조절될 수 있는 세포 공정 및/또는 활성 및/또는 기능은 예를 들어, 세포의 유전자 생성물의 발현, 세포의 증식, 세포의 아포토시스, 세포의 비-아포토시스 사멸, 세포의 분화, 세포의 탈분화, 세포의 이동, 세포로부터 분자의 분비 (예를 들어, 치료학적 폴리펩타이드의 분비, 사이토킨의 분비 등), 세포의 세포 접착, 면역 세포 활성화 (예를 들어, T 세포 활성화 등), 이펙터 분자의 제조 (예를 들어, 사이토킨, 항체, 성장 인자 등), 표적 핵산의 전사, 표적 mRNA의 해독, 기관 활성화, 세포내 트래픽킹 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0079] 일부 경우에, 사이토킨의 발현 및/또는 분비는 조절될 수 있다. 이의 발현/분비가 조절될 수 있는 사이토킨의 비제한적인 예는 예를 들어, 다음을포함하지만 이에 제한되지 않는 다음을 포함한다: 인터류킨 및 관련된 것 (예를 들어, IL-1-유사, IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, IL-18, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IL-3, IL-5, GM-CSF, IL-6-유사, IL-6, IL-11, G-CSF, IL-12, LIF, OSM, IL-10-유사, IL-10, IL-20, IL-14, IL-16, IL-17, 등), 인터페론(예를 들어, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , 등), TNF 패밀리를 (예를 들어, CD154, LT- β , TNF- α , TNF- β , 4-1BBL, APRIL, CD70, CD153, CD178, GITRL, LIGHT, OX40L, TALL-1, TRAIL, TWEAK, TRANCE, 등), TGF- β 패밀리를 (예를 들어, TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, 등) 등. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드 또는 이의 복수의 폴리펩타이드를 통한 세포의 활성화는 키메라 폴리펩타이드가 존재하지 않거나 달리 불활성인 경우 상응하는 세포의 것과 상대적으로 사이토킨 발현 및/또는 분비에서의 증가를 유도할 수 있다. 증가는 다양할 수 있고 10% 이상의 증가 범위일 수 있고, 예를 들어, 10% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 75% 이상, 100% 이상, 150% 이상, 200% 이상, 250% 이상, 300% 이상, 350% 이상, 400% 이상 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0080] 일부 경우에, 하기에 보다 상세하게 기재된, 이원-항원 인자가 사용되는 경우, 표적 세포의 항원 둘 다의 결합에 의해 활성화되는 세포는 단지 하나의 항원에 결합된 상응하는 세포와 비교하여 사이토킨의 세포 활성화 또는 발현/분비에서의 증가를 나타낼 수 있다. 일부 경우에, 상기 증가는 10% 이상의 증가 범위일 수 있고, 예를 들어, 10% 이상, 25% 이상, 50% 이상, 75% 이상, 100% 이상, 150% 이상, 200% 이상, 250% 이상, 300% 이상, 350% 이상, 400% 이상 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0081] 일부 경우에, 본원에 기재된 방법은 세포를 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원의 결합 파트너와 접촉시킴에 의해 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드를 발현하는 세포에서 폴리펩타이드의 발현을 유도하는 방법을 포함한다. 특정 구성에 의존하여, 상기 방법은 내인성 유전자 또는 암호화 서열 또는 이중성 유전자 또는 암호화 서열의 발현을 유도함을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 특이적 결합 구성원의 결합 파트너는 세포의 표면에 존재할 수 있다. 일부 경우에, 특이적 결합 구성원의 결합 파트너는 세포의 표면에 존재할 수 없고 예를 들어, 기질 (예를 들어, 플레이트 또는 비드의 표면과 같은 고정 지지체)에 결합될 수 있거나 미결합되거나 자유롭게 확산되는 등일 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 방법이 세포를 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원과 접촉시킴을 포함하는 경우, 그러한 접촉은 예를 들어, 자유롭게 확산될 수 있는 결합 파트너와의 접촉, 이들의 표면 상에서 결합 파트너를 발현하는 세포와의 접촉, 접촉된 결합 파트너를 갖는 기질과의 접촉 등을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 미결합되거나 자유롭게 확산가능한 특이적 결합 구성원은 일부 경우에, 가용성 어댑터 분자로서 기능하고, 예를 들어, 앵커 세포와 수용자 세포 간의 결합을 촉진시켜 본원의 절단 가능한 키메라 폴리펩타이드를 활성화시키고 이는 예를 들어, 하기 문헌에 기재되어 있다: PCT 출원 번호 제 US2016/019188호 (공개번호 제 WO 2016/138034호), 이의 개시내용은 이의 전문이 본원에 참조로 인용됨. 일부 경우에, 미결합되거나 자유롭게 확산가능한 결합 파트너는 후속적으로 임의의 다른 간편한 수단에 의해 포획되거나 고정될 수 있고, 이는 예를 들어, 미결합되거나 자유롭게 확산가능한 결합 파트너에 특이적으로 결합하고 기질 또는 세포의 표면에 결합되거나 이와 연합되는 추가의 결합 파트너의 도입을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0082] 본원의 방법에서, 특이적 결합 구성원과 결합 파트너의 임의의 간편한 쌍이 사용될 수 있고, 단, 상기 쌍은 키메라 폴리펩타이드를 활성화시키기 위해 충분히 서로 특이적으로 결합한다. 일부 경우에, 특이적 결합 구성원과 결합 파트너의 유용한 쌍은 항원-항체 쌍을 포함할 수 있고, 여기서, 예를 들어, 상기 항체는 특이적 결합 구성원으로서 사용되고 이의 결합 파트너로서는 항원이거나 상기 항원은 특이적 결합 구성원으로서 사용되고 결합 파트너로서 항체이다.
- [0083] 일부 경우에, 본원에 기재된 방법은 펩타이드-MHC가 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원과 결합하기에 충분한 조건하에서 세포를 펩타이드-주요 조직적합성 복합체 (펩타이드-MHC)와 접촉시킴에 의해 키메라 폴리펩타이드를 발현하는 세포의 세포 활성을 조절하는 방법을 포함한다. 일부 경우에, 펩타이드-MHC의 키메라 폴리펩타이드로의 결합은 세포내 도메인을 방출시키고 세포내에서 폴리펩타이드의 발현을 유도하는 키메라 폴리펩타이드

드를 활성화시킨다.

- [0084] 본원의 개시내용의 방법이 키메라 폴리펩타이드를 발현하는 세포와 결합 파트너를 접촉시켜 유전자 또는 암호화 서열의 발현을 유도함을 포함하는 경우, 필수적으로 임의의 폴리펩타이드, 천연물 또는 재조합체가 발현되도록 유도될 수 있다. 일부 경우에, 발현된 폴리펩타이드는 목적하는 폴리펩타이드 (POI)로서 언급될 수 있다. POI는 필수적으로 임의의 폴리펩타이드일 수 있고, 연구 목적의 폴리펩타이드(예를 들어, 리포터 폴리펩타이드, 돌연변이된 폴리펩타이드, 신규한 합성 폴리펩타이드 등), 치료학적 목적의 폴리펩타이드(예를 들어, 천연적으로 존재하는 치료학적 단백질, 재조합 치료학적 폴리펩타이드 등), 산업 목적의 폴리펩타이드(예를 들어, 제조와 같은 산업적 응용에 사용되는 폴리펩타이드) 등을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.
- [0085] 일부 경우에, 발현되도록 유도된 폴리펩타이드는 예를 들어, 리포터 단백질, 키메라 항원 수용체 (CAR), 항체, 키메라 이중특이적 결합 구성원, 가공된 T 세포 수용체 (TCR), 선천성 면역 반응 유도제 등을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.
- [0086] 본원 방법의 “접촉”은 내용에 따라 다양할 수 있고 시험관내 접촉, 생체의 접촉 및 생체내 접촉을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 예를 들어, 키메라 폴리펩타이드를 발현하는 세포가 *시험관내* 배양되는 경우, 상기 접촉은 결합 파트너 또는 결합 파트너 또는 결합 파트너가 접촉된 기질을 발현하는 세포를 *시험관내* 배양물에 첨가함을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 예를 들어, 생체내 개체에 존재하는 세포 상에 존재함을 포함하여, 예를 들어, 결합 파트너가 생체내 개체에 존재하는 경우, 접촉은 키메라 폴리펩타이드를 발현하는 세포를 개체에 투여함을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 예를 들어, 키메라 폴리펩타이드를 발현하는 세포가 *생체내* 개체에 존재하는 경우, 상기 접촉은 결합 파트너를 개체에 투여하고, 개체로부터 세포를 제거하고 세포를 *생체외*에서 결합 파트너와 접촉시키고, 키메라 폴리펩타이드와 결합 파트너 둘 다 *생체내*에서 동시에 발현되도록 유발하거나 가능하게 하는 등을 포함할 수 있다.
- [0087] 세포의 활성을 조절하기 위한 본원의 개시내용의 방법은 단일 세포에서 또는 다세포 환경 (예를 들어, 천연적으로 존재하는 조직; 인공 조직 등)에서 수행될 수 있다. 세포의 활성을 조절하기 위한 본원의 개시내용의 방법은 병행하여 또는 연속으로 수행될 수 있다.
- [0088] 본원의 개시내용의 방법은 추가로 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드를 발현하는 세포를 배양함을 포함하고, 이는 예를 들어, 세포와 결합 파트너를 접촉시키기 전에 세포를 배양하고, 세포와 결합 파트너를 접촉시키면서 세포를 배양하고, 세포를 결합 파트너와 접촉시킨 후 세포를 배양함을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 세포 배양의 임의의 간편한 방법이 사용될 수 있는 반면, 상기 방법은 예를 들어, 배양되는 세포 유형, 세포의 의도된 용도 (예를 들어, 세포가 연구 또는 치료학적 목적을 위해 배양되는지의 여부) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 인자를 기준으로 다양하다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 방법은 추가로 예를 들어, 세포 배양물을 씨딩하고, 세포 배양물을 공급하고, 세포 배양물을 계대하고, 세포 배양물을 스프릿팅하고, 세포 배양물을 분석하고, 세포 배양물을 약물로 처리하고, 세포 배양물을 수거하는 것 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 세포 배양물의 통상의 공정을 포함할 수 있다.
- [0089] 본원의 개시내용의 방법은 일부 경우에 본원의 방법에 사용되는 세포를 수용하고/하거나 수거함을 추가로 포함한다. 일부 경우에, 세포는 대상체로부터 수거된다. 대상체로부터 세포의 수거는 대상체로부터 조직 샘플을 수득하고, 조직 샘플 기원의 세포를 농축, 단리 및/또는 증식시킴을 포함할 수 있다. 세포의 단리 및/또는 집적은 예를 들어, 배양에 의한 단리/집적 (예를 들어, 부착 배양, 부유 배양 등), 세포 분류 (예를 들어, FACS) 등을 포함하는 임의의 간편한 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 세포는 예를 들어, 혈액 (예를 들어, 말초 혈액, 제대혈 등), 골수, 생검, 피부 샘플, 볼 표본 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 간편한 세포 조직 샘플로부터 수거될 수 있다. 일부 경우에, 세포는 예를 들어, 혈액 은행, 조직 은행 등을 포함하는 공급원으로부터 수용된다. 수용된 세포는 이전에 단리될 수 있거나 조직 샘플의 일부로서 수용될 수 있고 따라서, 단리/집적은 세포를 수용한 후 및 사용 전에 수행될 수 있다. 특정 경우에, 수용된 세포는 예를 들어, 배양된 세포주의 세포를 포함하는 비-주요 세포일 수 있다. 본원에 기재된 방법에 사용하기 위해 적합한 세포는 본원에서 추가로 상세히 기재된다.
- [0090] 치료 방법
- [0091] 본원의 개시내용의 방법은 대상체를 본원에 기재된 바와 같이 하나 이상의 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드를 사용하여 대상체를 치료하는 방법을 포함한다. 키메라 폴리펩타이드를 전달하는 임의의 간편한 방법은 본원의 방법에 유용할 수 있다. 일부 경우에, 본원의 키메라 폴리펩타이드는 대상체에 키메라 폴리펩타이드

를 발현하는 세포를 투여함에 의해 전달될 수 있다. 일부 경우에, 본원의 키메라 폴리펩타이드는 대상체에 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 투여함에 의해 전달될 수 있다. 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산의 대상체로의 투여는 핵산을 함유하는 세포를 대상체에 투여함을 포함할 수 있고, 여기서, 상기 핵산은 발현되거나 아직 발현되지 않을 수 있다. 일부 경우에, 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산의 대상체로의 투여는 핵산을 세포에 전달하도록 디자인된 벡터를 대상체에 투여함을 포함할 수 있다.

[0092] 따라서, 본원의 치료 방법에서, 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산이 *시험관내*, *생체외* 또는 *생체내* 투여될 수 있다. 일부 경우에, 세포는 대상체로부터 수거될 수 있고 핵산으로 형질감염될 수 있고 형질감염된 세포는 예를 들어, *시험관내* 확장을 포함하지만 이에 제한되지 않는 추가 조작의 존재 또는 부재하에 대상체에 투여될 수 있다. 일부 경우에, 예를 들어, 전달 벡터의 존재 또는 부재하의 핵산은 대상체에 직접 투여될 수 있다.

[0093] 세포 활성의 다양성이 본원의 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드의 사용을 통해 조절될 수 있다면, 본원의 치료 방법은 다양한 응용을 위해 사용될 수 있다. 비제한적인 예로서, 본원의 방법은 예를 들어, 아칸타모에바(Acanthamoeba) 감염, 악시네노박터(Acinetobacter) 감염, 아데노바이러스(Adenovirus) 감염, ADHD (주의력 결핍/과민성 장애), AIDS (후천성 면역 결핍 증후군), ALS (근위축성 측삭 경화증), 알츠하이머 질환, 아메바증, 장 감염 (아메바 이질 감염(Entamoeba histolytica infection)), 아나플라스마증(Anaplasmosis), 인간, 빈혈증, 안지오스트롱길러스(Angiostrongylus) 감염, 동물-관련 질환, 아니사키스 감염 (아니사키아시스), 탄저병, 대동맥류, 대동맥 박리, 아레나바이러스 감염(Arenavirus Infection), 관절염(예를 들어, 소아 관절염, 섬유근육통, 통풍, 루푸스 (SLE) (전신 홍반성 루푸스), 골관절염, 류마티스 관절염 등)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 질환에 대한 치료에 유용할 수 있다: 아스카리스 감염 (아스카리아시스), 아스퍼질러스(Aspergillus) 감염 (아스퍼질로시스), 천식, 주의력 결핍/과잉행동 장애, 자폐증, 조류 독감, B형 바이러스 감염 (B형 헤르페스 바이러스), 비. 세파시아 감염 (B. cepacia infection) (부르콜데리아 카파시아 감염 (Burkholderia cepacia Infection)), 바베시오시스(Babesiosis) (바베시아 감염(Babesia Infection)), 세균성 수막염, 세균성 질염(BV), 발라무티아 감염(Balamuthia infection) (발라무티아 만드릴라리스 감염(Balamuthia mandrillaris infection)), 발라무티아 만드릴라리스 감염(Balamuthia mandrillaris infection), 발란티디아시스(Balantidiasis), 발란티디움 감염(Balantidium Infection) (발란티디아시스(Balantidiasis)), 바일리사스카리스 감염(Baylisascaris Infection), 빌하르시아(Bilharzia), 선천성 결손, 검은 폐 (석탄 근로자의 진폐증), 블라스토시스티스 호미니스 감염(Blastocystis hominis Infection), 블라스토시스티스 감염(Blastocystis Infection), 블라스토마이코시스(Blastomycosis), 출혈 장애, 혈액 장애, 몸니(Body Lice) (페디쿨루스 후마누스 코포리스(Pediculus humanus corporis)), 보렐리아 부르그도르페리 감염(Borrelia burgdorferi Infection), 보툴리눔 중독(Botulism) (클로스트리디움 보툴리눔(Clostridium botulinum)), 소의 해면성뇌증(Bovine Spongiform Encephalopathy) (BSE), 브레이너드 설사(Brainerd Diarrhea), 유방암, 모세기관지염(Bronchiolitis), 기관지염, 브루셀라 감염(Brucella Infection) (브루셀로시스(Brucellosis)), 브루셀로시스(Brucellosis), 부르콜데리아 세파시아 감염(Burkholderia cepacia Infection) (비. 카파시아 감염(B. cepacia infection)), 부르콜데리아 말레이(Burkholderia mallei), 부르콜데리아 슈도말레이 감염(Burkholderia pseudomallei Infection), 캄필로박터 감염(Campylobacter Infection) (캄필로박테리오시스(Campylobacteriosis)), 캄필로박테리오시스(Campylobacteriosis), 암 (예를 들어, 결장직장 (결장) 암, 부인 과함, 폐암, 전립선암, 피부암 등), 캔디다 감염(Candida Infection) (캔디디아시스(Candidiasis)), 캔디디아시스(Candidiasis), 개 독감(Canine Flu), 카필라리아 감염(Capillaria Infection) (카필라리아시스(Capillariasis)), 카필라리아시스(Capillariasis), 카바페넴 내성 크렙시엘라 뉴모니아(Carbapenem resistant Klebsiella pneumonia) (CRKP), 고양이벼룩 촌충(Cat Flea Tapeworm), 세르카리아 피부염(Cercarial Dermatitis), 뇌성마비(Cerebral Palsy), 자궁경부암, 샤가스병(트리파노소마 크루지 감염(Trypanosoma cruzi Infection), 수두(Chickenpox) (바리셀라 질환(Varicella Disease)), 치쿤구니아 열(Chikungunya Fever) (CHIKV), 소아 관절염, 독일 홍역(German Measles) (루벨라 바이러스(Rubella Virus)), 홍역, 볼거리(Mumps), 로타바이러스 감염(Rotavirus Infection), 클라미디아(Chlamydia) (클라미디아 트라코마티스 질환(Chlamydia trachomatis Disease)), 클라미디아 뉴모니아 감염(Chlamydia pneumoniae Infection), 클라미디아 트라코마티스 질환(Chlamydia trachomatis Disease), 콜레라 (비브리오 콜레라 감염(Vibrio cholerae Infection)), 만성 피로 증후군(CFS), 만성 폐색성 폐 질환(COPD), 시구아테라 어류 중독(Ciguatera Fish Poisoning), 시구아톡신(Ciguatoxin), 전형적 크루츠펠트-자콥 질환(Classic Creutzfeldt-Jakob Disease), 클로노르키아시스(Clonorchiasis), 클로노르키스 감염(Clonorchis Infection) (클로노르키아시스(Clonorchiasis)), 클로스트리디움 보툴리눔(Clostridium botulinum), 클로스트리디움 디피실 감염(Clostridium difficile Infection), 클로스트리디움 퍼프린겐스 감염(Clostridium perfringens infection), 클로스트리디움 테타니 감염(Clostridium

tetani Infection), 응고 장애(Clotting Disorders), CMV (사이토메갈로바이러스 감염(Cytomegalovirus Infection)), 석탄 로자 진폐증(Coal Workers' Pneumoconioses), 코찌디오이도마이크시스(Coccidioidomycosis), 결장직장 (결장) 암, 일반 감기, 결막염, 쿨리 빈혈증(Cooleys Anemia), COPD (만성 폐색성 폐 질환), 코리네박테리움 디프테리아 감염(Corynebacterium diphtheriae Infection), 콕시엘라 부르네티 감염(Coxiella burnetii Infection), 크루즈펠트-자콥 질환(Creutzfeldt-Jakob Disease), CRKP (카바페넴 내성 클렙시엘라 뉴모니아(Carbapenem resistant Klebsiella pneumonia)), 크론 질환, 크립토코코스(Cryptococcosis), 크립토스포리디오시스(Cryptosporidiosis), 크립토스포리디움 감염(Cryptosporidium Infection) (크립토스포리디오시스(Cryptosporidiosis)), 사이클로스포라 감염(Cyclospora Infection) (사이클로스포리아시스(Cyclosporiasis)), 사이클로스포리아시스(Cyclosporiasis), 시스티세르코시스(Cysticercosis), 시스토이소스포라 감염(Cystoisospora Infection) (시스토이소스포라이아시스(Cystoisosporiasis)), 시스토이소스포라이아시스(Cystoisosporiasis), 시토메갈로바이러스 감염(Cytomegalovirus Infection) (CMV), 뎡기열(Dengue Fever) (DF), 뎡기-출혈열 (DHF), 더마토피테스(Dermatophytes), 피부병증, 당뇨병, 다이아몬드 블랙팬 빈혈증(DBA), 디엔타모에바 플라길리스 감염(Dientamoeba fragilis Infection), 디프테리아(Diphtheria) (코리네박테리움 디프테리아 감염(Corynebacterium diphtheriae Infection)), 디필로보트리아시스(Dipyllobothriasis), 디필로보트리움 감염(Dipyllobothrium Infection) (디필로보트리아시스(Dipyllobothriasis)), 디필리디움 감염(Dipylidium Infection), 개 벼룩 촌충(Dog Flea Tapeworm), 다운 증후군(Down Syndrome) (삼중염색체(Trisomy) 21), 드라쿤쿨리아시스(Dracunculiasis), 소형조충(Dwarf Tapeworm) (히메노레피스 감염(Hymenolepis Infection)), 이. 콜라이 감염(E. coli Infection) (에스케리치아 콜라이 감염(Escherichia coli Infection)), 귀 감염 (중이염(Otitis Media)), 동부 말 뇌염(Eastern Equine Encephalitis) (EEE), 에볼라 출혈 열, 에키노코코스(Echinococcosis), 에를리키오시스(Ehrlichiosis), 엘레판티아시스(Elephantiasis), 뇌염(모기 매개 및 진드기 매개), 엔타모에바 히스톨리티카 감염(Entamoeba histolytica infection), 엔테로비우스 베르미쿨라리스 감염(Enterobius vermicularis Infection), 엔테로바이러스 감염(Enterovirus Infection) (비=폴리오(Non-Polio)), 발진 티푸스(Epidemic Typhus), 뇌전증(Epilepsy), 엡슈타인-바르 바이러스 감염(Epstein-Barr Virus Infection) (EBV 감염), 에스케리치아 콜라이 감염(Escherichia coli Infection), 광범위 약물-내성 TB (XDR TB), 파스시올라 감염(Fasciola Infection) (파시올리아시스(Fascioliasis)), 파스시올로프시스 감염(Fasciolopsis Infection) (파스시올로프시아시스(Fasciolopsiasis)), 피브로마알기아(Fibromyalgia), 피프쓰 질환(Fifth Disease) (파르보바이러스 B 19 감염(Parvovirus B19 Infection)), 플라보링스 관련 폐 질환(Flavorings-Related Lung Disease), 폴리쿨리티스(Folliculitis), 식품-관련 질환, 클로스트리디움 퍼프린젠스(Clostridium perfringens infection), 취약 X 증후군(Fragile X Syndrome), 프란시스셀라 툴라렌시스 감염(Francisella tularensis Infection), 생식기 캔디디아시스(Genital Candidiasis) (별보바기날 캔디디아시스(Vulvovaginal Candidiasis) (VVC)), 생식기 헤르페스(Genital Herpes) (헤르페스 심플렉스 바이러스 감염(Herpes Simplex Virus Infection)), 생식기 무사마귀, 독열 홍역(루벨라 바이러스), 기아르디아 감염(Giardia Infection) (기아르디아시스(Giardiasis)), 글란더(Glanders) (부르콜테리아 말레이(Burkholderia mallei)), 그나토스토마 감염(Gnathostoma Infection), 그나토스토미아시스(Gnathostomiasis) (그나토스토마 감염(Gnathostoma Infection)), 고노레아(Gonorrhea) (나이세리아 고노로에아 감염(Neisseria gonorrhoeae Infection)), 통풍, 육아종 아메바성 뇌염(Granulomatous amebic encephalitis) (GAE), 그룹 A 스트렙 감염(Group A Strep Infection) (GAS) (그룹 A 스트렙토코커스성 감염(Group A Streptococcal Infection)), 그룹 B 스트렙 감염(Strep Infection) (GBS) (그룹 B 스트렙토코커스성 감염(Streptococcal Infection)), 기니아 충 질환(Guinea Worm Disease) (드라쿤쿨리아시스(Dracunculiasis)), 부인과암(예를 들어, 자궁경부암, 난소암, 자궁암, 질 및 음경암 등), H1N1 Flu, 해모필러스 인플루엔자 감염(Haemophilus influenzae Infection) (Hib 감염), 수족구 질환(H뎡, Foot, 뎡 Mouth Disease)(HFMD), 한센 질환(Hansen's Disease), 한타바이러스 폐 증후군(Hantavirus Pulmonary Syndrome) (HPS), 머릿니(Head Lice)(페디쿨러스 후마누스 카피티스(Pediculus humanus capitis)), 심장 질환 (심혈관 건강(Cardiovascular Health)), 열 스트레스(Heat Stress), 해모크로마토시스(Hemochromatosis), 혈우병, 헨드라 바이러스 감염(Hendra Virus Infection), B형 헤르페스 바이러스(Herpes B virus), 헤르페스 심플렉스 바이러스 감염(Herpes Simplex Virus Infection), 헤테로피에스 감염(Heterophyes Infection) (헤테로피아시스(Heterophyiasis)), Hib 감염 (해모필러스 인플루엔자 감염(Haemophilus influenzae Infection)), 고혈압, 히스토플라스마 카프슐라툼 질환(Histoplasma capsulatum Disease), 히스토플라스모시스(Histoplasmosis) (히스토플라스마 카프슐라툼 질환(Histoplasma capsulatum Disease)), 핫 터브 래쉬(Hot Tub Rash) (슈도모나스 피부염 감염(Pseudomonas dermatitis Infection)), HPV 감염 (사람 파필로마바이러스 감염(Human Papillomavirus Infection)), 사람 에를리키오시스(Human Ehrlichiosis), 사람 면역결핍 바이러스, 사람 파필로마바이러스 감염

(HPV 감염), 히메노레피스 감염(Hymenolepis Infection), 고혈압, 열사병(Hyperthermia), 저체온증(Hypothermia), 농가진(Impetigo), 감염성 모노핵로시스(Infectious Mononucleosis), 염증성 장 질환(IBC), 인플루엔자, 조류 독감(Avian Influenza), H1N1 Flu, 유행성(Pandemic Flu), 계절성 (Seasonal Flu), 돼지 인플루엔자(Swine Influenza), 공격적 칸디다아시스(Invasive Candidiasis), 철 과부하(iron overload)(헤모크로마토시스(Hemochromatosis)), 이소스포라 감염(Isospora Infection) (이소스포리아시스(Isosporiasis)), 일본 뇌염, 황달, 케이. 뉴모니아(K. pneumoniae) (클렙시엘라 뉴모니아(Klebsiella pneumoniae)), 칼라-아자르(Kala-Azar), 가와사키 증후군(Kawasaki Syndrome) (KS), 케르니크테루스(Kernicterus), 클렙시엘라 뉴모니아(Klebsiella pneumoniae) (케이. 뉴모니아(K. pneumoniae)), 라 크로스 뇌염(La Crosse Encephalitis) (LAC), 라 크로스 뇌염 바이러스(La Crosse Encephalitis virus) (LACV), 라사 열(Lassa Fever), 라텍스 알레르기(Latex Allergies), 납 중독(Lead Poisoning), 레지오나이레 질환(Legionnaires' Disease) (레지오넬로시스(Legionellosis)), 레이슈마니아 감염(Leishmania Infection) (레이슈마니아시스(Leishmaniasis)), 나병(Leprosy), 렙토스피라 감염(Leptospira Infection) (렙토스피로시스(Leptospirosis)), 렙토스피로시스(Leptospirosis), 백혈병, 라이스(Lice), 리스테리아 감염(Listeria Infection) (리스트테리오시스(Listeriosis)), 리스트테리오시스(Listeriosis), 간 질환 및 간염(Liver Disease 및 Hepatitis), 로아 로아 감염(Loa loa Infection), 파상풍(Lockjaw), 로우 게리그 질환(Lou Gehrig's Disease), 폐암, 루프스(Lupus) (SLE) (전신 홍반성 루프스(Systemic lupus erythematosus)), 라임 질환(Lyme Disease) (보렐리아 부르그도페리 감염(Borrelia burgdorferi Infection)), 림프상충증(Lymphatic Filariasis), 림페데마(Lymphedema), 림프구 맥락수막염 (LCMV), 성병성림프욕아종 감염(Lymphogranuloma venereum Infection) (LGV), 말라리아, 마르부르크 출혈열(Marburg Hemorrhagic Fever), 홍역, 멜리오이도시스(Melioidosis) (부르콜데리아 슈도말레이 감염(Burkholderia pseudomallei Infection)), 수막염(Meningitis) (메닝고코커스성 질환(Meningococcal Disease)), 메닝고코커스성 질환(Meningococcal Disease), 메티실린 내성 스탕필로코커스 아우레우스(Methicillin Resistant Staphylococcus aureus) (MRSA), 미세영양물 영양실조(Micronutrient Malnutrition), 마이크로스포리디아 감염(Microsporidia Infection), 몰루스쿰 콘타지오섬(Molluscum Contagiosum), 몽키 B 바이러스(Monkey B virus), 몽키폭스(Monkeypox), 모르겔론(Morgellons), 모기 매개 질환, 무코르마이코시스(Mucormycosis), 다중약물-내성 TB (MDR TB), 뎀프(Mump), 마이코박테리움 아브세스스 감염(Mycobacterium abscessus Infection), 마이코박테리움 아비움(Mycobacterium avium) 합병증 (MAC), 마이코플라스마 뉴모니아 감염, 구더기증(Myiasis), 나에글레리아 감염(Naegleria Infection) (주요 아메바 수막내염(Primary Amebic Meningoencephalitis) (PAM)), 괴사성 근막염(Necrotizing Fasciitis), 방치된 열대병(Neglected Tropical Diseases) (NTD), 나이세리아 고노로에아 감염(Neisseria gonorrhoeae Infection), 신경낭미충증(Neurocysticercosis), 새로운 변이체 크루츠펠트-자콥 질환(New Variant Creutzfeldt-Jakob Disease), 신생아 황달 (케르니크테루스(Kernicterus)), 니파 바이러스 뇌염(Nipah Virus Encephalitis), 노카디오시스(Nocardiosis), 비-폴리오 엔테로바이러스 감염(Non-Polio Enterovirus Infection), 비병원성 (무해) 장 원생동물, 노로바이러스 감염(Norovirus Infection), 노르윙크 유사 바이러스(Norwalk-like Viruses) (NLV), 신규 H1N1 Flu, 온코세르시아시스(Onchocerciasis), 오피스토르키스 감염(Opisthorchis Infection), 경구암(Oral Cancer), 오르프 바이러스(Orf Virus), 구강인두 칸디다아시스(Oropharyngeal Candidiasis) (OPC), 골관절염(Osteoarthritis) (OA), 골다공증, 중이염(Otitis Media), 난소암, 유행성 Flu, 파라고니미아시스(Paragonimiasis), 파라고니무스 감염(Paragonimus Infection) (파라고니미아시스(Paragonimiasis)), 기생충 질환, 파르보바이러스 B19 감염, 페디쿨러스 후마누스 카피티스(Pediculus humanus capitis), 페디쿨러스 후마누스 코르포리스(Pediculus humanus corporis), 골반 염증 질환(Pelvic Inflammatory Disease) (PID), 말초 동맥 질환(PAD), 백일해(Pertussis), 프티리아시스(Phthiriasis), 핑크 아이(Pink Eye) (결막염(Conjunctivitis)), 요충 감염(Pinworm Infection) (엔테로비우스 베르미쿨라리스 감염(Enterobius vermicularis Infection)), 플러그(Plague) (예르시니아 페스티스 감염(Yersinia pestis Infection)), 뉴모시스티스 지로베시 뉴모니아(Pneumocystis jirovecii Pneumonia), 뉴모니아(Pneumonia), 폴리오 감염(Polio Infection) (폴리오미엘리티스 감염(Poliomyelitis Infection)), 폰티악 열(Pontiac Fever), 프리온 질환(Prion Diseases) (전염성 해면뇌병증(spongiform encephalopathie) (TSE)), 전립선암, 슈도모나스 피부염 감염, 프시타코시스(Psittacosis), 사면발니(Pubic Lice) (프티리아시스(Phthiriasis)), 페 고혈압, Q 열 (콕시엘라 부르네티 감염(Coxiella burnetii Infection)), 광견병(Rabies), 래쿤 회충 감염(Raccoon Roundworm Infection) (바일리사스카리스 감염(Baylisascaris Infection)), 래트-물림 열 (RBF) (스트렙토바이러스 모닐리포르미스 감염(Streptobacillus moniliformis Infection)), 물놀이병(Recreational Water Illness) (RWI), 재귀열(Relapsing Fever), 호흡기 신시티알 바이러스 감염 (Respiratory Syncytial Virus Infection) (RSV), 류마티스 관절염(RA), 리케치아 리케치 감염(Rickettsia rickettsii Infection), 리프트 발리 열(Rift Valley

Fever) (RVF), 백선 (피부사상균(Dermatophytes)), 동물 내 백선, 사상충증(River Blindness) (온코세르시아시스(Onchocerciasis)), 록키산 반점 열(Rocky Mountain Spotted Fever) (RMSF) (리케치아 리케치 감염(Rickettsia rickettsii Infection)), 로타바이러스 감염(Rotavirus Infection), RVF (리프트 발리 열(Rift Valley Fever)), RWI (물놀이병), 살모넬라 감염(살모넬로시스(Salmonellosis)), 스카비에스(Scabies), 스카렛 열(Scarlet Fever), 주혈흡충증(Schistosomiasis) (슈스토소마 감염(Schistosoma Infection)), 계절 Flu, 중증 급성 호흡기 증후군, 성 전염 질환(STD) (예를 들어, 세균성 질염 (BV), 클라미디아(Chlamydia), 생식기 헤르페스(Genital Herpes), 고노레아(Gonorrhea), 사람 파필로마바이러스 감염(Human Papillomavirus Infection), 골반 염증 질환, 매독, 트리코모니아시스(Trichomoniasis), HIV/AIDS, 등), 쉬겔라 감염(Shigella Infection) (쉬겔로시스(Shigellosis)), 윈글스(Shingles) (바리셀라 조스터 바이러스(Varicella Zoster Virus) (VZV)), 겸상 세포 질환(Sickle Cell Disease), 단일 유전자 장애(Single Gene Disorders), 시누스 감염(Sinus Infection) (시누시투스Sinusitis)), 피부암, 수면병(아프리카 트리파노소미아시스(Trypanosomiasis)), 천연두(Smallpox) (바리올라 메이저 및 바리올라 마이너(Variola Major 및 Variola Minor)), 전염성 농창(Sore Mouth Infection) (오르프 바이러스(Orf Virus)), 남부 진드기-관련 발진 병(Southern Tick-Associated Rash Illness) (STARI), 스피나 비피다(Spina Bifida) (마이엘로메닝고셀레(Myelomeningocele)), 스포로트리코시스(Sporotrichosis), 반점 열 그룹 리케차(Spotted Fever Group Rickettsia) (SFGR), 세인트 루이스 뇌염(St. Louis Encephalitis), 스탕필로코커스 아우레우스 감염(Staphylococcus aureus Infection), 스트렙토박실러스 모닐리포르미스 감염(Streptobacillus moniliformis Infection), 스트렙토코커스성 질환(Streptococcal Diseases), 스트렙토코커스 뉴모니아 감염(Streptococcus pneumoniae Infection), 뇌졸중, 스트론길로이데스 감염(Strongyloides Infection) (스트론길로이디아시스(Strongyloidiasis)), 급성 어린이 사망 증후군(Sudden Infant Death Syndrome) (SIDS), 유충형주혈흡충(Swimmer's Itch) (세르카리알 피부염(Cercarial Dermatitis)), 돼지 인플루엔자, 매독(Syphilis) (트레포네마 팔리둠 감염(Treponema pallidum Infection)), 전신 홍반성 루프스(Systemic lupus erythematosus), 촌충 감염(Tapeworm Infection) (타에니아 감염(Taenia Infection)), 고환암(Testicular Cancer), 파상풍 질환(Tetanus Disease) (클로스트리디움 테타니 감염(Clostridium tetani Infection)), 아구창(Thrush) (구강인두 칸디디아시스(Oropharyngeal Candidiasis) (OPC)), 진드기 매개 재귀 열, 진드기 매개 질환(예를 들어, 아나플라스모시스(Anaplasmosis), 바베시오시스(Babesiosis), 에를리키오시스(Ehrlichiosis), 라임 질환(Lyme Disease), 투렛 증후군(Tourette Syndrome) (TS), 독성 쇼크 증후군(Toxic Shock Syndrome) (TSS), 독소카리아시스(Toxocariasis) (독소카라 감염(Toxocara Infection)), 독소플라스모시스(Toxoplasmosis) (독소플라스마 감염(Toxoplasma Infection)), 트라코마 감염(Trachoma Infection), 전염성 해면 뇌병증(Transmissible spongiform encephalopathies) (TSE), 외상 뇌 손상(Traumatic Brain Injury) (TBI), 선모충증 (트리키노시스(Trichinosis)), 트리코모니아시스(Trichomoniasis) (트리코모나스 감염(Trichomonas Infection)), 결핵 (TB) (마이코박테리움 튜버쿨로시스 감염(Mycobacterium tuberculosis Infection)), 야토병(Tularemia) (프란시셀라 툴라렌시스 감염(Francisella tularensis Infection)), 장티푸스(Typhoid Fever) (살모넬라 티피 감염(Salmonella typhi Infection)), 자궁암, 질 및 음경 암(Vaginal 및 Vulvar Cancers), 반코마이신-중간체/내성 스탕필로코커스 아우레우스 감염(Resistant Staphylococcus aureus Infections) (VISA/VRSA), 반코마이신-내성 엔테로코키 감염(VRE), 변이체 크루즈펠트-자콥 질환 (vCJD), 바리셀라-조스터 바이러스 감염(Varicella-Zoster Virus Infection), 바리올라 메이저 및 바리올라 마이너(Variola Major 및 Variola Minor), 비브리오 콜레라 감염(Vibrio cholerae Infection), 비브리오 파라헤모리틱스 감염(Vibrio parahaemolyticus Infection), 비브리오 불니피쿠스 감염(Vibrio vulnificus Infection), 바이러스 위장염(Viral Gastroenteritis), 바이러스 출혈열 (VHF), 바이러스 간염, 바이러스 수막염(무균성 수막염), 본 빌레브란트 질환, 음경질 칸디디아시스(Vulvovaginal Candidiasis) (VVC), 웨스트 나일 바이러스 감염(West Nile Virus Infection), 서부 말 뇌염 감염, 편충 감염(Whipworm Infection) (트리쿠리아시스(Trichuriasis)), 휘트모어 질환(Whitmore's Disease), 백일해(Whooping Cough), 제노트로픽 쥐과 백혈병 바이러스-관련 바이러스 감염, 황열, 예르시니아 페스티스 감염(Yersinia pestis Infection), 예르시니오시스(Yersiniosis) (예르시니아 엔테로콜리티카 감염(Yersinia enterocolitica Infection)), 주노틱 후크웜(Zoonotic Hookworm), 자이고 마이코시스(Zygomycosis) 등.

[0094]

일부 경우에, 본원의 개시내용의 하나 이상의 단백질을 절단가능한 폴리펩타이드를 사용하는 치료 방법은 암을 치료하는데 유용할 수 있다. 이의 치료가 본원의 개시내용의 하나 이상의 단백질을 절단가능한 폴리펩타이드의 용도를 포함할 수 있는 암은 다양할 수 있고 예를 들어, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 부신피질 암종, AIDS-관련 암 (예를 들어, 카포시 육종, 림프종 등)을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다: 항문 암, 맹장 암, 성상 세포종, 비전형적 기형/형문양 종양, 기저 세포 암종, 담관암 (간외), 방광암,

골암 (예를 들어, 어원 육종, 골육종 및 악성 섬유 조직구종 등), 뇌 줄기 신경교종, 뇌 종양 (예를 들어, 성상 세포종, 중추 신경계 배아 종양, 중추 신경계 생식 세포 종양, 두개인두종, 뇌실막세포종 등), 유방암 (예를 들어, 여성 유방암, 남성 유방암, 어린이 유방암 등), 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양 (예를 들어, 어린이, 위장 등), 비공지된 주요 암종, 심장 (심장) 종양(Cardiac (Heart) Tumors), 중추 신경계 (예를 들어, 비전형적 기형/형문양 종양, 배아 종양, 생식 세포 종양, 림프종 등), 자궁경부암, 어린이암, 척색종, 만성 림프구 백혈병(CLL), 만성 골수 백혈병(CML), 만성 골수증식성 신생물, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 관암 (예를 들어, 담관암, 간외 등), 동일계 관암종(DCIS), 배아 종양, 자궁내막암, 뇌실막세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 어원 육종, 두개내외 생식 세포 종양, 성선의 생식 세포 종양, 간외 담관암, 눈 암 (예를 들어, 안내 흑색종, 망막모세포종 등), 골의 섬유성 조직구종 (예를 들어, 악성 종양, 골육종 등), 담낭암, 위(위장) 암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 위장관 기질 종양(GIST), 생식 세포 종양 (예를 들어, 두개내외, 담낭외, 난소, 고환 등), 임신용모질환(Gestational Trophoblastic Disease), 신경교종, 모발 세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간세포 (간) 암, 조직구종(예를 들어, 랑게르한스 세포 등), 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 섬 세포 종양 (예를 들어, 췌장 신경내분비 종양 등), 카포시 육종, 신장암 (예를 들어, 신장 세포, 빌름스 종양, 어린이 신장 종양 등), 랑게르한스 세포 조직구종, 후두암, 백혈병 (예를 들어, 급성 림프모구성(ALL), 급성 골수(AML), 만성 림프구(CLL), 만성 골수성(CML), 모발 세포 등), 입술 및 구강암, 간암(주요), 동일계 소엽 암종(LCIS), 폐암 (예를 들어, 비-소 세포, 소세포 등), 림프종 (예를 들어, AIDS-관련, 버킷, 피부 T-세포, 호지킨, 비-호지킨, 주요 중추 신경계(CNS) 등), 마크로글로불린혈증(예를 들어, 발텐스트롬 등), 남성 유방암, 골의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 주요 잠재성을 갖는 전이성 편평상피 목암, NUT 유전자를 포함하는 중앙 관 암종, 입암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종/혈장 세포 신생물, 균상식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 골수성 백혈병 (예를 들어, 만성(CML), 등), 골수성 백혈병(예를 들어, 급성(AML) 등), 골수증식성 신생물(예를 들어, 만성 등), 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 비-소세포 폐암, 경구암, 구강암(예를 들어, 입술 등), 구인두암, 골육종 및 골의 악성 섬유성 조직구종, 난소암 (예를 들어, 상피, 생식 세포 종양, 낮은 악성 잠재적 종양 등), 췌장암, 췌장 신경내분비 종양 (섬 세포 종양), 유두종증, 부신결정종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬친화성세포종, 뇌하수체 종양, 흉막과 폐의 모세포종, 주요 중추신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 신장 세포(콩팥) 암, 신우노관, 이행 세포 암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 육종 (예를 들어, 어원, 카포시, 골육종, 횡문근육종, 연질 조직, 자궁 등), 세자리 증후군, 피부암 (예를 들어, 어린이, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비흑색종 등), 소세포 폐암, 소장암, 연질 조직 육종, 편평상피 세포 암종, 편평상피 목암 (예를 들어, 주요 잠재력을 갖는, 전이성 등), 위(위장) 암, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우노관의 이행 세포 암, 신우 노관암, 요도암 (예를 들어, 자궁내막 등), 자궁 육종, 질암, 음경암, 발텐스트롬 매크로글로불린혈증, 빌름스 종양 등.

[0095] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 방법은 신생물을 갖는 대상체에 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드를 발현하는 세포 또는 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 대상체에 투여함에 의해 신생물을 치료함을 포함한다. 일부 경우에, 상기 방법은 추가로 키메라 폴리펩타이드의 세포내 도메인에 의해 조절되는 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된 핵산을 대상체에게 투여함을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 “신생물”은 일반적으로 조직의 비정상적 성장 또는 비정상적으로 증식하는 세포 또는 세포 집단을 언급하고, 이는 고형 종양, 혈액암 등을 포함하지만 이에 제한되지 않고, 예를 들어, 본원에 열거된 암을 포함하는 예를 들어 임의의 암을 포함한다. 신생물은 양성 또는 악성일 수 있다.

[0096] 일부 경우에, 본원의 방법은 이종성 종양의 치료에 적용될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 “이종성 종양”은 일반적으로 적어도 하나의 항원을 차등적으로 발현하는 적어도 2개의 상이한 유형의 종양 세포를 갖는 종양을 언급한다. 예를 들어, 이종성 종양은 제1 항원을 발현하는 종양 세포의 하나의 유형 및 항원을 발현하지 않는 종양 세포의 제2 유형을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 이종성 종양은 제1 항원을 고도로 발현하는 종양 세포의 하나의 유형 및 항원의 낮은 발현을 갖는 종양 세포의 제2 유형을 포함할 수 있다. “낮은 발현”이란 항원이 치료 불가능한 항원을 직접적으로 표적화하는 수준으로 발현되는 것을 의미한다. 본원에 기재된 바와 같은 이종성 종양을 표적화하는 방법은 일반적으로 예를 들어, 항원을 차등적으로 발현하는 2개의 세포 유형을 포함하는 종양의 적어도 2개의 상이한 세포 유형을 치료학적으로 표적화함을 포함한다. 따라서, 이종성 종양을 표적화하는 본원에 기재된 방법은 상기 방법에서 표적화된 세포 유형의 항원을 발현하지 않거나 이의 낮은 발현을 보여주는 종양의 세포 유형에 대해 치료학적 효과를 가능하게 할 수 있다.

[0097] 이종성 종양을 치료하는 방법에 유용한 차등적으로 발현된 항원은 필수적으로 본원에 기재된 바와 같은 특이적 결합 구성원으로 표적화될 수 있는 임의의 항원을 포함할 수 있고, 이는 예를 들어, 암 세포 항원(예를 들어,

표면 발현된 암 항원, 세포내 암 항원 등), 조직 특이적 항원, 세포 유형 특이적 항원 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 항원은 세포에 대해 내인성으로 발현된다. 일부 경우에, 항원은 이로부터 발현되는 세포에 이종성일 수 있고, 예를 들어, 발현된 이종성 단백질이 항원으로서 작용하는 경우를 포함한다.

[0098] 일부 경우에, 이종성 종양을 치료하는 방법은 상기 종양을, 프라이밍 항원에 대해 특이적인 단백질용해 절단가 능한 키메라 폴리펩타이드를 발현하도록 가공된 면역 세포와 접촉시킴을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 “프라이머 항원”은 일반적으로 이종성 종양에 인접해 있는 키메라 폴리펩타이드를 활성화시키기에 충분한 항원을 언급한다. 일부 경우에, 프라이밍 항원은 예를 들어, 이종성 종양의 일부 세포 상에 존재하지만 이종성 종양의 모든 세포에 존재하지 않는, 이종성 종양의 세포의 서브세트에 존재하는 항원일 수 있다. 일부 경우에, 프라이밍 항원에 의한 키메라 폴리펩타이드의 활성화 시, 키메라 폴리펩타이드의 유리된 세포내 도메인은 제2 항원-특이적 폴리펩타이드의 발현을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 제2 항원-특이적 폴리펩타이드의 항원은 본원에서 “치료학적 항원” 또는 “사멸 항원”으로서 언급될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 “치료학적 항원”은 일반적으로 치료학적 작제물이 지시되는 항원, 예를 들어, 항체, CAR, TCR, 키메라 이중특이적 결합 구성원 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 치료학적 작제물에 의해 직접적으로 표적화된 항원을 언급할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 “사멸 항원”은 일반적으로 사멸을 위해 세포를 표적화하도록 디자인된 작제물이 지시되는 항원, 예를 들어, 항체, CAR, TCR, 키메라 이중특이적 결합 구성원 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 면역 세포에 의한 사멸 항원을 발현하는 세포의 사멸을 유도하는 작제물에 의해 표적화된 항원을 언급할 수 있다. 일부 경우에, 제2 항원-특이적 폴리펩타이드는 이종성 종양의 모든 또는 거의 모든 또는 대부분의 세포에 존재하는 치료학적 항원으로 지시될 수 있다.

[0099] 일부 경우에, 본원에 기재된 방법은 대상체에서 선천성 면역 반응을 유도함을 포함한다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 발현되는 경우 대상체에서 선천성 면역 반응을 유도하는 폴리펩타이드의 발현을 유도할 수 있다. 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 특이적 항원의 결합에 반응하여 키메라 폴리펩타이드를 활성화시키도록 가공될 수 있기 때문에, 일부 경우에, 선천성 면역 반응은 특정 항원의 존재에 응답하여 유도될 수 있다. 키메라 폴리펩타이드는 예를 들어, 암 항원, 세포 유형 특이적 항원, 조직 특이적 항원, 감염성 질환 항원 (예를 들어, 세균 항원, 바이러스 항원, 진균류 항원, 병원성 항원 등) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 간편하고 적당한 항원에 의해 활성화되도록 가공될 수 있다. 일부 경우에, 선천성 면역 반응은 예를 들어, 항원, 예를 들어, 종양에 국소적으로 존재하는 항원, 종양 미세환경에 국소적으로 존재하는 항원, 감염된 영역 또는 조직에 국소적으로 존재하는 항원 등의 국소적 존재를 기준으로 국소적으로 활성화될 수 있다.

[0100] 일부 경우에, 본원에 기재된 방법은 대상체에서 하나 이상의 면역 억제 인자의 발현을 조절함을 포함한다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 발현되는 경우 대상체에서 면역 억제를 유도하는 폴리펩타이드의 발현을 유도할 수 있다. 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 특이적 항원의 결합에 반응하여 키메라 폴리펩타이드를 활성화시키도록 가공될 수 있기 때문에, 일부 경우에, 면역억제 반응은 특정 항원의 존재에 응답하여 유도될 수 있다. 키메라 폴리펩타이드는 예를 들어, 자가항원(예를 들어, 자가면역 반응을 유도하는 자가-항원), 세포 유형 특이적 항원, 조직 특이적 항원 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 간편하고 적당한 항원에 의해 활성화되도록 가공될 수 있다. 일부 경우에, 면역억제는 항원, 예를 들어, 조직에 국소적으로 존재하는 항원, 기관에 국소적으로 존재하는 항원 등의 국소적 존재를 기준으로 국소적으로 활성화될 수 있다. 일부 경우에, 면역억제는 예를 들어 본원 개시내용의 키메라 폴리펩타이드를 활성화시키기 위해 범용적으로 존재하는 항원을 사용함으로써 범용적으로 수행될 수 있다. 일부 경우에, 본원에 기재된 방법에 따라 면역억제를 필요로 하는 대상체는 자가면역 질환을 갖는 대상체일 수 있다.

[0101] 용이하게 이해되는 바와 같이, 본원에 기재된 것을 치료하는 방법은 일부 경우에 하나 이상의 통상적 치료와 조합될 수 있다. 예를 들어, 암학의 경우에, 본원에 기재된 방법은 일부 경우에 통상적인 암 치료요법과 조합될 수 있고, 이는 일부 경우에 예를 들어, 통상적인 화학치료요법, 통상적인 방사선 치료요법, 통상적인 면역치료요법, 수술 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 본원에 기재된 방법은 통상적인 치료요법 전 또는 후에 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 방법은 예를 들어, 대상체가 통상적인 치료요법으로부터의 개선을 나타낸 후 보조 치료요법으로서 사용될 수 있거나, 대상체가 통상적인 치료요법에 응답하지 않는 경우 사용될 수 있다. 일부 경우에, 본원에 기재된 방법은 예를 들어, 추가의 치료요법, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 통상의 치료요법을 위한 대상을 준비하기 위해 추가의 치료요법 전에 사용될 수 있다.

[0102] 통상적인 암 치료요법은 또한 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는 암을 위한 표적화된 치료요법을 포함한다: 예를 들어, HER2 (ERBB2/neu)를 표적화하는 아도-트라스투주맵 엠탄신 (Kadcyla) (유방암에 사용하기 위해 승인

된); EGFR (HER1/ERBB1), HER2 (ERBB2/neu)를 표적화하는 아파티닙 (Gilotrif) (비-소세포 폐암에 사용하기 위해 승인된); 표적화하는 알데슬레우킨 (Proleukin) (신장 세포 암종, 흑색종에 사용하기 위해 승인된); ALK를 표적화하는 알레크티닙 (Alecensa) (비-소세포 폐암에 사용하기 위해 승인된); CD52를 표적화하는 알렘투주맙 (Campath) (B-세포 만성 림프성 백혈병에 사용하기 위해 승인된); PD-L1을 표적화하는 아테졸리주맙 (Tecentriq) (요로상피 세포암종, 비-소세포 폐암에 사용하기 위해 승인된); PD-L1을 표적화하는 아벨루맙 (Bavencio) (메르켈 세포 암종에 사용하기 위해 승인된); KIT, PDGFR β , VEGFR1/2/3을 표적화하는 악시티닙 (Inlyta) (신장 세포 암종에 사용하기 위해 승인된); BAFF를 표적화하는 벨리무맙 (Benlysta) (홍반성 루푸스에 사용하기 위해 승인된); HDAC를 표적화하는 벨리노스타트 (Beleodaq) (말초 T-세포 림프종에 사용하기 위해 승인된); VEGF 리간드를 표적화하는 베바시주맙 (Avastin) (자궁경부암, 결장직장암, 난관암, 신경모세포종, 비-소세포 폐암, 난소암, 복막암, 신장 세포 암종에 사용하기 위해 승인된); CD19/CD3을 표적화하는 블리나투모맙 (Blinxto) (급성 림프아구성 백혈병 (전구체 B-세포)에 사용하기 위해 승인된); 프로테아좀을 표적화하는 보르테조미 (Velcade) (다발성 골수종, 맨틀 세포 림프종에 사용하기 위해 승인된); ABL을 표적화하는 보수티닙 (Bosulif) (만성 골수 백혈병에 사용하기 위해 승인된); CD30을 표적화하는 브렌투시맙 베도틴 (Adcetris) (호지킨 림프종, 역형성 대세포 림프종에 사용하기 위해 승인된); ALK를 표적화하는 브리가티닙 (Alunbrig) (비-소세포 폐암 (ALK+)에 사용하기 위해 승인된); FLT3, KIT, MET, RET, VEGFR2를 표적화하는 카보잔티닙 (Cabometyx, Cometriq) (갑상선 수질암, 신장 세포 암종에 사용하기 위해 승인된); 프로테아좀을 표적화하는 카르필조미 (Kyprolis) (다발성 골수종에 사용하기 위해 승인된); ALK를 표적화하는 세리티닙 (Zykadia) (비-소세포 폐암에 사용하기 위해 승인된); EGFR (HER1/ERBB1)을 표적화하는 세톡시맙 (Erbix) (결장직장암, 두경부의 편평상피 세포 암에 사용하기 위해 승인된); MEK를 표적화하는 코비메티닙 (Cotellic) (흑색종에 사용하기 위해 승인된); ALK, MET, ROS1을 표적화하는 크리조티닙 (Xalkori) (비-소세포 폐암에 사용하기 위해 승인된); BRAF를 표적화하는 다브라페닙 (Tafinlar) (흑색종, 비-소세포 폐암에 사용하기 위해 승인된); CD38을 표적화하는 다라투맙 (Darzalex) (다발성 골수종에 사용하기 위해 승인된); ABL을 표적화하는 다사티닙 (Sprycel) (만성 골수 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병에 사용하기 위해 승인된); RANKL을 표적화하는 데노수맙 (Xgeva) (골의 거대 세포 종양에 사용하기 위해 승인된); B4GALNT1 (GD2)을 표적화하는 디누톡시맙 (Unituxin) (소아 신경모세포종에 사용하기 위해 승인된); PD-L1을 표적화하는 두르발루맙 (Imfinzi) (요로상피 암종에 사용하기 위해 승인된); SLAMF7을 표적화하는 엘로투주맙 (Empliciti) (CS1/CD319/CRACC) (다발성 골수종에 사용하기 위해 승인된); IDH2를 표적화하는 에나시데닙 (Idhifa) (급성 골수성 백혈병에 사용하기 위해 승인된); EGFR (HER1/ERBB1)을 표적화하는 예를로티닙 (Tarceva) (비-소세포 폐암, 췌장암에 사용하기 위해 승인된); mTOR을 표적화하는 에베롤리무스 (Afinitor) (췌장, 위장관 또는 폐 기원 신경내분비 종양, 신장 세포 암종, 절제 불가능한 뇌실막하 거대 세포 성상세포종, 유방암에 사용하기 위해 승인된); EGFR (HER1/ERBB1)을 표적화하는 게피티닙 (Iressa) (비-소세포 폐암에 사용하기 위해 승인된); CD20을 표적화하는 이브리투모맙 티옥세탄 (Zevalin) (비-호지킨 림프종에 사용하기 위해 승인된); BTK를 표적화하는 이브루티닙 (Imbruvica) (맨틀 세포 림프종, 만성 림프구 백혈병, 발덴스트롬 마크로볼린혈증 에 사용하기 위해 승인된); PI3K δ 를 표적화하는 이델라리시브 (Zydelig) (만성 림프구 백혈병, 소포성 B-세포 비-호지킨 림프종, 소 림프구 림프종에 사용하기 위해 승인된); KIT, PDGFR, ABL을 표적화하는 이마티닙 (Gleevec) (GI 기질 종양 (KIT+), 용기성 피부섬유육종, 다중 혈액 종양에 사용하기 위해 승인된); CTLA-4를 표적화하는 이필리무맙 (Yervoy) (흑색종에 사용하기 위해 승인된); 프로테아좀을 표적화하는 익사조미 (Ninlaro) (다발성 골수종에 사용하기 위해 승인된); HER2 (ERBB2/neu), EGFR (HER1/ERBB1)을 표적화하는 라파티닙 (Tykerb) (유방암 (HER2+)에 사용하기 위해 승인된); VEGFR2를 표적화하는 렌바티닙 (Lenvima) (신장 세포 암종, 갑상선암에 사용하기 위해 승인된); FLT3을 표적화하는 미도스타우린 (Rydapt) (급성 골수성 백혈병 (FLT3+)에 사용하기 위해 승인된); EGFR (HER1/ERBB1)을 표적화하는 넥시투무맙 (Portrazza) (편평상피 비-소세포 폐암에 사용하기 위해 승인된); HER2 (ERBB2/neu)를 표적화하는 네라티닙 (Nerlynx) (유방암에 사용하기 위해 승인된); ABL을 표적화하는 닐로티닙 (Tasigna) (만성 골수 백혈병에 사용하기 위해 승인된); PARP를 표적화하는 니라파립 (Zejula) (난소암, 난관암, 복막암에 사용하기 위해 승인된); PD-1을 표적화하는 니볼루맙 (Opdivo) (결장직장암, 두경부 편평상피 세포 암종, 호지킨 림프종, 흑색종 비-소세포 폐암, 신장 세포 암종, 요로상피 암종에 사용하기 위해 승인된); CD20을 표적화하는 오비누투주맙 (Gazyva) (만성 림프구 백혈병, 소포성 림프종에 사용하기 위해 승인된); CD20을 표적화하는 오파투무맙 (Arzerra, HuMax-CD20) (만성 림프구 백혈병에 사용하기 위해 승인된); PARP를 표적화하는 올라파립 (Lynparza) (난소암에 사용하기 위해 승인된); PDGFR α 를 표적화하는 올라라투맙 (Lartruvo) (연조직 육종에 사용하기 위해 승인된); EGFR을 표적화하는 오시메르티닙 (Tagrisso) (비-소세포 폐암에 사용하기 위해 승인된); CDK4, CDK6을 표적화하는 팔보시클립 (Ibrance) (유방암에 사용하기 위해 승인된); EGFR (HER1/ERBB1)을 표적화하는 파니투무맙 (Vectibix) (결장직장암에 사용하기 위해 승인된); HDAC를 표적화하는 파노비노스타트 (Farydak) (다발성 골수

중에 사용하기 위해 승인된); VEGFR, PDGFR, KIT를 표적화하는 파조파닙 (Votrient) (신장 세포 암종에 사용하기 위해 승인된); PD-1을 표적화하는 펌브롤리주맙 (Keytruda) (고전적인 호지킨 림프종, 흑색종, 비-소세포 폐암 (PD-L1+), 두경부 편평상피 세포 암종, 고형 종양 (MSI-H)에 사용하기 위해 승인된); HER2 (ERBB2/neu)를 표적화하는 페르투주맙 (Perjeta) (유방암 (HER2+)에 사용하기 위해 승인된); ABL, FGFR1-3, FLT3, VEGFR2를 표적화하는 포나티닙 (Iclusig) (만성 골수 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병에 사용하기 위해 승인된); VEGFR2를 표적화하는 라무시루맙 (Cyramza) (결장직장암, 위암 또는 위식도 역류 (GEJ) 선암종, 비-소세포 폐암에 사용하기 위해 승인된); KIT, PDGFR β , RAF, RET, VEGFR1/2/3을 표적화하는 레고라페닙 (Stivarga) (결장직장암, 위장관 기질 종양, 간세포 암종에 사용하기 위해 승인된); CDK4, CDK6을 표적화하는 리보시클립 (Kisqali) (유방암 (HR+, HER2-)에 사용하기 위해 승인된); CD20을 표적화하는 리툽시맙 (Rituxan, Mabthera) (비-호지킨 림프종, 만성 림프구 백혈병, 류마티스 관절염, 다발혈관염 이있는 육아종증에 사용하기 위해 승인된); CD20을 표적화하는 리툽시맙/히알루로니다제 인간 (만성 림프구 백혈병, 확산성 대형 B-세포 림프종, 소포성 림프종에 사용하기 위해 승인된); HDAC를 표적화하는 리미덱신 (Istodax) (피부 T-세포 림프종, 말초 T-세포 림프종에 사용하기 위해 승인된); PARP를 표적화하는 루카파립 (Rubraca) (난소암에 사용하기 위해 승인된); JAK1/2를 표적화하는 룩솔리타닙 (Jakafi) (골수섬유증에 사용하기 위해 승인된); IL-6을 표적화하는 실툽시맙 (Sylvant) (다중 심 캐슬만씨병에 사용하기 위해 승인된); 표적화하는 시푸류셀-T (Provenge) (전립선암에 사용하기 위해 승인된); 평활화를 표적화하는 소니데집 (Odomzo) (기저 세포암에 사용하기 위해 승인된); VEGFR, PDGFR, KIT, RAF를 표적화하는 소라페닙 (Nexavar) (간세포 암종, 신장 세포 암종, 갑상선 암종에 사용하기 위해 승인된); mTOR을 표적화하는 텀시롤리무스 (Torisel) (신장 세포 암종에 사용하기 위해 승인된); CD20을 표적화하는 토시투모맙 (Bexxar) (비-호지킨 림프종에 사용하기 위해 승인된); MEK를 표적화하는 트라메티닙 (Mekinist) (흑색종, 비-소세포 폐암에 사용하기 위해 승인된); HER2 (ERBB2/neu)를 표적화하는 트라스투주맙 (Herceptin) (유방암 (HER2+), 위암 (HER2+)에 사용하기 위해 승인된); EGFR (HER1/ERBB1), RET, VEGFR2를 표적화하는 반데타닙 (Caprelsa) (갑상선 수질암에 사용하기 위해 승인된); BRAF를 표적화하는 베무라페닙 (Zelboraf) (흑색종에 사용하기 위해 승인된); BCL2를 표적화하는 베네토클락 (Venclexta) (만성 림프구 백혈병에 사용하기 위해 승인된); 평활화된 PTCH를 표적화한 비스모데집 (Erivedge) (기저 세포암에 사용하기 위해 승인된); HDAC를 표적화하는 보리노스타트 (Zolinza) (피부 T-세포 림프종에 사용하기 위해 승인된); PIGF, VEGFA/B를 표적화하는 지브-아플리베르셉트 (Zaltrap) (결장직장암에 사용하기 위해 승인된); 등.

[0103] 일부 경우에, 예를 들어, 본원에 기재된 방법이 대상체를 치료하기 위해 사용되는 유일한 방법인 경우를 포함하는 본원의 개시내용의 방법은, 임의의 추가의 통상적인 치료요법 없이 사용될 수 있다. 예를 들어, 암학의 경우에, 본원에 기재된 방법은 일부 경우에 암에 대해 대상체를 치료하기 위해 사용되는 유일한 방법일 수 있다.

[0104] 키메라 폴리펩타이드

[0105] 본원의 개시내용은 단백질을 절단가능한 키메라 폴리펩타이드를 제공한다. 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 일반적으로 다음을 포함할 수 있다: a) 특이적 결합 구성원을 포함하는 세포외 도메인; b) 하나 이상의 단백질을 절단 부위를 포함하는 단백질 절단가능한 노치 수용체 폴리펩타이드; 및 c) 세포내 도메인. 이의 결합 파트너에 의한 특이적 결합 구성원의 결합은 일반적으로 하나 이상의 단백질을 절단 부위에서 단백질을 절단가능한 노치 수용체의 절단을 유도하여, 세포내 도메인을 방출한다. 세포내 도메인의 방출은 세포의 활성을 조절할 수 있거나 일반적으로 세포내 함유되거나, 세포 표면 상에 발현되거나 분비되는 페이로드의 생성을 유발할 수 있다. 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 일반적으로 노치 수용체 폴리펩타이드에 이중성인 (즉, 노치 수용체로부터 유래되지 않은) 적어도 하나의 서열을 포함하고, 예를 들어, 이는 세포외 도메인이 노치 수용체 폴리펩타이드에 이중성인 경우, 상기 세포내 도메인이 노치 수용체 폴리펩타이드에 이중성인 경우, 세포외 도메인 및 세포내 도메인 둘 다가 노치 수용체 폴리펩타이드에 이중성인 경우 등을 포함한다.

[0106] 도메인, 예를 들어, 세포외 도메인, 노치 수용체 폴리펩타이드 조절 도메인, 세포내 도메인 등은 직접적으로, 즉, 어떠한 중재 아미노산 잔기없이 연결될 수 있거나 2개의 도메인을 연결하는 펩타이드 링커를 포함할 수 있다. 펩타이드 링커는 합성될 수 있거나 천연적으로 유래될 수 있고, 이는 예를 들어, 천연적으로 존재하는 폴리펩타이드의 단편을 포함한다.

[0107] 펩타이드 링커는 약 3개 아미노산(aa) 이하 내지 약 200개 aa 이상의 길이로 다양할 수 있고, 이는 예를 들어, 3개 aa 내지 10개 aa, 5개 aa 내지 15개 aa, 10개 aa 내지 25개 aa, 25개 aa 내지 50개 aa, 50개 aa 내지 75개 aa, 75개 aa 내지 100개 aa, 100개 aa 내지 125개 aa, 125개 aa 내지 150개 aa, 150개 aa 내지 175개 aa, 또는 175개 aa 내지 200개 aa를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 펩타이드 링커는 3개 aa 내지 30개 aa, 예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28,

29, 또는 30개 aa의 길이를 가질 수 있다. 펩타이드 링커는 5개 aa 내지 50개 aa, 예를 들어, 5개 aa 내지 40개 aa, 5개 aa 내지 35개 aa, 5개 aa 내지 30개 aa, 5개 aa 내지 25개 aa, 5개 aa 내지 20개 aa, 5개 aa 내지 15개 aa 또는 5개 aa 내지 10개 aa의 길이를 가질 수 있다.

[0108] 세포외 도메인

[0109] 본원의 개시내용의 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드는 일반적으로 특이적 결합 파트너에 특이적으로 결합하는 특이적 결합 구성원을 포함하는 세포외 도메인을 포함한다. 특이적 결합 구성원의 이의 특이적 결합 파트너의 결합은 노치 수용체 폴리펩타이드의 단백질용해 절단을 유발하여 키메라 폴리펩타이드를 발현하는 세포의 활성을 조절하는 세포내 도메인을 방출시킨다.

[0110] 세포외 도메인의 특이적 결합 구성원은 일반적으로 키메라 폴리펩타이드의 특이성을 결정한다. 일부 경우에, 이의 특이적 결합 구성원을 기준으로 결정된 바와 같은 특이성에 따라 키메라 폴리펩타이드가 언급될 수 있다. 예를 들어, 결합 파트너 “X”를 갖는 특이적 결합 구성원은 X 키메라 폴리펩타이드 또는 항-X 키메라 폴리펩타이드로서 언급될 수 있다.

[0111] 임의의 간편한 특이적 결합 쌍, 즉, 특이적 결합 구성원 및 특이적 결합 파트너 쌍은 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 유용할 수 있고, 예를 들어, 항원-항체 쌍, 리간드 수용체 쌍, 스캐폴드 단백질 쌍 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 특이적 결합 구성원은 항체일 수 있고 이의 결합 파트너는 항체가 특이적으로 결합하는 항원일 수 있다. 일부 경우에, 특이적 결합 구성원은 수용체일 수 있고 이의 결합 파트너는 수용체가 특이적으로 결합하는 리간드일 수 있다. 일부 경우에, 특이적 결합 구성원은 스캐폴드 단백질일 수 있고 이의 결합 파트너는 상기 스캐폴드 단백질이 특이적으로 결합하는 단백질일 수 있다.

[0112] 일부 경우에, 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 항체이다. 항체는 임의의 항원-결합 항체-기반 폴리펩타이드일 수 있고, 이의 다양한 폴리펩타이드는 당업계에 공지되어 있다. 일부 경우에, 특이적 결합 구성원은 모노클로날 항체, 단일쇄 Fv (scFv), Fab 등이거나 이를 포함한다. 다른 항체 기반 인지 도메인(cAb VHH (낙타과 항체 가변 도메인) 및 인간화된 버전, IgNAR VH (상어 항체 가변 도메인) 및 인간화된 버전, sdAb VH (단일 도메인 항체 가변 도메인) 및 “낙타화된” 항체 가변 도메인이 사용을 위해 적합하다. 일부 경우에, T-세포 수용체(TCR) 기반 인지 도메인, 예를 들어, 단일쇄 TCR (scTv, V α V β 를 포함하는 단일쇄 2개-도메인 TCR)은 또한 사용을 위해 적합하다.

[0113] 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원이 항체-기반 결합 구성원인 경우, 키메라 폴리펩타이드는 예를 들어, 항체-기반 결합 구성원에 의해 특이적으로 결합된 항원을 포함하는, 항체-기반 결합 구성원에 대한 결합 파트너의 존재하에 활성화될 수 있다. 일부 경우에, 항체-기반 결합 구성원은 예를 들어, 항체-기반 결합 구성원이 “항-” 항원 항체, 예를 들어, 항-CD19 항체로서 기재되는 경우를 포함하는, 항체-기반 결합 구성원에 의해 결합된 항원을 기준으로 관련 기술 분야에서 통상적으로 수행되는 바와 같이 한정될 수 있다. 따라서, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 포함시키기 위해 적합한 항체-기반 결합 구성원은 다양한 항원-결합 특이성을 가질 수 있다.

[0114] 일부 경우에, 항원-결합 도메인은 암 항원, 즉, 신생물 또는 암 세포에 의해 발현되는 (이에 의해 합성되는) 항원, 즉, 암 세포 연합된 항원 또는 암 (또는 종양) 특이적 항원에 특이적이다.

[0115] 암 세포 관련 항원은 예를 들어, 유방암 세포, B 세포 림프종, 췌장암, 호지킨 림프종 세포, 난소암 세포, 전립선 암 세포, 중피종, 폐암 세포(예를 들어, 소세포 폐암 세포), 비-호지킨 B-세포 림프종(B-NHL) 세포, 난소암 세포, 전립선 암 세포, 중피종 세포, 폐암 세포(예를 들어, 소세포 폐암 세포), 흑색종 세포, 만성 림프구 백혈병 세포, 급성 림프구 백혈병 세포, 신경모세포종 세포, 신경교종, 신경모세포종, 수모세포종, 결장직장 암 세포 등과 관련된 항원일 수 있다. 암 세포 관련 항원은 또한 비-암성 세포에 의해 발현될 수 있다.

[0116] 암 세포 특이적 항원은 암에 특이적인 항원 및/또는 특정 유형의 암 또는 예를 들어, 유방암 세포, B 세포 림프종, 췌장암, 호지킨 림프종 세포, 난소암 세포, 전립선 암 세포, 중피종, 폐암 세포(예를 들어, 소세포 폐암 세포), 비-호지킨 B-세포 림프종(B-NHL) 세포, 난소암 세포, 전립선 암 세포, 중피종 세포, 폐암 세포(예를 들어, 소세포 폐암 세포), 흑색종 세포, 만성 림프구 백혈병 세포, 급성 림프구 백혈병 세포, 신경모세포종 세포, 신경교종, 신경모세포종, 수모세포종, 결장직장 암 세포 등을 포함하는 암 세포에 특이적인 항원일 수 있다. 암 (또는 종양) 특이적 항원은 일반적으로 비-암성 세포(또는 비-종양 세포)에 의해 발현되지 않는다. 일부 경우에, 암 (또는 종양) 특이적 항원은 하나 이상의 비-암성 세포 유형 (또는 비-종양 세포 유형)에 의해 최소로 발현될 수 있다. “최소로 발현되는”이란 세포당 발현 수준 또는 최소로, 비유의적으로 또는 비검출가능하

게 발현하는 세포의 수의 측면에서 발현 수준이 상기 항원을 발현하는 비-암성 세포로의 특이적 결합 구성원의 결합을 유도함을 의미한다.

- [0117] 일부 경우에, 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 분자와 결합된 단백질의 단편 (예를 들어, 펩타이드)을 포함하는 표적에 특이적으로 결합할 수 있다. MHC 분자가 세포내 발현되고 세포외 발현되는 단백질 둘 다의 펩타이드 단편을 제공하기 때문에, MHC-펩타이드 복합체에 지시된 특이적 결합 구성원은 세포외 발현된 항원뿐만 아니라 세포내 항원의 표적화를 가능하게 한다.
- [0118] 세포내 발현된 표적 단백질 (예를 들어, 세포질적으로 발현된 (즉, 세포질 단백질), 핵적으로 발현되는 (즉, 핵 단백질) 등)은 세포내 항원 (예를 들어, 세포질 항원, 핵 항원 등)으로서 언급될 수 있다. 따라서, 본원의 개시 내용의 특이적 결합 구성원은 또한 일부 경우에 인간 백혈구 항원 (HLA)-펩타이드 복합체로서 기재된, MHC와 복합체화된, 예를 들어, 펩타이드-MHC 복합체의 세포내 항원 단편에 특이적일 수 있다.
- [0119] 모든 내인성 세포성 단백질(숙주 또는 병원체)은 HLA 분자와 연합된 세포 표면에 디스플레이하기 위해 짧은 펩타이드로 가공된다. 세포 표면 상에 디스플레이된 펩타이드-HLA 부류 I 복합체는 T-세포 매개 면역 반응에서 중요한 역할을 수행한다. 대략적으로 9-잔기 길이의 펩타이드는 세포 내부에서 프로테아좀에 의해 분해된 단백질로부터 기원한다. T-세포 수용체가 자가로서 비-자가로서 펩타이드를 인지하는지에 의존하여, 면역 반응이 개시될 수 있다. 암 세포의 표면 상에 특이적으로 디스플레이된 펩타이드-HLA 복합체는 가공된 T-세포 또는 “TCR-유사” 항체를 포함하는, 표적화된 암 치료제를 개발하기 위해 우수한 기회를 제공한다. 예를 들어, MHC 기반 사랑제 기술을 포함하는 다양한 기술의 도래는 TCR-유사 항-HLA/펩타이드 특이적 항체를 개발할 능력을 향상시켰다.
- [0120] 일부 경우에, 본원의 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원의 결합 파트너는 펩타이드-MHC 또는 HLA/펩타이드 복합체를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 본원의 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 예를 들어, HLA-A/펩타이드 복합체, HLA-B/펩타이드 복합체 또는 HLA-C/펩타이드 복합체를 포함하는 MHC 부류 I MHC-펩타이드 복합체에 특이적이다. 일부 경우에, 본원의 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 예를 들어, HLA-DPA1/펩타이드 복합체, HLA-DPB1/펩타이드 복합체, HLA-DQA1/펩타이드 복합체, HLA-DQB1/펩타이드 복합체, HLA-DRA/펩타이드 복합체 또는 HLA-DRB1/펩타이드 복합체를 포함하는 MHC 부류 II MHC-펩타이드 복합체에 특이적이다. 일부 경우에, 본원의 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 MHC 부류 III MHC-펩타이드 복합체에 특이적이다.
- [0121] 펩타이드-MHC 결합 파트너는 일반적으로 MHC와 관련하여 제공되는 표적 단백질 단편 펩타이드를 포함한다. 상기 펩타이드는 예를 들어, 이들이 결합된 MHC 분자의 부류를 포함하는 다수의 인자들에 의존하여 크기가 다양하다. 예를 들어, 부류 I MHC 관련된 펩타이드는 일반적으로 9개 aa 길이지만 크기가 다양할 수 있고 이는 약 9개 aa 미만 또는 약 9개 aa 초과를 포함하고 예를 들어, 8개 aa 또는 10개 aa를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 반면, 부류 II MHC 관련된 펩타이드는 또한 약 13개 aa 내지 약 25개 aa의 크기로 다양할 수 있고, 이는 예를 들어, 13개 aa, 14개 aa, 15개 aa, 16개 aa, 17개 aa, 18개 aa, 19개 aa, 20개 aa, 21개 aa, 22개 aa, 23개 aa, 24개 aa 또는 25개 aa를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0122] 펩타이드-MHC 복합체를 표적화하는 특이적 결합 구성원이 지시될 수 있는 예시적 단백질 표적, 및 각각의 단백질 표적에 대해 MHC와 관련된 예시적 펩타이드는 하기 표 1에 제공된다.

표 1: 항-펩타이드-MHC 표적

| 표적 | 예시적 펩타이드 | HLA | 참조문헌 |
|---------------------------------------|--|---------------|---|
| WT1 | RMFPNAPYL (SEQ ID NO:18) | HLA-A2 | Leukemia. (2015) 29(11): 2238-47 |
| KRAS 및 KRAS 돌연변이체(예를 들어, G12V & G12C) | KLVVVVGAGGV (서열번호: 19); KLVVVVGAVGV (서열번호: 20); KLVVVVGACGV (서열번호: 21); KLVVVVGADGV (서열번호: 22); VVGAVGVGK (서열번호: 23); VVGACGVGK (서열번호: 24); VVGAGGVGK (서열번호: 25) | HLA-A2;HLA-A3 | Proc Natl Acad Sci U S A. (2015) 112(32) |
| EGFP 및 EGFP 돌연변이체 (예를 들어, L858R) | KITDFGLAK (서열번호: 26); KITDFGRAK (서열번호: 27); | HLA-A3 | Proc Natl Acad Sci U S A. (2015) 112(32) |
| PR1/프로테이나제 3 | VLQELNVTV (서열번호: 28) | HLA-A2 | 세포치료요법. (2016) 18(8): 985-94 |
| MAGE-A1 | EADPTGHSY (서열번호: 29) | HLA-A1 | Blood. (2011) 117(16): 4262-4272 |
| MAGE3 | FLWGPRALV (서열번호: 30) | HLA-A2 | Eur J Immunol (2005) 35:2864-2875 |
| P53 | LLGRNSFEV (서열번호: 31); STTPPGTRV (서열번호: 32)RMPEAAPPV (서열번호: 33)GLAPPQHLIRV (서열번호: 34) | HLA-A2 | Gene Ther. (2001) 8(21): 1601-8PLoS One (2017) 12:1-16 |
| MART-1 | ELAGIGILTV (서열번호: 35)EAAGIGILTV (서열번호: 36) | HLA-A2 | Biomark Med. (2010) 4(4): 496-7Eur J Immunol (2007) 37:2008-2017 |
| gp100 | IMDQVPFSV (서열번호: 37)KTWGQYWQV (서열번호: 38)YLEPGPVTV (서열번호: 39)YLEPGPVTA (서열번호: 40)ITDQVPFSV (서열번호: 41) | HLA-A2 | Biomark Med. (2010) 4(4): 496-7J Immunol (2002) 169:4399-407 미국특허 공개번호 제 US20030223994 호 J Immunol (2003) 171:2197-2207 |
| CMV pp65 | NLVPMVATV (서열번호: 42) | HLA-A2 | Biomark Med. (2010) 4(4): 496-7 |
| HIV Vpr | AIIRILQQL (서열번호: 43) | HLA-A2 | Biomark Med. (2010) 4(4): 496-7 |
| HA-1H | VLHDDLLEA (서열번호: 44); VLRDDLLEA (서열번호: 45) | HLA-A2 | Biomark Med. (2010) 4(4): 496-7 |
| NY-ESO-1 | SLLMWITQV (서열번호: 46) | HLA-A2 | Gene Ther. (2014) 21(6): 575-84 |
| EBNA3C | LLDFVRFMGV (서열번호: 47) | HLA-A2 | Proc Natl Acad Sci U S A. (2009) 106(14): 5784-8 |
| AFP | FMNKFIEI (서열번호: 48) | HLA-A2 | Cancer Gene Ther. (2012) 19(2): 84-100 |
| Her2 | KIFGSLAFL (서열번호: 49) | HLA-A2 | Clin Cancer Res. (2016) pii: clincanres 1203.2016 |
| hCG-베타 | GVLPALPQV (서열번호: 50)TMTRVLQGV | HLA-A2 | J Natl Cancer Inst. (2013) 105(3): 202-18Vaccine (2008) 26:3092- |

1

| | | | |
|---------------|--|--------|---|
| | (서열번호: 51) | | 3102 |
| HBV Env183-91 | FLLTRILTI (서열번호: 52) | HLA-A2 | J Immunol. (2006) 177(6): 4187-95 |
| hTERT | ILAKFLHWL (서열번호: 53)RLVDDFLLV (서열번호: 54) | HLA-A2 | Cancer Res (2002) 62:3184-3194 |
| MUC1 | LLLTVLTVV (서열번호: 55) | HLA-A2 | Cancer Res (2002) 62:5835-5844 |
| TARP | FLRNFSLML (서열번호: 56) | HLA-A2 | Eur J Immunol (2008) 38:1706-1720 |
| 티로시나제 | YMDGTMSQV (서열번호: 57) | HLA-A2 | J Immunol (2009) 182:6328-41 |
| p68 | YLLPAIVHI (서열번호: 58) | HLA-A2 | Cancer Immunol Immunother (2010) 59:563-573 |
| MIF | FLSELTQQL (서열번호: 59) | HLA-A2 | J Immunol (2011) 186:6607 |
| PRAME | ALYVDSLFFL (서열번호: 60) | HLA-A2 | J Clin Invest (2017)1-14 |

일부 경우에, 본원의 개시내용의 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 표 1의

세포내 암 항원 펩타이드를 갖는 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합한다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 단백질 용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 WT1 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합한다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 단백질 용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 NY-ESO-1 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합한다.

- [0126] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 단백질 용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 **표 1**의 세포내 암 항원 펩타이드를 갖는 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는 항체 (예를 들어, scFv)이다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 단백질 용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 WT1 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는 항체 (예를 들어, scFv)이다.
- [0127] 일부 경우에서, WT1 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는 항체는 하기의 중쇄 (VH) CDR 서열 중 하나 이상 또는 전부를 포함한다: SYAMS (서열번호: 61), QIDPWGQETLYADSVKG (서열번호: 62) 및 LTGRFDY (서열번호: 63).
- [0128] 일부 경우에서, WT1 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는 항체는 하기의 경쇄 (VL) CDR 서열 중 하나 이상 또는 전부를 포함한다: RASQSISSYLN (서열번호: 64), SASQLQS (서열번호: 65) 및 QQGPGTPNT (서열번호: 66).
- [0129] 일부 경우에서, WT1 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는 항체는 하기의 아미노산 서열을 갖는 scFv이다:
- [0130] EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSVVRQAPGKGLEWWSQIDPWGQETLYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLTGRFDYWGQGT LTVTSSGGGGSGGGSGGGSTDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYSASQLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQGPGTPNTFGQGTKVEIKRA (서열번호: 67).
- [0131] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 단백질 용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 NY-ESO-1 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는 항체 (예를 들어, scFv)이다.
- [0132] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 단백질 용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 KRAS-G12V 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는 항체 (예를 들어, scFv) (예를 들어, 항-HLA-A2/KRAS-G12V scFv)이다.
- [0133] 일부 경우에서, KRAS-G12V 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는 항체는 하기의 아미노산 서열을 갖는 scFv이다:
- [0134] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQYYYYPPTFGQGT KVEIKRTGGGSGGGSGGGASEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINGSYIHWVRQAPGKGLEWVAYIDPETGYSRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRDSASDAMD VWGQGT LTVTSS (서열번호: 68).
- [0135] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 단백질 용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 KRAS-G12V/C 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는 항체 (예를 들어, scFv) (예를 들어, 항-HLA-A2/KRAS-G12V/C scFv)이다.
- [0136] 일부 경우에서, KRAS-G12V/C 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는 항체는 하기의 아미노산 서열을 갖는 scFv이다:
- [0137] DIQMTQSPSSLSASVGDRTIACRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQYYYYPPTFGQGT KVEIKRTGGGSGGGSGGGASEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFHINGSYIHWVRQAPGKGLKWVAYIDPETGYSRYADSVKGRFAISADMSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRDSASDAMD VWGQGT LTVTSS (서열번호: 69).
- [0138] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 단백질 용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 EGFR-L858R 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는 항체 (예를 들어, scFv) (예를 들어, 항-HLA-A3/EGFR-L858R/C scFv)이다.
- [0139] 일부 경우에서, EGFR-L858R 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는 항체는 하기의 아미노산 서열을 갖는 scFv이다:
- [0140] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQYYSYPPTFGQGT KVEIKRTGGGSGGGSGGGASEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITSSYIHWVRQAPGKGLEWVAYISPEDGYARHADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRDDTYYYSA MDVWGQGT LTVTSS (서열번호: 70).
- [0141] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 단백질 용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원 (예를 들어, 항체, scFv 등)은 전문이 본원에 참조로 인용되는 문헌(참조: Dhanik 외 *BMC Bioinformatics* (2016) 17:286)에 기재된 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하고, 이는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 예를

들어, NLRP4 펩타이드 (예를 들어, HLSPIDCEV (서열번호: 71))-MHC 복합체, UMODL1 펩타이드 (예를 들어, LTSMWSPAV (서열번호: 72))-MHC 복합체, NLRP4 펩타이드 (예를 들어, HLDHPHPAV (서열번호: 73))-MHC 복합체, MAGEC2 펩타이드 (예를 들어, SLSVMSSNV (서열번호: 74))-MHC 복합체, NLRP4 펩타이드 (예를 들어, MMAWSDNKI (서열번호: 75))-MHC 복합체, COX7B2 펩타이드 (예를 들어, TQIGIEWNL (서열번호: 76))-MHC 복합체, NLRP4 펩타이드 (예를 들어, CLFEMQDPA (서열번호: 77))-MHC 복합체, UMODL1 펩타이드 (예를 들어, YLSHPSCNV (서열번호: 78))-MHC 복합체, COX7B2 펩타이드 (예를 들어, GIEWNLSPV (서열번호: 79))-MHC 복합체, MAGEA11 펩타이드 (예를 들어, GLGCSPASI (서열번호: 80))-MHC 복합체, RPE65 펩타이드 (예를 들어, RQAFEPQI (서열번호: 81))-MHC 복합체, NLRP4 펩타이드 (예를 들어, GMWTDTEF (서열번호: 82))-MHC 복합체, TRIM51 펩타이드 (예를 들어, YLNWQDTAV (서열번호: 83))-MHC 복합체, MAGEA11 펩타이드 (예를 들어, VLWGPITQI (서열번호: 84))-MHC 복합체, NLRP4 펩타이드 (예를 들어, TLDHTGVVV (서열번호: 85))-MHC 복합체, RPE65 펩타이드 (예를 들어, TMGVWLHIA (서열번호: 86))-MHC 복합체, MAGEC2 펩타이드 (예를 들어, KVWVQGHYL (서열번호: 87))-MHC 복합체, UMODL1 펩타이드 (예를 들어, KINCNNFRL (서열번호: 88))-MHC 복합체 등

[0142] 임의의 적합한 항-펩타이드-MHC 특이적 결합 구성원(예를 들어, 항-펩타이드-MHC 항체)은 본원에 기재된 바와 같은 본원의 키메라 폴리펩타이드의 세포의 도메인의 특이적 결합 구성원으로서 유용할 수 있고, 예를 들어, 이는 예를 들어, 하기에 기재된 이들 적합한 에피토프에 대한 항체뿐만 아니라 이들 적합한 항-펩타이드-MHC 결합 구성원 및 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 미국특허 번호:6,042,831; 6,252,052; 6,291,430; 6,602,510; 7,157,091; 7,622,569; 7,632,923; 7,638,124; 7,718,777; 8,119,139; 8,647,629; 8,815,528; 8,961,985; 9,023,348; 9,040,669; 9,074,000; 9,095,533; 9,334,317; 미국특허 출원 공개번호:20070092530; 20090042285; 20090226474; 20090304679; 20100062001; 20100111957; 20100158927; 20100158931; 20110020357; 20110033473; 20110293623; 20110318369; 20120141517; 20120294874; 20130101594; 20140024809; 20140065708; 20140271644; 20140294841; 20140296492; 20140363440; 20150125477; 20150125478; 20150259436; 20150320848; 20150322154; 20150368298; 20160017031; 20160168200; PCT 공개번호:WO2002014870; WO2003068201; WO2005120166; WO2007030451; WO2007143104; WO2008120202; WO2008120203; WO2009108372; WO2009125394; WO2009125395; WO2009138236; WO2010037514; WO2010106431; WO2011062560; WO2012007950; WO2012007951; WO2012017003; WO2012109659; WO2012135854; WO2014011489; WO2014143835; WO2015018805; WO2015063302; WO2015070061; WO2015070078; WO2015090229; WO2015130766; WO2015142675; WO2015169945; WO2015193359; WO2015199617; WO2016102272; 등, 이들은 전문이 본원에 참조로 인용된다.

[0143] 일부 경우에, 항-펩타이드-MHC 특이적 결합 구성원 (예를 들어, 항-펩타이드-MHC 항체)은 본원에 기재된 바와 같은 본원의 키메라 폴리펩타이드의 세포의 도메인의 특이적 결합 구성원으로서 유용할 수 있고, 예를 들어, 이는 예를 들어, 하기 문헌에 기재된 저들 적합한 에피토프에 대한 항체뿐만 아니라 이들 적합한 항-펩타이드-MHC 결합 구성원 및 항체를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다: *T Cells Expressing Cars Directed Against HLA-0201 eRmf WT-1 Peptide Complex Can Effectively Eradicate WT1+ A0201+ Tumor Cells in-Vitro*. (2014) Biol Blood Marrow Transplant; *A novel TCR-like CAR with specificity for PR1/HLA-A2 effectively targets myeloid leukemia in vitro when expressed in human adult peripheral blood 및 cord blood T cells*. (2016) Cytotherapy; *Functional Comparison of Engineered T Cells Carrying a Native TCR versus TCR-like AntibodyBased Chimeric Antigen Receptors Indicates Affinity/Avidity Thresholds*. (2014) Journal of Immunology; *Affinity maturation of T-cell receptor-like antibodies for Wilms tumor 1 peptide greatly enhances therapeutic potential*. (2015) Leukemia; *Construction 및 molecular characterization of a T-cell receptor-like antibody 및 CAR-T cells specific for minor histocompatibility antigen HA-1H*. (2014) Gene Therapy; *Targeting the Intracellular WT1 Oncogene Product with a Therapeutic Human Antibody*. (2013) Science Translational Medicine; *A phage display selected Fab fragment with MHC class I-restricted specificity for MAGE-A1 allows for retargeting of primary human T lymphocytes*. (2001) Gene Therapy; *Therapeutic bispecific T-cell engager antibody targeting the intracellular oncoprotein WT1*. (2015) Nature Biotechnology; *Generation of MANAbodies specific to HLA-restricted epitopes encoded by somatically mutated genes*. (2015) PNAS; *Antitumor Activity of a Monoclonal Antibody targeting Major Histocompatibility complex class I-Her2 Peptide complexes*. (2013) Journal of the National Cancer Institute; *Anti-melanoma activity of T cells redirected with a TCR-like chimeric antigen receptor*. (2014) Scientific Reports 등.

[0144] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 예를 들어, 하기 문헌에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는 T-세포 수용체-유사 항-펩타이드-MHC 항체를 포함할 수 있다: Dahan &

Reiter. Expert Rev Mol Med. (2012) 14:e6 및/또는 Cohen & Reiter. Antibodies (2013), 2:517-534, 이는 이들의 전문이 본원에 참조로 인용됨, 이들은 예를 들어, 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: HLA-A2/gp100-154를 표적화하는 클론 G2D12; HLA-A2/gp100-209를 표적화하는 클론 1A7; HLA-A2/gp100-209를 표적화하는 클론 G1; HLA-A2/gp100-280을 표적화하는 클론 2F1; HLA-A2/티로시나제-369를 표적화하는 클론 TA2 ; HLA-A2/MART-1-26을 표적화하는 클론 CAG10, CLA12; HLA-A1/MAGE-A1을 표적화하는 클론 Fab-G8; HLA-A1/MAGE-A1을 표적화하는 클론 Fab-Hyb3; HLA-A2/MAGE3-271을 표적화하는 클론 7D4 ; HLA-A2/p68 RNA 헬리카제-128을 표적화하는 클론 RL6A; HLA-A2/NYESO-1-157을 표적화하는 클론 3M4E5, 3M4F4; HLA-A2/NYESO-1-157을 표적화하는 클론 T1; HLA-A2/TARP-29를 표적화하는 클론 D2; HLA-A2/hCG β -47을 표적화하는 클론 RL4B, 1B10; HLA-A2/hCG β -40을 표적화하는 클론 3F9 ; HLA-A2/Her2-369를 표적화하는 클론 1B8 ; HLA-A2/PR1을 표적화하는 클론 8F4; HLA-A2/WT1-db126을 표적화하는 클론 F2; HLA-A2/MUC-1-D6-13을 표적화하는 클론 M3A1, M3B8; HLA-A2/텔로머라제-540을 표적화하는 클론 4A9, 4G9; HLA-A2/텔로머라제-865를 표적화하는 클론 3G3, 3H2; HLA-A2/TAX-11을 표적화하는 클론 T3A4, T3D4, T3E3, T3F2, T3D3, T2H9; HLA-A2/M1-58을 표적화하는 클론 M1-D1, M1-G8, M1-D12, M1-A2; HLA-A2/ENV-183을 표적화하는 클론; HLA-C7/Nef-105를 표적화하는 클론 C3; HLA-A2/eIF4G-720을 표적화하는 클론 4F7; HLA-A24/Nef-138을 표적화하는 클론 scFv#3, scFv#27; HLA-A2/pp65-495를 표적화하는 클론 H9 등.

[0145] 본원에 기재된 펩타이드-MHC 결합 파트너에 추가로 또는 이를 대신하여, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 일부 경우에 표면 발현된 항원을 표적화할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 “표면 발현된 항원”은 일반적으로 적어도 부분적으로 세포외로 발현되어 단백질의 적어도 일부가 세포외부에 노출되도록 하고 결합 파트너와의 결합을 위해 가용한 항원성 단백질을 언급한다. 필수적으로 임의의 표면 발현된 단백질은 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 표적으로 유용할 수 있다. 표면 발현된 항원의 비제한적인 예는 예를 들어, CD19, CD20, CD30, CD38, Her2/neu, ERBB2, CA125, MUC-1, 전립선-특이적 막 항원 (PSMA), CD44 표면 접착 분자, 메소텔린, 카르시노배아 항원 (CEA), 상피 성장 인자 수용체 (EGFR), EGFRvIII, 혈관 내피 성장 인자 수용체-2 (VEGFR2), 고분자량 흑색종 관련 항원(HMW-MAA), IL-13R-a2, GD2 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 표적화될 수 있는 표면 발현된 항원은 또한 예를 들어, 본원에 기재된 표적화된 암 치료제의 이들 표적을 포함하는 통상적인 암 치료요법에서 특이적으로 표적화된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0146] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 암-관련 항원을 표적화할 수 있다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 특이적 결합 구성원은 암 관련 항원에 특이적인 항체를 포함할 수 있다. 암 관련 항원의 비제한적인 예는 예를 들어, CD19, CD20, CD38, CD30, Her2/neu, ERBB2, CA125, MUC-1, 전립선-특이적 막 항원 (PSMA), CD44 표면 접착 분자, 메소텔린, 카르시노배아 항원 (CEA), 상피 성장 인자 수용체 (EGFR), EGFRvIII, 혈관 내피 성장 인자 수용체-2 (VEGFR2), 고분자량의 흑색종 관련 항원 (HMW-MAA), MAGE-A1, IL-13R-a2, GD2 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 암-관련 항원은 또한 예를 들어, 4-1BB, 5T4, 선암종 항원, 알파-페토단백질, BAFF, B-림프종 세포, C242 항원, CA-125, 카보닉 언하이드라제 9 (CA-IX), C-MET, CCR4, CD152, CD19, CD20, CD200, CD22, CD221, CD23 (IgE 수용체), CD28, CD30 (TNFRSF8), CD33, CD4, CD40, CD44 v6, CD51, CD52, CD56, CD74, CD80, CEA, CNT0888, CTLA-4, DRS, EGFR, EpCAM, CD3, FAP, 피브로넥틴 추가 도메인-B, 플레이트 수용체 1, GD2, GD3 강글리오사이드, 당단백질 75, GPNMB, HER2/neu, HGF, 인간 산란 인자수용체 키나제, IGF-1 수용체, IGF-I, IgG1, L1-CAM, IL-13, IL-6, 인슐린-유사 성장 인자 I 수용체, 인테그린 $\alpha 5 \beta 1$, 인테그린 $\alpha v \beta 3$, MORAb-009, MS4A1, MUC1, 뮤신 CanAg, N-글리코실 뉴라민산, NPC-1C, PDGF-R α , PDL192, 포스포티딜세린, 전립선 암종 세포, RANKL, RON, ROR1, SCH 900105, SDC1, SLAMF7, TAG-72, 테나신 C, TGF 베타 2, TGF- β , TRAIL-R1, TRAIL-R2, 종양 항원 CTA16.88, VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR2, 및 비멘틴을 포함한다.

[0147] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원은 재생 간 3의 포스포타제 (PRL-3, 또한 PTP4A3으로서 공지됨)를 표적화하는 항체, 예를 들어, 하기에 기재된 바와 같은 PRL3-주머니의 전부 또는 일부를 표적화할 수 있거나 포함할 수 있다: Thura 외 (JCI Insight.2016; 1(9): e87607); 이는 전문이 본원에 참조로 인용된다.

[0148] 일부 경우에, 키메라 폴리펩타이드의 세포외 도메인은 단지 하나의 특이적 결합 구성원을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 키메라 폴리펩타이드의 세포외 도메인은 단일-특이적일 수 있다.

[0149] 일부 경우에, 키메라 폴리펩타이드의 세포외 도메인은 예를 들어, 이중특이적을 포함하는 다중-특이적일 수 있다. 일부 경우에, 키메라 폴리펩타이드의 이중특이적 세포외 도메인은 예를 들어, 이중특이적 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 예를 들어, 본원에 기재된 것들을 포함하는 이중특이적 키메라 결합 구성원 또는 이의

일부를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 이중특이적 세포의 도메인은 예를 들어, 서로 직접 연결되거나 링커를 통해 연결됨을 포함하는, 연결된 2개의 특이적 결합 도메인을 포함할 수 있다.

[0150] 일부 경우에, 키메라 폴리펩타이드의 세포의 도메인은 하나 초과와 특이적 결합 구성원을 포함할 수 있고, 이는 2개의 이상의 특이적 결합 구성원을 포함하고, 여기서, 2개 이상의 특이적 결합 구성원은 서로 (직접적으로 또는 간접적으로 예를 들어, 링커의 사용을 통해) 연결될 수 있거나 이들은 각각 키메라 폴리펩타이드의 또 다른 성분에 (직접적으로 또는 간접적으로, 예를 들어, 링커의 사용을 통해) 연결될 수 있다.

[0151] 다중-특이적 세포의 도메인은 임의의 조합의 결합 파트너를 인지하거나 이에 결합할 수 있고 따라서 예를 들어, 본원에 기재된 이들 결합 파트너 및 표적을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 조합의 표적을 표적화할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 이중특이적 세포의 도메인은 2개의 상이한 항원을 표적화할 수 있고, 이는 예를 들어, 2개의 상이한 세포내 항원, 2개의 상이한 세포외(예를 들어, 표면 발현된) 항원 또는 세포내 항원 및 세포외 (예를 들어, 표면 발현된) 항원을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 이중특이적 세포의 도메인은 2개의 특이적 결합 구성원을 포함할 수 있고, 이는 예를 들어, 본원에 기재된 항원을 포함하는 항원에 각각 결합하는 본원에 기재된 2개의 특이적 결합 구성원을 포함하는 2개의 특이적 결합 구성원을 포함할 수 있다.

[0152] 다중 특이적 세포의 도메인의 특이적 결합 도메인은 각각 이들이 이의 일부인 키메라 폴리펩타이드를 활성화시킬 수 있다. 이중특이적 세포의 도메인의 특이적 결합 도메인은 각각 이들이 이의 일부인 키메라 폴리펩타이드를 활성화시킬 수 있다. 일부 경우에, 다중 특이적 또는 이중특이적 결합 도메인은 예를 들어, 본원에 기재된 회로의 OR-게이트로서 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 분자 회로의 일부로서 유용할 수 있다.

[0153] 일부 경우에, 특이적 결합 도메인에 의해 결합된 결합 파트너는 야생형 결합 파트너와 비교하여 돌연변이될 수 있다. 일부 경우에, 돌연변이된 결합 파트너를 인지하는 특이적 결합 도메인은 야생형 결합 파트너에 특이적으로 결합할 수 없다. 일부 경우에, 돌연변이된 결합 파트너를 인지하는 특이적 결합 도메인은 돌연변이된 결합 파트너와의 이의 결합 친화성과 비교하여, 보다 낮은 친화성으로 야생형 결합 파트너에 결합할 수 있다.

[0154] 예를 들어, 본원에 기재된 것들을 포함하는 임의의 결합 파트너는 돌연변이될 수 있거나 돌연변이된 결합 파트너일 수 있다. 따라서, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 돌연변이된 (즉, 비-야생형) 결합 파트너에 특이적으로 결합하는 특이적 결합 구성원을 포함할 수 있다. 돌연변이된 결합 파트너의 비제한적인 예는 예를 들어, 돌연변이된 항원, 돌연변이된 암 항원, 돌연변이된 자가-항원, 돌연변이된 세포의 항원, 돌연변이된 세포 외 암 항원, 돌연변이된 세포의 자가-항원, 돌연변이된 표면 항원, 돌연변이된 표면 암 항원, 돌연변이된 표면 자가-항원, 돌연변이된 항원 펩타이드를 제공하는 펩타이드-MHC 복합체, 돌연변이된 암 항원 펩타이드를 제공하는 펩타이드-MHC 복합체, 돌연변이된 자가-항원 펩타이드를 제공하는 펩타이드-MHC 복합체 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0155] 암은 통상적으로 질환과 관련된 돌연변이된 단백질을 포함한다. 암에서 통상적으로 돌연변이된 유전자는 예를 들어, ABI1, ABL1, ABL2, ACKR3, ACSL3, ACSL6, AFF1, AFF3, AFF4, AKAP9, AKT1, AKT2, ALDH2, ALK, AMER1, APC, ARHGAP26, ARHGEF12, ARID1A, ARID2, ARNT, ASPSCR1, ASXL1, ATF1, ATIC, ATM, ATP1A1, ATP2B3, ATRX, AXIN1, BAP1, BCL10, BCL11A, BCL11B, BCL2, BCL3, BCL6, BCL7A, BCL9, BCOR, BCR, BIRC3, BLM, BMPR1A, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRD3, BRD4, BRIP1, BTG1, BUB1B, C15orf65, C2orf44, CACNA1D, CALR, CAMTA1, CANT1, CARD11, CARS, CASC5, CASP8, CBFA2T3, CBFB, CBL, CBLB, CBLC, CCDC6, CCNB1IP1, CCND1, CCND2, CCND3, CCNE1, CD274, CD74, CD79A, CD79B, CDC73, CDH1, CDH11, CDK12, CDK4, CDK6, CDKN2A, CDKN2C, CDX2, CEBPA, CEP89, CHCHD7, CHEK2, CHIC2, CHN1, CIC, CIITA, CLIP1, CLP1, CLTC, CLTCL1, CNBP, CNOT3, CNTRL, COL1A1, COL2A1, COX6C, CREB1, CREB3L1, CREB3L2, CREBBP, CRLF2, CRTC1, CRTC3, CSF3R, CTNNB1, CUX1, CYLD, DAXX, DCTN1, DDB2, DDIT3, DDX10, DDX5, DDX6, DEK, DICER1, DNM2, DNMT3A, EBF1, ECT2L, EGFR, EIF3E, EIF4A2, ELF4, ELK4, ELL, ELN, EML4, EP300, EPS15, ERBB2, ERC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERG, ETV1, ETV4, ETV5, ETV6, EWSR1, EXT1, EXT2, EZH2, EZR, FAM46C, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FAS, FBXO11, FBXW7, FCGR2B, FCRL4, FEV, FGFR1, FGFR10P, FGFR2, FGFR3, FH, FHIT, FIP1L1, FLCN, FLI1, FLT3, FBNP1, FOXA1, FOXL2, FOXO1, FOXO3, FOXO4, FOXP1, FSTL3, FUBP1, FUS, GAS7, GATA1, GATA2, GATA3, GMPS, GNA11, GNAQ, GNAS, GOLGA5, GOPC, GPC3, GPHN, H3F3A, H3F3B, HERPUD1, HEY1, HIP1, HIST1H4I, HLA-A, HLF, HMGA1, HMGA2, HNF1A, HNRNPA2B1, HOOK3, HOXA11, HOXA13, HOXA9, HOXC11, HOXC13, HOXD11, HOXD13, HRAS, HSP90AA1, HSP90AB1, IDH1, IDH2, IKZF1, IL2, IL21R, IL6ST, IL7R, IRF4, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, JAZF1, JUN, KAT6A, KAT6B, KCNJ5, KDM5A, KDM5C, KDM6A, KDR, KDSR, KIAA1549, KIAA1598, KIF5B, KIT, KLF4, KLF6,

KLK2, KMT2A, KMT2C, KMT2D, KRAS, KTN1, LASP1, LCK, LCP1, LHFP, LIFR, LMNA, LMO1, LMO2, LPP, LRIG3, LSM14A, LYL1, MAF, MAFB, MALT1, MAML2, MAP2K1, MAP2K2, MAP2K4, MAX, MDM2, MDM4, MECOM, MED12, MEN1, MET, MITF, MKL1, MLF1, MLH1, MLLT1, MLLT10, MLLT11, MLLT3, MLLT4, MLLT6, MN1, MNX1, MPL, MSH2, MSH6, MSI2, MSN, MTCP1, MUC1, MUTYH, MYB, MYC, MYCL, MYCN, MYD88, MYH11, MYH9, MYO5A, NAB2, NACA, NBN, NCKIPSD, NCOA1, NCOA2, NCOA4, NDRG1, NF1, NF2, NFATC2, NFE2L2, NFIB, NFKB2, NIN, NKX2-1, NONO, NOTCH1, NOTCH2, NPM1, NR4A3, NRAS, NRG1, NSD1, NT5C2, NTRK1, NTRK3, NUMA1, NUP214, NUP98, NUTM1, NUTM2A, NUTM2B, OLIG2, OMD, P2RY8, PAFAH1B2, PALB2, PATZ1, PAX3, PAX5, PAX7, PAX8, PBRM1, PBX1, PCM1, PCSK7, PDCD1LG2, PDE4DIP, PDGFB, PDGFRA, PDGFRB, PER1, PHF6, PHOX2B, PICALM, PIK3CA, PIK3R1, PIM1, PLAG1, PLCG1, PML, PMS1, PMS2, POT1, POU2AF1, POU5F1, PPARG, PPFBP1, PPP2R1A, PRCC, PRDM1, PRDM16, PRF1, PRKAR1A, PRRX1, PSIP1, PTCH1, PTEN, PTPN11, PTPRB, PTPRC, PTPRK, PWWP2A, RABEP1, RAC1, RAD21, RAD51B, RAF1, RALGDS, RANBP17, RAP1GDS1, RARA, RB1, RBM15, RECQL4, REL, RET, RHOH, RMI2, RNF213, RNF43, ROS1, RPL10, RPL22, RPL5, RPN1, RSP02, RSP03, RUNX1, RUNX1T1, SBDS, SDC4, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SEPT5, SEPT6, SEPT9, SET, SETBP1, SETD2, SF3B1, SFPQ, SH2B3, SH3GL1, SLC34A2, SLC45A3, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, SMO, SOCS1, SOX2, SPECC1, SRGAP3, SRSF2, SRSF3, SS18, SS18L1, SSX1, SSX2, SSX2B, SSX4, SSX4B, STAG2, STAT3, STAT5B, STAT6, STIL, STK11, SUFU, SUZ12, SYK, TAF15, TAL1, TAL2, TBL1XR1, TCEA1, TCF12, TCF3, TCF7L2, TCL1A, TERT, TET1, TET2, TFE3, TFEB, TFG, TFPT, TERC, THRAP3, TLX1, TLX3, TMPRSS2, TNFAIP3, TNFRSF14, TNFRSF17, TOP1, TP53, TPM3, TPM4, TPR, TRAF7, TRIM24, TRIM27, TRIM33, TRIP11, TRRAP, TSC1, TSC2, TSHR, TTL, U2AF1, UBR5, USP6, VHL, VTI1A, WAS, WHSC1, WHSC1L1, WIF1, WRN, WT1, WWTR1, XPA, XPC, XPO1, YWHA, ZBTB16, ZCCHC8, ZMYM2, ZNF331, ZNF384, ZNF521 및 ZRSR2를 포함한다. 일부 경우에, 특이적 결합 구성원은 예를 들어 상기된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 암에서 통상적으로 돌연변이된 유전자의 돌연변이된 버전에 결합한다. 일부 경우에, 특이적 결합 구성원은 예를 들어 상기된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 암에서 통상적으로 돌연변이된 유전자의 돌연변이된 버전으로부터 유래하는 돌연변이된 암 항원 펩타이드를 제공하는 펩타이드-MHC 복합체에 결합한다. 일부 경우에, 특이적 결합 구성원은 돌연변이체 KRAS 펩타이드를 제공하는 펩타이드-MHC 복합체에 결합한다.

[0156] 일부 경우에, 결합 파트너/특이적 결합 구성원 쌍은 직교화될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, “직교화된”이란 이들의 본래의 또는 야생형으로부터 변형되어 상기 직교 쌍이 서로 특이적으로 결합하지만 상기 쌍의 비-변형된 또는 야생형 성분들에 특이적으로 또는 실질적으로 결합하지 않도록 하는 것을 의미한다. 임의의 결합 파트너/특이적 결합 쌍은 직교화될 수 있고, 이는 예를 들어, 본원에 기재된 이들 결합 파트너/특이적 결합 쌍을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0157] 본원에 기재된 키메라 폴리펩타이드 및 방법 및 회로에 사용하기 위해 채택될 수 있는 특정 세포의 도메인 및 이의 성분은 예를 들어, PCT 출원 번호 US2016/019188에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다(공개 번호 제 WO 2016/138034호), 이의 개시내용은 이의 전문이 본원에 참조로 인용됨.

[0158] 노치 수용체 폴리펩타이드

[0159] 상기된 바와 같이, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 노치 수용체 폴리펩타이드를 포함한다. 본원의 키메라 폴리펩타이드의 노치 수용체 폴리펩타이드는 다양하고 약 50개 아미노산 이하 내지 약 1000개 이상의 아미노산 길이의 범위이고 일반적으로 하나 이상의 리간드-유도성 단백질용해 절단 부위를 포함한다. 노치 수용체 폴리펩타이드는 노치 조절 영역 또는 이의 변형된 형태를 함유하는 합성 수용체를 포함한다.

[0160] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 50개 아미노산(aa) 내지 1000개 aa, 예를 들어, 50개 aa 내지 75개 aa, 75개 aa 내지 100개 aa, 100개 aa 내지 150개 aa, 150개 aa 내지 200개 aa, 200개 aa 내지 250개 aa, 250개 aa 내지 300개 aa, 300개 aa 내지 350개 aa, 350개 aa 내지 400개 aa, 400개 aa 내지 450개 aa, 450개 aa 내지 500개 aa, 500개 aa 내지 550개 aa, 550개 aa 내지 600개 aa, 600개 aa 내지 650개 aa, 650개 aa 내지 700개 aa, 700개 aa 내지 750개 aa, 750개 aa 내지 800개 aa, 800개 aa 내지 850개 aa, 850개 aa 내지 900개 aa 또는 950개 aa 내지 1000개 aa의 길이를 갖는다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 300개 aa 내지 400개 aa의 길이를 갖는다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 300개 aa 내지 325개 aa의 길이를 갖는다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 350개 aa 내지 400개 aa의 길이를 갖는다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 750개 aa 내지 850개 aa

의 길이를 갖는다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 50개 aa 내지 75개 aa의 길이를 갖는다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 310개 aa 내지 320개 aa, 예를 들어, 310개 aa, 311개 aa, 312개 aa, 313개 aa, 314개 aa, 315개 aa, 316개 aa, 317개 aa, 318개 aa, 319개 aa, 또는 320개 aa의 길이를 갖는다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 315개 aa의 길이를 갖는다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 360개 aa 내지 370개 aa, 예를 들어, 360개 aa, 361개 aa, 362개 aa, 363개 aa, 364개 aa, 365개 aa, 366개 aa, 367개 aa, 368개 aa, 369개 aa, 또는 370개 aa의 길이를 갖는다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 367개 aa의 길이를 갖는다.

[0161] 일부 경우에, 노치 수용체 폴리펩타이드는 예를 들어, 하기의 서열번호: 중 하나를 포함하는 노치 수용체의 아미노산 서열과 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다: 1, 2 및 5-15. 일부 경우에, 노치 수용체 폴리펩타이드의 노치 조절 영역은 포유동물 노치 조절 영역이고, 이는 예를 들어, 마우스 노치 (예를 들어, 마우스 노치1, 마우스 노치2, 마우스 노치3 또는 마우스 노치4) 조절 영역, 래트 노치 조절 영역 (예를 들어, 래트 노치1, 래트 노치2 또는 래트 노치3), 인간 노치 조절 영역 (예를 들어, 인간 노치1, 인간 노치2, 인간 노치3 또는 인간 노치4) 등 또는 포유동물 노치 조절 영역으로부터 유래되고, 예를 들어, 하기 서열번호: 중 하나를 포함하는 포유동물 노치 수용체 아미노산 서열의 포유동물 노치 조절 영역의 아미노산 서열과 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 노치 조절 영역을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 1, 2 및 5-15.

[0162] 본원의 노치 조절 영역은 이의 다양한 성분들 (예를 들어, 도메인, 절단 부위 등)을 포함할 수 있거나 배제할 수 있다. 적절하게 전체 또는 부분적으로 존재할 수 있거나 부재일 수 있는 노치 조절 영역의 상기 성분들의 예는 예를 들어, 하나 이상의 EGF-유사 반복 도메인, 하나 이상의 Lin12/노치 반복 도메인, 하나 이상의 헤테로이량체화 도메인 (예를 들어, HD-N 또는 HD-C), 막관통 도메인, 하나 이상의 단백질용해 절단 부위 (예를 들어, 푸린 유사 프로테아제 부위 (예를 들어, S1 부위), ADAM-패밀리 프로테아제 부위 (예를 들어, S2 부위) 및/또는 감마-세크레타제 부위 (예를 들어, S3 부위) 등을 포함한다. 노치 수용체 폴리펩타이드는 일부 경우에 예를 들어, 텔타-결합 도메인과 같은 노치-리간드 결합 도메인을 포함하는, 하나 이상의 노치 세포외 도메인 전부 또는 일부를 배제할 수 있다. 노치 수용체 폴리펩타이드는 일부 경우에 예를 들어, 텔타-결합 도메인과 같은 노치-리간드 결합 도메인을 포함하는, 하나 이상의 노치 세포외 도메인의 하나 이상의 비기능성 버전을 포함할 수 있다. 노치 수용체 폴리펩타이드는 일부 경우에 하나 이상의 노치 세포내 도메인의 전부 또는 일부를 배제할 수 있고, 이는 예를 들어, 노치 Rbp-관련 분자 도메인(즉, RAM 도메인), 노치 양키린 반복 도메인, 노치 트랜스활성화 도메인, 노치 PEST 도메인 등을 포함한다. 노치 수용체 폴리펩타이드는 일부 경우에 하나 이상의 노치 세포내 도메인의 하나 이상의 비기능성 버전을 포함하고 이는 예를 들어, 비기능성 노치 Rbp-관련 분자 도메인(즉, RAM 도메인), 비기능성 노치 양키린 반복 도메인, 비기능성 노치 트랜스활성화 도메인, 비기능성 노치 PEST 도메인 등을 포함한다.

[0163] *TM 도메인을 포함하는 노치 수용체 폴리펩타이드*

[0164] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 하기의 아미노산 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다: IPYKIEAVKSEPVEPPLPSQLHLMYVAAAFVLLFFVGCGLLSRKRRRLQICQL (서열번호: 89); 여기서, 상기 TM 도메인은 밑줄 쳐져 있고; 여기서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드는 S2 단백질용해 절단 부위 및 S3 단백질용해 절단 부위를 포함하고; 여기서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드는 50개 아미노산 (aa) 내지 65개 aa, 예를 들어, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 또는 65개 aa의 길이를 갖는다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 하기의 아미노산 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다: IPYKIEAVKSEPVEPPLPSQLHLMYVAAAFVLLFFVGCGLLSRKRRRLQICQL (서열번호: 89); 여기서, 상기 TM 도메인은 밑줄 쳐져 있고; 여기서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드는 S2 단백질용해 절단 부위 및 S3 단백질용해 절단 부위를 포함하고; 여기서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드는 56개 아미노산의 길이를 갖는다.

- [0165] LNR 분절, HD-N 분절, HD-C 분절 및 TM 도메인을 포함하는 노치 수용체 폴리펩타이드
- [0166] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 N-말단에서 C-말단으로의 순서로 다음을 포함한다: i) LNR-A 분절; ii) LNR-B 분절; iii) LNR-C 분절; iv) HD-N 분절, v) HD-C 분절; 및 vi) TM 도메인. LNR-A 분절, LNR-B 분절, 및 LNR-C 분절은 총체적으로 “LNR 분절”로서 언급될 수 있다. 상기 노치 수용체 폴리펩타이드는 도 30a에 도식적으로 도시한다.
- [0167] LNR 분절은 도 31a에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1442-1562와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 도 31b-31g에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 90개 아미노산 내지 150개 아미노산, 예를 들어, 90개 아미노산 (aa) 내지 100개 aa, 100개 aa 내지 110개 aa, 110개 aa 내지 120개 aa, 120개 aa 내지 130개 aa, 130개 aa 내지 140개 aa, 또는 140개 aa 내지 150개 aa의 길이를 가질 수 있다. 일부 경우에, LNR 분절은 도 31a에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1442-1562와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 도 31b-31g에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 115개 aa 내지 125개 aa, 예를 들어, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 또는 125개 aa의 길이를 갖는다.
- [0168] LNR 분절은 하기의 아미노산 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다: PPQIEEACELPECQVDAGNKVCNLQCNNHACGWDGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYFSDGHCDSCQNSAGCLFDGDFCQLTEGQCNPPLYDQYCKDHFSDGHCDQGCNSAECEWDGLDC (서열번호: 90); 및 118 내지 122개 아미노산 (예를 들어, 118, 119, 120, 121, 또는 122개 아미노산)의 길이를 가질 수 있다.
- [0169] HD-N 분절은 도 31a에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1563-1664와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 도 31b-31g에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 90개 아미노산(aa) 내지 110개 aa, 예를 들어, 90개 aa 내지 95개 aa, 95개 aa 내지 100개 aa, 100개 aa 내지 105개 aa, 또는 105개 aa 내지 110개 aa의 길이를 가질 수 있다. 일부 경우에, HD-N 분절은 도 31a에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1563-1664와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 도 31b-31g에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 95개 aa 내지 105개 aa, 예를 들어, 95, 96, 98, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 또는 105개 aa의 길이를 갖는다.
- [0170] HD-C 분절은 도 31a에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1665-1733과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 도 31b-31g에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 60개 아미노산(aa) 내지 80개 aa, 예를 들어, 60개 aa 내지 65개 aa, 65개 aa 내지 70개 aa, 70개 aa 내지 75개 aa, 또는 75개 aa 내지 80개 aa의 길이를 가질 수 있다. 일부 경우에, HD-C 분절은 도 31a에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1665-1733과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 도 31b-31g에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 65개 아미노산 내지 75개 아미노산, 예를 들어, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 또는 75개 아미노산의 길이를 갖는다.
- [0171] HD 분절 (HD-N + HD-C)은 하기의 아미노산 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다: AAGTLVLVLLPPDQLRNSFHFLRELSHVLHTNVVFKRDAQGQOMIFPYYGHEELRKHPKIKRSTVGWATSSLLPGTSGGRQRRELDPMDIRGSIVYLEIDNRQCVQSSSQCFQSATDVA AFLGALASLGS LNIPYKIEAVKSEPVEPLP (서열번호: 91); 및 150, 151, 152, 153, 또는 154개 아미노산의 길이를 가질 수 있다.
- [0172] 막관통 분절은 도 31a에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1736 내지 1756과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 도 31b-

31g에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 15개 아미노산(aa) 내지 25개 아미노산, 예를 들어, 15, 16, 17, 18, 29, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개 아미노산의 길이를 가질 수 있다.

[0173] 막관통 분절은 하기의 아미노산 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다: HLMYVAAAFAVLLFFVCGGVLLS (서열번호: 92); 및 21, 22, 23, 24, 또는 25개 아미노산 길이를 가질 수 있다.

[0174] 일부 경우에, 노치 수용체 폴리펩타이드는 약 310개 아미노산 (aa) 내지 약 320개 aa (예를 들어, 310개 aa, 311개 aa, 312개 aa, 313개 aa, 314개 aa, 315개 aa, 316개 aa, 317개 aa, 318개 aa, 319개 aa, 또는 320개 aa)의 길이를 갖고, **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1442-1756과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시한다)을 포함한다.

[0175] 일부 경우에, 노치 수용체 폴리펩타이드는 하기의 아미노산 서열과 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다: PPQIEEACELPECQVDAGNKVCNLQCNNHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYFSDGHCDSCNSAGCLFDGFDQCLTEGQCNPPLYDQYCKDHFSDG HCDQGCNSAECEWDGLDCAEHVPERLAAGTLVLVLLPPDQLRNNSFHFLRELSHVLHTNVVFKRDAQGQMIFFPYYGHEEELRKHP IKRSTVGWATSSLLP GTSGGRQRRELDPMDIRGSIVYLEIDNRQCVQSSSQCFQSATDVA AFLGALASLGS LNIPYKIEAVKSEPVEPPLPSQLHLMYVAAAFAVLLFFVCGGVLLS (서열번호: 93); 및 300개 아미노산 내지 310개 아미노산(예를 들어, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 또는 310개 아미노산)의 길이를 갖는다.

[0176] 일부 경우에, 노치 수용체 폴리펩타이드는 하기의 아미노산 서열과 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다: PCVGSNPCYNQGTCEPTSENPFRCLCPAKFNGLLCHILDYSTGGAGRIDPPQIEEACELPECQVDAGNKVCNLQCNNHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCT QSLQCWKYFSDGHCDSCNSAGCLFDGFDQCLTEGQCNPPLYDQYCKDHFSDGHCDQGCNSAECEWDGLDCAEHVPERLAAGTLVLVLLPPDQLRNNSFHFL RELSHVLHTNVVFKRDAQGQMIFFPYYGHEEELRKHP IKRSTVGWATSSLLPGTSGGRQRRELDPMDIRGSIVYLEIDNRQCVQSSSQCFQSATDVA AFLGA LASLGS LNIPYKIEAVKSEPVEPPLPSQLHLMYVAAAFAVLLFFVCGGVLLS (서열번호: 94); 및 350개 아미노산 내지 370개 아미노산(예를 들어, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 또는 370개 아미노산)의 길이를 갖는다.

[0177] 단일 EGF 반복체, LNR 분절, HD-N 분절, HD-C 분절 및 TM 도메인을 포함하는 노치 수용체 폴리펩타이드

[0178] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 N-말단에서 C-말단으로의 순서로 다음을 포함한다: i) 단일 EGF 반복체; ii) LNR 분절; iii) HD-N 분절; iv) HD-C 분절, 및 v) TM 도메인을 포함한다. 상기 노치 수용체 폴리펩타이드는 **도 30b**에 도식적으로 도시한다.

[0179] EGF 반복체는 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1390 내지 1430과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 35개 아미노산(aa) 내지 45개 aa(예를 들어, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 또는 45개 aa)의 길이를 가질 수 있다.

[0180] EGF 반복체는 하기의 아미노산 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다: PCVGSNPCYNQGTCEPTSENPFRCLCPAKFNGLLCH (서열번호: 95); 및 35개 아미노산 내지 40개 아미노산 (예를 들어, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40개 아미노산)의 길이를 가질 수 있다.

[0181] LNR 분절은 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1442-1562와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 90개 아미노산 내지 150개 아미노산, 예를 들어, 90개 아미노산 (aa) 내지 100개 aa, 100개 aa 내지 110개 aa, 110개 aa 내지 120개 aa, 120개 aa 내지 130개 aa, 130개 aa 내지 140개 aa, 또는 140개 aa 내지 150개 aa의 길이를 가질 수 있다. 일부 경우에, LNR 분절은 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아

미노산 1442-1562와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 115개 aa 내지 125개 aa, 예를 들어, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 또는 125개 aa의 길이를 갖는다.

[0182] LNR 분절은 하기의 아미노산 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다: PPQIEEACELPECQVDAGNKVCNLQCNHACGWDGGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYFSDGHCDSCNSAGCLFDGFDCLTEGQCNPPLYDQYCKDHFSDG HCDQGCNSAECEWDGLDC (서열번호: 90); 및 118 내지 122개 아미노산 (예를 들어, 118, 119, 120, 121, 또는 122 개 아미노산)의 길이를 가질 수 있다.

[0183] HD-N 분절은 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1563-1664와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 90개 아미노산(aa) 내지 110개 aa, 예를 들어, 90개 aa 내지 95개 aa, 95개 aa 내지 100개 aa, 100개 aa 내지 105개 aa, 또는 105개 aa 내지 110개 aa의 길이를 가질 수 있다. 일부 경우에, HD-N 분절은 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1563-1664와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 95개 aa 내지 105개 aa, 예를 들어, 95, 96, 98, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 또는 105개 aa의 길이를 갖는다.

[0184] HD-C 분절은 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1665-1733과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 60개 아미노산(aa) 내지 80개 aa, 예를 들어, 60개 aa 내지 65개 aa, 65개 aa 내지 70개 aa, 70개 aa 내지 75개 aa, 또는 75개 aa 내지 80개 aa의 길이를 가질 수 있다. 일부 경우에, HD-C 분절은 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1665-1733과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 65개 아미노산 내지 75개 아미노산, 예를 들어, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 또는 75개 아미노산의 길이를 갖는다.

[0185] HD 분절 (HD-N + HD-C)은 하기의 아미노산 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다: AAGTLVLVLLPPDQLRNSFHLRELSHVLHTNVVFKRDAQGQQMIFPYGHEEELRKHP1KRSTVGWATSSLLPGTSGGQRRELDPMDIRGSIVYLEID NRQCVQSSSQCFQSATDVA AFLGALASLGS LNIPYKIEAVKSEPVEPLP (서열번호: 91); 및 150, 151, 152, 153, 또는 154개 아미노산의 길이를 가질 수 있다.

[0186] 막관통 분절은 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1736 내지 1756과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 15개 아미노산(aa) 내지 25개 아미노산, 예를 들어, 15, 16, 17, 18, 29, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개 아미노산의 길이를 가질 수 있다.

[0187] 막관통 분절은 하기의 아미노산 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다: HLMYVAAAFFVLLFFVGCGVLLS (서열번호: 92); 및 21, 22, 23, 24, 또는 25개 아미노산 길이를 가질 수 있다.

[0188] 일부 경우에, 노치 수용체 폴리펩타이드는 약 360개 아미노산 (aa) 내지 약 375개 aa (예를 들어, 360개 aa, 361개 aa, 362개 aa, 363개 aa, 364개 aa, 365개 aa, 366개 aa, 367개 aa, 368개 aa, 369개 aa, 또는 370개 aa, 371개 aa, 372개 aa, 373개 aa, 374개 aa 또는 375개 aa)의 길이를 갖고, **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1390-1756과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시한다)을 포함한다.

- [0189] 일부 경우에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 합성 링커를 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에, 노치 수용체 폴리펩타이드는 N-말단에서 C-말단으로의 순서로 다음을 포함한다: i) 합성 링커; ii) EGF 반복체; iii) LNR 분절; iv) HD-N 분절, v) HD-C 분절; 및 vi) TM 도메인. 상기 노치 수용체 폴리펩타이드는 **도 30c**에 도식적으로 도시한다.
- [0190] 합성 링커는 약 10개 아미노산 (aa) 내지 약 200개 aa, 예를 들어, 10개 aa 내지 25개 aa, 25개 aa 내지 50개 aa, 50개 aa 내지 75개 aa, 75개 aa 내지 100개 aa, 100개 aa 내지 125개 aa, 125개 aa 내지 150개 aa, 150개 aa 내지 175개 aa 또는 175개 aa 내지 200개 aa의 길이를 가질 수 있다. 합성 링커는 10개 aa 내지 30개 aa, 예를 들어, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개 aa의 길이를 가질 수 있다. 합성 링커는 30개 aa 내지 50개 aa, 예를 들어, 30개 aa 내지 35개 aa, 35개 aa 내지 40개 aa, 40개 aa 내지 45개 aa, 또는 45개 aa 내지 50개 aa의 길이를 가질 수 있다.
- [0191] 일부 경우에, 본원에 기재된 바와 같은 합성 링커는 세포의 단백질 구조적 도메인 또는 이의 일부를 포함할 수 있다. 합성 링커로서 사용하기 위해 적합한 세포의 단백질 구조적 도메인은 예를 들어, Ig-유사 세포의 구조적 도메인, Fc 세포의 구조적 도메인, 피브로넥틴 세포의 구조적 도메인 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 합성 링커는 다수의 세포의 단백질 구조적 도메인을 포함할 수 있고, 여기서, 상기 다수의 도메인은 다수의 동일한 도메인 또는 다수의 상이한 도메인을 포함할 수 있다.
- [0192] 2-11 EGF 반복체, LNR 분절, HD-N 분절, HD-C 분절 및 TM 도메인을 포함하는 노치 수용체 폴리펩타이드
- [0193] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 N-말단에서 C-말단으로의 순서로 다음을 포함한다: i) 2 내지 11개 EGF 반복체; ii) LNR 분절; iii) HD-N 분절; iv) HD-C 분절, 및 v) TM 도메인을 포함한다. 상기 노치 수용체 폴리펩타이드는 **도 30d**에 도식적으로 도시한다.
- [0194] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 N-말단에서 C-말단으로의 순서로 다음을 포함한다: i) 2개의 EGF 반복체; ii) LNR 분절; iii) HD-N 분절; iv) HD-C 분절, 및 v) TM 도메인을 포함한다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 N-말단에서 C-말단으로의 순서로 다음을 포함한다: i) 3개의 EGF 반복체; ii) LNR 분절; iii) HD-N 분절; iv) HD-C 분절, 및 v) TM 도메인을 포함한다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 N-말단에서 C-말단으로의 순서로 다음을 포함한다: i) 4개의 EGF 반복체; ii) LNR 분절; iii) HD-N 분절; iv) HD-C 분절, 및 v) TM 도메인을 포함한다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 N-말단에서 C-말단으로의 순서로 다음을 포함한다: i) 5개의 EGF 반복체; ii) LNR 분절; iii) HD-N 분절; iv) HD-C 분절, 및 v) TM 도메인을 포함한다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 N-말단에서 C-말단으로의 순서로 다음을 포함한다: i) 6개의 EGF 반복체; ii) LNR 분절; iii) HD-N 분절; iv) HD-C 분절, 및 v) TM 도메인을 포함한다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 N-말단에서 C-말단으로의 순서로 다음을 포함한다: i) 7개의 EGF 반복체; ii) LNR 분절; iii) HD-N 분절; iv) HD-C 분절, 및 v) TM 도메인을 포함한다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 N-말단에서 C-말단으로의 순서로 다음을 포함한다: i) 8개의 EGF 반복체; ii) LNR 분절; iii) HD-N 분절; iv) HD-C 분절, 및 v) TM 도메인을 포함한다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 N-말단에서 C-말단으로의 순서로 다음을 포함한다: i) 9개의 EGF 반복체; ii) LNR 분절; iii) HD-N 분절; iv) HD-C 분절, 및 v) TM 도메인을 포함한다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 N-말단에서 C-말단으로의 순서로 다음을 포함한다: i) 10개의 EGF 반복체; ii) LNR 분절; iii) HD-N 분절; iv) HD-C 분절, 및 v) TM 도메인을 포함한다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드는 N-말단에서 C-말단으로의 순서로 다음을 포함한다: i) 11개의 EGF 반복체; ii) LNR 분절; iii) HD-N 분절; iv) HD-C 분절, 및 v) TM 도메인을 포함한다.
- [0195] EGF 반복체는 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1390 내지 1430과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 35개 아미노산(aa) 내지 45개 aa(예를 들어, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 또는 45개 aa)의 길이를 가질 수 있다.
- [0196] EGF 반복체는 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 869-905(dinecvlspcrhgasqntthggyrchcqagysgrnce; 서

열번호: 96)와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 35개 아미노산 내지 약 40개 아미노산(aa)(예를 들어, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40개 aa)의 길이를 가질 수 있다.

[0197] EGF 반복체는 도 31a에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 907-943(didcrpnpchnngsctdintafcdclpgfrgtfce; 서열번호: 97)과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 35개 아미노산 내지 약 40개 아미노산(aa)(예를 들어, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40개 aa)의 길이를 가질 수 있다.

[0198] EGF 반복체는 도 31a에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 945-981(dinecasdpcranganctdcvdsytctcpagfsgihce; 서열번호: 98)과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 35개 아미노산 내지 약 40개 아미노산(aa)(예를 들어, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40개 aa)의 길이를 가질 수 있다.

[0199] EGF 반복체는 도 31a에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 988-1019(tesscfnggtcvdnginsftclcpvgftgsycq; 서열번호: 99)와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 30개 아미노산 내지 약 35개 아미노산(aa)(예를 들어, 30, 31, 32, 33, 34, 또는 35개 aa)의 길이를 가질 수 있다.

[0200] EGF 반복체는 도 31a에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1021-1057(dvnecdsqpc lhggctcdqgcgsyrctcpqgytgpnqc; 서열번호: 100)과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 35개 아미노산 내지 약 40개 아미노산(aa)(예를 들어, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40개 aa)의 길이를 가질 수 있다.

[0201] EGF 반복체는 도 31a에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1064-1090(dsspcknggkwcqthtqyrcecpsgwt; 서열번호: 101)과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 25개 아미노산 내지 약 30개 아미노산(aa)(예를 들어, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개 aa)의 길이를 가질 수 있다.

[0202] EGF 반복체는 도 31a에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1146-1180(lvdecspspcnqngatctdylggysckcvagyhgvnc; 서열번호: 102)과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 35개 아미노산 내지 약 40개 아미노산(aa)(예를 들어, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40개 aa)의 길이를 가질 수 있다.

[0203] EGF 반복체는 도 31a에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1184-1219(ideclshpcnqnggtcldlpntykcscprgtqgvhce; 서열번호: 103)와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 35개 아미노산 내지 약 40개 아미노산(aa)(예를 들어, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40개 aa)의 길이를 가질 수 있다.

[0204] EGF 반복체는 도 31a에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1238-1265(cfnnngtcvdqvggysctcppgfvgerce; 서열번호: 104)와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 25개 아미노산 내지 약 30개 아미노산(aa)(예를 들어, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개 aa)의 길이를 가질 수 있다.

[0205] EGF 반복체는 아미노산 서열 1267-1305 (dvneclsnpcdargtqncvqrvndfhcecraghtgrrce; (서열번호: 와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다: **도 31a**아미노산 서열의 105), 또는 또 다른 노치 수용체 폴리

펩타이드의 상응하는 분절(여기서, 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다); 및 35개 아미노산 내지 약 40개 아미노산 (aa) (예를 들어, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40개 aa)의 길이를 가질 수 있다.

[0206] EGF 반복체는 하기의 아미노산 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다: PCVGSNPCYNQGTCEPTSENPYRCLCPAKFNGLLCH (서열번호: 95); 및 35개 아미노산 내지 40개 아미노산 (예를 들어, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40개 아미노산)의 길이를 가질 수 있다.

[0207] LNR 분절은 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1442-1562와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 90개 아미노산 내지 150개 아미노산, 예를 들어, 90개 아미노산 (aa) 내지 100개 aa, 100개 aa 내지 110개 aa, 110개 aa 내지 120개 aa, 120개 aa 내지 130개 aa, 130개 aa 내지 140개 aa, 또는 140개 aa 내지 150개 aa의 길이를 가질 수 있다. 일부 경우에, LNR 분절은 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1442-1562와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 115개 aa 내지 125개 aa, 예를 들어, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 또는 125개 aa의 길이를 갖는다.

[0208] LNR 분절은 하기의 아미노산 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다: PPQIEEACELPECQVDAGNKVCNLQCNHACGWDGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYFSDGHCDSCQNSAGCLFDGFDCLTEGQCNPPLYDQYCKDHFSDGHCDQGCNSAECEWDLDC (서열번호: 90); 및 118 내지 122개 아미노산 (예를 들어, 118, 119, 120, 121, 또는 122개 아미노산)의 길이를 가질 수 있다.

[0209] HD-N 분절은 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1563-1664와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 90개 아미노산(aa) 내지 110개 aa, 예를 들어, 90개 aa 내지 95개 aa, 95개 aa 내지 100개 aa, 100개 aa 내지 105개 aa, 또는 105개 aa 내지 110개 aa의 길이를 가질 수 있다. 일부 경우에, HD-N 분절은 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1563-1664와 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 95개 aa 내지 105개 aa, 예를 들어, 95, 96, 98, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 또는 105개 aa의 길이를 갖는다.

[0210] HD-C 분절은 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1665-1733과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 60개 아미노산(aa) 내지 80개 aa, 예를 들어, 60개 aa 내지 65개 aa, 65개 aa 내지 70개 aa, 70개 aa 내지 75개 aa, 또는 75개 aa 내지 80개 aa의 길이를 가질 수 있다. 일부 경우에, HD-C 분절은 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1665-1733과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 65개 아미노산 내지 75개 아미노산, 예를 들어, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 또는 75개 아미노산의 길이를 갖는다.

[0211] HD 분절 (HD-N + HD-C)은 하기의 아미노산 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다: AAGTLVLVLLPPDQLRNNSEHFLRELHVLHTNVVFKRDAQGQOMIFPYYGHEELRKHPKIKRSTVGWATSSLLPGTSGGRQRRELDPMDIRGSIVYLEIDNRQCVQSSSQCFQSATDVA AFLGALASLGNIPYKIEAVKSEPVEPLP (서열번호: 91); 및 150, 151, 152, 153, 또는 154개 아미노산의 길이를 가질 수 있다.

[0212] 막관통 분절은 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1736 내지 1756과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산

서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 15개 아미노산(aa) 내지 25개 아미노산, 예를 들어, 15, 16, 17, 18, 29, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개 아미노산의 길이를 가질 수 있다.

[0213] 막관통 분절은 하기의 아미노산 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다: HLMYVAAAFFVLLFFVGCGLLS (서열번호: 92); 및 21, 22, 23, 24, 또는 25개 아미노산 길이를 가질 수 있다.

[0214] 일부 경우에, 노치 수용체 폴리펩타이드는 약 490개 아미노산 (aa) 내지 약 900개 aa의 길이를 갖고 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 i) 아미노산 1267-1756; ii) 1238-1756; iii) 1184-1756; iv) 1146-1756; v) 1064-1756; vi) 1021-1756; vii) 988-1756; viii) 945-1756; ix) 907-1756; 또는 x) 869-1756과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절을 포함하고, 여기서, 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다.

[0215] 일부 경우에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 합성 링커를 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에, 노치 수용체 폴리펩타이드는 N-말단에서 C-말단으로의 순서로 다음을 포함한다: i) 2 내지 11개 EGF 합성 링커; ii) 합성 링커; iii) LNR 분절; iv) HD-N 분절, v) HD-C 분절; 및 vi) TM 도메인. 상기 노치 수용체 폴리펩타이드는 **도 30e**에 도식적으로 도시한다.

[0216] 합성 링커는 약 10개 아미노산 (aa) 내지 약 200개 aa, 예를 들어, 10개 aa 내지 25개 aa, 25개 aa 내지 50개 aa, 50개 aa 내지 75개 aa, 75개 aa 내지 100개 aa, 100개 aa 내지 125개 aa, 125개 aa 내지 150개 aa, 150개 aa 내지 175개 aa 또는 175개 aa 내지 200개 aa의 길이를 가질 수 있다. 합성 링커는 10개 aa 내지 30개 aa, 예를 들어, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개 aa의 길이를 가질 수 있다. 합성 링커는 30개 aa 내지 50개 aa, 예를 들어, 30개 aa 내지 35개 aa, 35개 aa 내지 40개 aa, 40개 aa 내지 45개 aa, 또는 45개 aa 내지 50개 aa의 길이를 가질 수 있다.

[0217] HD-C 분절 및 TM 도메인을 포함하는 노치 수용체 폴리펩타이드

[0218] 일부 경우에, 노치 수용체 폴리펩타이드는 N-말단에서 C-말단으로의 순서로 i) HD-C 분절; 및 ii) TM 도메인을 포함하고, 여기서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드는 LNR 분절을 포함하지 않는다. 일부 경우에, LNR 분절은 이 종성 폴리펩타이드로 대체된다. 상기 노치 수용체 폴리펩타이드는 **도 30f**에 도식적으로 도시한다.

[0219] HD-C 분절은 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1665-1733과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 60개 아미노산(aa) 내지 80개 aa, 예를 들어, 60개 aa 내지 65개 aa, 65개 aa 내지 70개 aa, 70개 aa 내지 75개 aa, 또는 75개 aa 내지 80개 aa의 길이를 가질 수 있다. 일부 경우에, HD-C 분절은 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1665-1733과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 65개 아미노산 내지 75개 아미노산, 예를 들어, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 또는 75개 아미노산의 길이를 갖는다.

[0220] 막관통 분절은 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1736 내지 1756과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 15개 아미노산(aa) 내지 25개 아미노산, 예를 들어, 15, 16, 17, 18, 29, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개 아미노산의 길이를 가질 수 있다.

[0221] 막관통 분절은 하기의 아미노산 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다: HLMYVAAAFFVLLFFVGCGLLS (서열번호: 92); 및 21, 22, 23, 24, 또는 25개 아미노산 길이를 가질 수 있다.

[0222] 일부 경우에, 노치 수용체 폴리펩타이드는 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1665 내지 1756과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는

분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함할 수 있고; 85개 아미노산 aa 내지 95개 aa(예를 들어, 85, 86, 98, 98, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 또는 95개 aa)의 길이를 갖는다.

- [0223] 일부 경우에, 노치 수용체 폴리펩타이드는 **도 31a**에 도시된 아미노산 서열의 아미노산 1665 내지 1756과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 또 다른 노치 수용체 폴리펩타이드의 상응하는 분절 (여기서, 상기 상응하는 분절의 예는 **도 31b-31g**에 도시되어 있다)을 포함하고; 노치 수용체 폴리펩타이드의 N-말단에서 인-프레임으로 융합된 이중성 폴리펩타이드를 포함한다.
- [0224] 단백질용해 절단 부위
- [0225] 상기 주지된 바와 같이, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 예를 들어, 50개 아미노산 내지 1000개 아미노산의 길이를 갖고 하나 이상의 단백질용해 절단 부위를 갖는, 노치 수용체 폴리펩타이드를 포함한다.
- [0226] 일부 경우에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 단지 하나의 단백질용해 절단 부위를 포함한다. 일부 경우에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 2개의 단백질용해 절단 부위를 포함한다. 일부 경우에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 3개의 단백질용해 절단 부위를 포함한다. 단순히 하기 위해, 절단 부위는 본원에서 “S1,” “S2,” 및 “S3” 단백질용해 절단 부위로서 언급될 것이다.
- [0227] 일부 경우에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 S1 단백질용해 절단 부위를 포함한다. S1 단백질용해 절단 부위는 HD-N 분절과 HD-C 분절 사이에 위치할 수 있다. 일부 경우에, S1 단백질용해 절단 부위는 푸린-유사 프로테아제 절단 부위이다. 푸린-유사 프로테아제 절단 부위는 캐노니컬 서열 Arg-X-(Arg/Lys)-Arg (서열번호: 130)을 가질 수 있고, 여기서, X는 임의의 아미노산이고; 상기 프로테아제는 캐노니컬 서열에 바로 인접한 C-말단을 절단한다. 예를 들어, 일부 경우에, S1 단백질용해 절단 부위를 포함하는 아미노산 서열은 아미노산 서열 GRRRRELDPM (서열번호: 106)을 가질 수 있고, 여기서, 절단은 “RE” 서열 사이에서 일어난다. 또 다른 예로서, S1 단백질용해 절단 부위를 포함하는 아미노산 서열은 아미노산 서열 RQRRELDPM(서열번호: 107)을 가질 수 있고, 여기서, 절단은 “RE” 서열 사이에서 일어난다.
- [0228] 일부 경우에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 S2 단백질용해 절단 부위를 포함한다. S2 단백질용해 절단 부위는 HD-C 분절 내에 위치할 수 있다. 일부 경우에, S2 단백질용해 절단 부위는 예를 들어, ADAM-17-유형 프로테아제 절단 부위와 같은 ADAM 패밀리 유형 프로테아제 절단 부위이다. ADAM-17-유형의 프로테아제 절단 부위는 Ala-Val 디펩타이드 서열을 포함할 수 있고, 여기서, 상기 효소는 Ala와 Val 사이를 절단한다. 예를 들어, 일부 경우에, S2 단백질용해 절단 부위를 포함하는 아미노산 서열은 아미노산 서열 KIEAVKSE (서열번호: 108)를 가질 수 있고, 여기서, 절단은 “AV” 서열 사이에서 일어난다. 또 다른 예로서, S2 단백질용해 절단 부위를 포함하는 아미노산 서열은 아미노산 서열 KIEAVQSE(서열번호: 109)를 가질 수 있고, 여기서, 절단은 “AV” 서열 사이에서 일어난다.
- [0229] 일부 경우에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 S3 단백질용해 절단 부위를 포함한다. S3 단백질용해 절단 부위는 TM 도메인 내에 위치할 수 있다. 일부 경우에, S3 단백질용해 절단 부위는 감마-세크레타제 (γ-세크레타제) 절단 부위이다. γ-세크레타제 절단 부위는 Gly-Val 디펩타이드 서열을 포함할 수 있고, 여기서, 상기 효소는 Gly와 Val 사이를 절단한다. 예를 들어, 일부 경우에, S3 단백질용해 절단 부위는 아미노산 서열은 아미노산 서열 VGCGVLLS (서열번호: 110)를 갖고, 여기서, 절단은 “GV” 서열 사이에서 일어난다. 일부 경우에서, S3 단백질용해 절단 부위는 아미노산 서열 GCGVLLS (서열번호: 111)를 포함한다.
- [0230] 일부 경우에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 S1 단백질용해 절단 부위가 없다. 일부 경우에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 S2 단백질용해 절단 부위가 없다. 일부 경우에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 S3 단백질용해 절단 부위가 없다. 일부 경우에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 S1 단백질용해 절단 부위와 S2 단백질용해 절단 부위 둘 다가 없다. 일부 경우에서, 노치 수용체 폴리펩타이드는 S3 단백질용해 절단 부위를 포함하고; S1 단백질용해 절단 부위와 S2 단백질용해 절단 부위 둘 다가 없다. 이의 예는 **도 30g**에 도식적으로 도시한다.
- [0231] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 노치 수용체 폴리펩타이드는 **도 32a-32b**의 노치 수용체 폴리펩타이드일 수 있거나 **도 32a-32b**에 존재하는 노치 수용체 폴리펩타이드의 전부를 포함하거나 전혀 포함하지 않거나 보다 많은 부분을 포함할 수 있다.
- [0232] 본원에 기재된 키메라 폴리펩타이드 및 방법 및 회로에 사용하기 위해 채택될 수 있는 특정 노치 수용체 폴리펩타이드 및 이의 성분은 예를 들어, PCT 출원 번호 US2016/019188에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않

는다(공개번호 제 WO 2016/138034호), 이의 개시내용은 이의 전문이 본원에 참조로 인용됨.

- [0233] 세포내 도메인
- [0234] 상기 주지된 바와 같이, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 키메라 폴리펩타이드의 세포의 특이적 결합 구성원의 결합 파트너로의 결합 후 방출되는 세포내 도메인을 포함하고, 여기서, 그러한 결합은 상기 언급된 단백질용해 절단 부위의 절단을 유도한다.
- [0235] 세포내 도메인은 노치 수용체 폴리펩타이드에 이중성인 아미노산 서열을 포함한다. 다른 말로, 세포내 도메인은 노치 수용체 폴리펩타이드에 천연적으로 존재하지 않는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0236] 일부 경우에서, 키메라 폴리펩타이드로부터 방출되는 경우 세포내 도메인은 세포내에서 전사 반응을 유도하거나 다르게는 전사를 조절한다. 예를 들어, 일부 경우에서, 세포내 도메인은 세포 내 전사를 활성화시키고 따라서 전사 활성화인자로서 작용하고 전사 활성화 도메인을 함유할 수 있다.
- [0237] 세포내 도메인은 필수적으로 발현된 펩타이드 또는 단백질에 기인할 수 있는 임의의 이펙터 기능을 제공할 수 있고, 여기서, 그러한 이펙터 기능은 예를 들어, 세포에 의한 하나 이상의 사이토킨의 증가된 생성; 세포에 의한 호르몬의 증가되거나 감소된 생성; 세포에 의한 항체의 생성; 기관 활성화에서의 변화; 세포 내 폴리펩타이드의 트래픽킹에서의 변화; 표적 유전자의 전사에서의 변화; 단백질 활성화에서의 변화; 세포 활성화, 예를 들어, 세포 사멸에서의 변화; 세포 증식; 세포 분화에 대한 효과; 세포 생존에 대한 효과; 세포 신호전달 반응의 조절 등을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 세포내 도메인은 키메라 폴리펩타이드로부터 방출되는 경우 표적 유전자의 전사에서의 변화를 제공한다. 일부 경우에서, 키메라 폴리펩타이드로부터 방출되는 경우 세포내 도메인은 표적 유전자의 전사에서의 증가를 제공한다. 일부 경우에서, 키메라 폴리펩타이드로부터 방출되는 경우 세포내 도메인은 표적 유전자의 발현에서의 감소를 제공한다.
- [0238] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드의 세포내 도메인은 전사 활성화인자를 포함한다. 임의의 간편한 전사 활성화인자는 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 세포내 도메인에 유용할 수 있다. 세포 또는 시스템내에서, 전사 활성화인자는 전사 활성화인자에 응답하는 전사 조절 요소와 쌍을 이루어, 예를 들어, 상기 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된 목적하는 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산의 발현을 구동시킨다. 유용한 전사 활성화인자, 전사 조절 요소, 활성화인자/조절 요소 쌍 및 상기 시스템의 성분들은 예를 들어, 하기 문헌에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는 유도성 발현 시스템에 사용되는 것들을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다: Goverdhana 외 Mol Ther. (2005) 12(2): 189-211; 미국특허 출원 공개번호 20160152701, 20150376627, 20130212722, 20070077642, 20050164237, 20050066376, 20040235169, 20040038249, 20030220286, 20030199022, 20020106720; 이의 개시내용은 이들의 전문이 본원에 참조로 인용됨.
- [0239] 일부 경우에, 유용한 전사 활성화인자는 포유동물 전사 인자 또는 이의 가공되거나 돌연변이된 형태를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 유용한 전사 활성화인자는 인간 전사 인자 또는 이의 가공되거나 돌연변이된 형태를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 유용한 전사 활성화인자는 마우스 전사 인자 또는 이의 가공되거나 돌연변이된 형태를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 유용한 전사 활성화인자는 래트 전사 인자 또는 이의 가공되거나 돌연변이된 형태를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 유용한 전사 활성화인자는 소 전사 인자 또는 이의 가공되거나 돌연변이된 형태를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 유용한 전사 활성화인자는 돼지 전사 인자 또는 이의 가공되거나 돌연변이된 형태를 포함할 수 있다.
- [0240] 일부 경우에, 포유동물 전사 인자의 사용은 상기 전사 인자가 포유동물에서 면역 반응을 유도할 기회를 감소시킬 수 있다. 일부 경우에, 예를 들어, 돌연변이되거나 가공된 포유동물 전사 인자를 포함하는 가공되거나 돌연변이된 전사의 사용은 상기 전사 인자가 포유동물에서 면역 반응을 유도할 기회를 감소시킬 수 있다. 유용한 포유동물 전사 인자는 예를 들어, 아연 핑거 (ZnF) 단백질을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0241] 일부 경우에, 세포내 도메인은 전사 활성화인자이다. 일부 경우에, 세포내 도메인은 하기의 테트라사이클린-조절된 전사 활성화인자 (tTA) 아미노산 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다: MSRLDKSKVINSALELLNEVGIEGLTTRKLAQKLGVEQPTLYWHVKNKRALLDALAIEMDRHHTHFCPLEGESWQDFLRNNAKSFRCALLSHRDGAKVHLGTRPTEKQYETLENQLAFLCQQGFSLENALYALSavgHFTLGCVLDDQEHQVAKKEERTPTTDSMPPLLRQAIELFDHQGAEPFLFGLLELIICGLEKQLKCESGGPADALDDFDLMDLPADALDDFDLMDLPADALDDFDLMDLPG (서열번호: 112); 및 약 245개 아미노산 내지 252개 아미노산 (예를 들어, 248, 249, 250, 251, 또는 252개 아미노산)의 길이를 갖는다.
- [0242] 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 전사 활성화인자를 포함한다. 일부 경우에, 전사 활성화인자는 GAL4-VP16이

다. 일부 경우에, 전사 활성화인자는 VP64 Zip(+)이다. 일부 경우에, 전사 활성화인자는 가공된 단백질, 예를 들어, VP64와 같은 이펙터 도메인에 융합된 아연 핑거 또는 TALE 기반 DNA 결합 도메인이다. 당업계에 공지된 다양한 다른 전사 활성화인자가 사용에 적합하다.

[0243] 일부 경우에, 세포내 도메인은 하기의 GAL4-VP64 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다: MKLLSSIEQACDLCRLKKLKSKEKPKCAKCLKNNWECRYSPKTKRSPLTRAHLTEVESRLERLEQLFLLIFPREDLDMILKMDSLQDIKALLTGLFVQDNV NKDAVTDRLASVETDMPPLTLRQHRISATSSSEESSNKGQRLTVSAAAGSGSGSGSDALDDFDLMDLGSALDDFDLMDLGSALDDFDLMDLGSALDDFDLMDLGS (서열번호: 113); 및 208 내지 214개 아미노산(예를 들어, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 또는 214개 아미노산)의 길이를 갖는다.

[0244] 일부 경우에, 세포내 도메인은 하기의 VP64 Zip(+) 전사 활성화인자 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다: PKKKRKVDALDDFDLMDLGSALDDFDLMDLGSALDDFDLMDLGSALDDFDLMDLGSALDDFDLMDLGSALDDFDLMDLGSALDDFDLMDLGS (서열번호: 114); 및 105 내지 115개 아미노산(예를 들어, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114 또는 115개 아미노산)의 길이를 갖는다.

[0245] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드의 세포내 도메인은 키메라 폴리펩타이드의 활성화 시, POI의 발현을 유도한다. POI는 필수적으로 임의의 폴리펩타이드일 수 있고, 연구 목적의 폴리펩타이드(예를 들어, 리포터 폴리펩타이드, 돌연변이된 폴리펩타이드, 신규한 합성 폴리펩타이드 등), 치료학적 목적의 폴리펩타이드(예를 들어, 천연적으로 존재하는 치료학적 단백질, 제조합 치료학적 폴리펩타이드 등), 산업 목적의 폴리펩타이드(예를 들어, 제조와 같은 산업적 응용에 사용되는 폴리펩타이드) 등을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[0246] 일부 경우에, POI는 예를 들어, 종양, 암 등과 같은 신생물을 치료하기 위한 치료학적 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는 치료학적 폴리펩타이드일 수 있다. 일부 경우에, 신생물을 치료하기 위한 치료학적 POI는 암에 대한 면역치료요법에 사용되는 POI일 수 있다. 일부 경우에서, 치료학적 POI는 CAR일 수 있다. 일부 경우에서, 치료학적 POI는 TCR일 수 있다. 일부 경우에서, 치료학적 POI는 항체일 수 있다. 일부 경우에서, 치료학적 POI는 키메라 이중특이적 결합 구성원일 수 있다. 일부 경우에서, 치료학적 POI는 선천적 면역 반응 유도제일 수 있다. 일부 경우에서, 치료학적 POI는 면역 억제 인자일 수 있다.

[0247] 본원의 개시내용의 POI는 직교화된 POI를 포함한다. 직교화된 POI는 이들의 본래 또는 야생형 형태로부터 변형되어 상기 직교 POI가 특이적 직교화된 파트너와 상호작용하거나 결합하지만 비변형되거나 야생형 파트너와 특이적으로 또는 실질적으로 반응하지 않는 상기 POI를 포함한다. 임의의 POI는 직교화될 수 있고 예를 들어, 본원에 기재된 상기 POI를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0248] 일부 경우에서, 치료학적 POI는 항-Fc CAR일 수 있다. 항-Fc CAR은 일반적으로 Fc 수용체의 세포의 도메인, 세포내 신호전달 도메인 및 임의로 동시-자극 도메인을 포함한다. 치료학적 내용에 의존하여, 항-Fc CAR은 예를 들어, Fc-감마 수용체 (예를 들어, Fc γ RI (CD64), Fc γ RIIA (CD32), Fc γ RIIB (CD32), Fc γ RIIIA (CD16a), Fc γ RIIIB (CD16b)), Fc-알파 수용체 (예를 들어, Fc α RI (CD89)) 또는 Fc-엡실론 수용체(예를 들어, Fc ϵ RI, Fc ϵ RII (Cd23))를 포함하는 임의의 Fc 수용체의 세포의 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에서, 항-Fc CAR은 CD16 Fc 수용체의 세포의 도메인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 항-Fc CAR은 CD16Fc 수용체의 세포의 도메인, CD3-제타 세포내 신호전달 도메인 및 4-1BB 동시-자극 도메인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 항-Fc CAR은 항체-커플링된 T-세포 수용체 (ACTR)일 수 있고, 예를 들어, 하기 제조원으로부터 시판되는 것들이다 (제조원: Unum Therapeutics Inc.;Cambridge, MA).

[0249] 일부 경우에, 항-Fc CAR의 하나 이상의 도메인은 상기 도메인이 예를 들어, 세포 내 신호전달 성질을 조절하기 위해(예를 들어, 신호전달을 증가시키거나 신호전달을 감소시키기 위해), 결합 파트너에 대한 친화성을 조절하도록 (예를 들어, 친화성을 증가시키거나 친화성을 감소시키기 위해) 돌연변이된 경우 등을 포함하는 돌연변이된 도메인일 수 있다.

[0250] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 세포 상에서 발현되어, 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 파트너에 결합 시, 키메라 폴리펩타이드의 세포내 도메인은 세포 내 핵산 서열로부터 항-Fc CAR의 전사를 유도할 수 있다. 일부 경우에, 항-Fc CAR 및 종양 항원에 결합하는 항체는 상기 대상체에 투여될 수 있고, 또한

상기 세포가 투여된다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 세포 상에서 발현되어, 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 파트너에 결합 시, 키메라 폴리펩타이드의 세포내 도메인은 항-FcCAR, 및 항-FcCAR 및 세포 내 하나 이상의 핵산 서열로부터 종양 항원을 결합하는 항체의 전사를 유도할 수 있다.

- [0251] 일부 경우에서, 치료학적 POI는 키메라 이중특이적 결합 구성원일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, “키메라 이중특이적 결합 구성원”이란 2개의 상이한 결합 파트너 (예를 들어, 2개의 상이한 항원)에 대해 이원 특이성을 갖는 키메라 폴리펩타이드를 의미한다. 키메라 이중특이적 결합 구성원의 비제한적인 예는 이중특이적 항체, 이중특이적 접합된 모노클로날 항체(mab)₂, 이중특이적 항체 단편(예를 들어, F(ab)₂, 이중특이적 scFv, 이중특이적 디아바디, 단일쇄 이중특이적 디아바디, 등), 이중특이적 T 세포 인계이저 (BiTE), 이중특이적 접합된 단일 도메인 항체, 미카바디 및 이의 돌연변이체 등을 포함한다. 키메라 이중특이적 결합 구성원의 비제한적인 예는 또한 하기 문헌에 기재된 상기 키메라 이중특이적 체제를 포함한다. *MAbs*. (2012) 4(2): 182-197; Stamova 외 *Antibodies* 2012, 1(2), 172-198; Farhadfar 외 *Leuk Res*. (2016) 49:13-21; Benjamin 외 *Ther Adv Hematol*. (2016) 7(3): 142-56; Kiefer 외 *Immunol Rev*. (2016) 270(1): 178-92; Fan 외 *J Hematol Oncol*. (2015) 8:130; May 외 *Am J Health Syst Pharm*. (2016) 73(1): e6-e13; 이의 개시내용은 이들의 전문이 본원에 참조로 인용됨.
- [0252] 일부 경우에, 키메라 이중특이적 결합 구성원은 이중특이적 항체일 수 있다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 활성화에 응답하여 발현될 수 있는 이중특이적 항체는 예를 들어, 본원에 기재된 적어도 하나(예를 들어, 2개를 포함하는)의 암 항원을 포함하지만 이에 제한되지 않는 적어도 하나의 암 항원 (예를 들어, 2개의 암 항원을 포함하는)을 표적화하는 이중특이적 항체일 수 있다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 활성화에 응답하여 발현될 수 있는 이중특이적 항체는 예를 들어 본원에 기재된 암 항원 및 본원에 기재된 면역 항원을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나의 암 항원 및 하나의 면역 세포 항원을 표적화하는 이중특이적 항체일 수 있다.
- [0253] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 활성화에 응답하여 발현될 수 있는 이중특이적 항체는 예를 들어, bsAb MDX-210 (Her2 및 CD64를 표적화하는), MDX-H210 (Her2 및 CD64를 표적화하는), MDX-447 (EGFR 및 CD64를 표적화하는), HRS-3/A9 (CD30 항원 및 수용체 FcγRIII (CD16)를 표적화하는 이중특이적 F(ab')₂ 항체), 항-CD3 × 항-EpCAM TriomAb/bsAb, 카투막소맵, 에르투막소맵, Bi20 (림포문(Lymphomun) 또는 fBTA05), 항-CD19 × CD3 디아바디, 항-CD19 × CD16 디아바디, 항-EGFR × CD3 디아바디, 항-PSMA × CD3 디아바디, rM28 및 NG2를 표적화하는 디아바디, 항-CD28 × CD20 이중특이적 탠덤 scFv 등일 수 있다.
- [0254] 일부 경우에, 키메라 이중특이적 결합 구성원은 이중특이적 T 세포 인계이저(BiTE)일 수 있다. BiTE는 일반적으로 면역 세포 항원과 결합하는 특이적 결합 구성원 (예를 들어, scFv)을 암 항원 (예를 들어, 종양 관련 항원, 종양 특이적 항원 등)에 결합하는 특이적 결합 구성원 (예를 들어, scFv)에 융합시킴에 의해 제조된다. 예를 들어, 예시적 BiTE는 짧은 펩타이드 링커 (예를 들어, 5개 아미노산 링커, 예를 들어, GGGGS (서열번호: 115))를 통해 항-종양 관련 항원 (예를 들어, EpCAM, CD19 등)에 융합된 항-CD3 scFv를 포함한다.
- [0255] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 활성화에 응답하여 발현될 수 있는 BiTE는 예를 들어 본원에 기재된 암 항원을 포함하지만 이에 제한되지 않는 적어도 하나의 암 항원을 표적화하는 BiTE일 수 있다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 활성화에 응답하여 발현될 수 있는 BiTE는 예를 들어 본원에 기재된 암 항원 및 본원에 기재된 면역 항원을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나의 암 항원 및 하나의 면역 세포 항원을 표적화하는 BiTE일 수 있다.
- [0256] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 세포 상에서 발현되어, 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 파트너에 결합 시, 키메라 폴리펩타이드의 세포내 도메인은 세포 내 핵산 서열로부터 BiTE의 전사를 유도할 수 있다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 세포 상에서 발현되어, 펩타이드-MHC 특이적 결합 파트너에 결합 시, 키메라 폴리펩타이드의 세포내 도메인은 BiTE의 전사를 유도할 수 있다. 일부 경우에, 본원에 기재된 바와 같이 사용하기에 적합한 BiTE는 예를 들어, 항-CD3 × 항-CD19 BiTE (예를 들어, 블리나투모맵), 항-EpCAM × 항-i-CD3 BiTE (예를 들어, MT110), 항-CEA × 항-CD3 BiTE (예를 들어, MT111/MEDI-565), 항-CD33 × 항-CD3 BiTE, 항-HER2 BiTE, 항-EGFR BiTE, 항-IgE BiTE 등을 포함한다.
- [0257] 일부 경우에, 키메라 이중특이적 결합 구성원은 미카바디(Micabody) 또는 이의 돌연변이체일 수 있다. 미카바디는 일반적으로 NKG2D 수용체에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 도메인에 연결된 항원-특이적 결합 부분을 포함한다. 일부 경우에, 미카바디 또는 이의 돌연변이체는 NKG2D 수용체에 특이적으로 결합하는 가공된 MICA α

1- α 2 도메인을 포함한다.

[0258] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 활성화에 응답하여 발현될 수 있는 미카바디 또는 이의 돌연변이체는 예를 들어 본원에 기재된 암 항원을 포함하지만 이에 제한되지 않는 적어도 하나의 암 항원을 표적화하는 미카바디 또는 이의 돌연변이체일 수 있다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 활성화에 응답하여 발현될 수 있는 미카바디 또는 이의 돌연변이체는 HER2를 표적화하는 미카바디 또는 이의 돌연변이체(예를 들어, 항-HER2 미카바디 또는 이의 돌연변이체)일 수 있다. 미카바디 및 관련 성분들 및 작동 원리의 비제한적인 예는 예를 들어, 다음 문헌에 기재되어 있다: Cho 외, *Cancer Res.* (2010) 70(24): 10121-30; Bauer 외 *Science*. (1999) 285(5428): 727-9; Morvan 외 *Nat Rev Cancer*. (2016) 16(1): 7-19; 이의 개시내용은 이의 전문이 본원에 참조로 인용됨.

[0259] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 세포 상에서 발현되어, 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 파트너에 결합 시, 키메라 폴리펩타이드의 세포내 도메인은 세포 내 핵산 서열로부터 미카바디 또는 이의 돌연변이체의 전사를 유도할 수 있다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 세포 상에서 발현되어, 펩타이드-MHC 특이적 결합 파트너에 결합 시, 키메라 폴리펩타이드의 세포내 도메인은 미카바디 또는 이의 돌연변이체의 전사를 유도할 수 있다. 미카바디 및 이의 돌연변이체는 제조원 (AvidBiotics (South San Francisco, CA))에 의해 개발된 것들 및 온라인(avidbiotics(dot)com)에 기재된 것들을 포함한다.

[0260] 일부 경우에, 키메라 이중특이적 결합 구성원은 CAR T 세포 어댑터 일 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, “CAR T 세포 어댑터”는 CAR의 항원 인지 도메인에 결합하고 상기 CAR을 제2 항원으로 재지시하는 발현된 이중특이적 폴리펩타이드를 의미한다. 일반적으로, CAR T 세포 어댑터는 결합 영역을 갖고, 하나는 이것이 지시되는 CAR 상의 에피토프 및 결합되는 경우, CAR을 활성화하는 결합 신호를 전달하는 결합 파트너에 지시된 제2 에피토프에 특이적이다. 유용한 CAR T 세포 어댑터는 예를 들어, 하기 문헌에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: Kim 외 *J Am Chem Soc.* (2015) 137(8): 2832-5; Ma 외 *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2016) 113(4): E450-8 및 Cao 외 *Angew Chem Int Ed Engl.* (2016) 55(26): 7520-4; 이의 개시내용은 이의 전문이 본원에 참조로 인용됨.

[0261] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 의해 유도된 치료학적 POI는 항체이다. 적합한 항체는, 예를 들어, α 4 β 1 및 α 4 β 7 인테그린의 α 4 서브유니트를 표적화하는 나탈리주맵 (Tysabri; Biogen Idec/Elan) (MS 및 크론 질환의 치료에 사용된 바와 같이); α 4 β 7 인테그린을 표적화하는 베톨리주맵 (MLN2; Millennium Pharmaceuticals/Takeda) (UC 및 크론 질환의 치료에 사용된 바와 같이); BAFF를 표적화하는 벨리무맵 (Benlysta; Human Genome Sciences/ GlaxoSmithKline) (SLE의 치료에 사용된 바와 같이); BAFF 및 APRIL을 표적화하는 아탁시셉트 (TACI-Ig; Merck/Serono) (SLE의 치료에 사용된 바와 같이); CD2를 표적화하는 알레파셉트 (Amevive; Astellas) (관상형 건선증, GVHD의 치료에 사용된 바와 같이); CD3을 표적화하는 오텔릭시주맵 (TRX4; Tolerx/GlaxoSmithKline) (T1D의 치료에 사용된 바와 같이); CD3을 표적화하는 테플리주맵 (MGA031; MacroGenics/Eli Lilly) (T1D의 치료에 사용된 바와 같이); CD20을 표적화하는 리투시맵 (Rituxan/Mabthera; Genentech/Roche/Biogen Idec) (비-호지킨 림프종, RA (TNF 차단에 대한 부적절한 반응을 보이는 환자) 및 CLL의 치료에 사용된 바와 같이); CD20을 표적화하는 오파투주맵 (Arzerra; Genmab/GlaxoSmithKline) (CLL, RA의 치료에 사용된 바와 같이); CD20을 표적화하는 오크렐리주맵 (2H7; Genentech/Roche/Biogen Idec) (RA 및 SLE의 치료에 사용된 바와 같이); CD22를 표적화하는 에프라투주맵 (hLL2; Immunomedics/UCB) (SLE 및 비-호지킨 림프종의 치료에 사용된 바와 같이); CD52를 표적화하는 알렘투주맵 (Campath/MabCampath; Genzyme/Bayer) (CLL, MS의 치료에 사용된 바와 같이); CD80 및 CD86을 표적화하는 아바타셉트 (Orencia; Bristol-Myers Squibb) (RA 및 JIA, UC 및 크론 질환, SLE의 치료에 사용된 바와 같이); C5 보체 단백질을 표적화하는 에쿨리주맵 (Soliris; Alexion pharmaceuticals) (발작성 야행성 혈색소증의 치료에 사용된 바와 같이); IgE를 표적화하는 오말리주맵 (Xolair; Genentech/Roche/Novartis) (중등도-중증 지속성 알레르기성 천식 치료에 사용된 바와 같이); IL-1 β 를 표적화하는 카나키누맵 (Ilaris; Novartis) (크리오피린-관련된 주기적 증후군, 전신 JIA, 신생아-발현 다발성 염증 질환 및 급성 통풍의 치료에 사용된 바와 같이); IL-5를 표적화하는 메폴리주맵 (Bosatria; GlaxoSmithKline) (과다호산구 증후군의 치료에 사용된 바와 같이); IL-5를 표적화하는 레슬리주맵 (SCH55700; Ception Therapeutics) (호산구 식도염의 치료에 사용된 바와 같이); IL-6R을 표적화하는 토실리주맵 (Actemra/RoActemra; Chugai/Roche) (RA, JIA의 치료에 사용된 바와 같이); IL-12 및 IL-23을 표적화하는 우스테키누맵 (Stelara; Centocor) (관상형 건선증, 건선 관절염, 크론 질환의 치료에 사용된 바와 같이); IL-12 및 IL-23을 표적화하는 브리아키누맵 (ABT-874; Abbott) (건선증 및 관상형 건선증의 치료에 사용된 바와 같이); TNF를 표적화하는 에타네르셉트 (Enbrel; Amgen/Pfizer) (RA, JIA, 건선 관절염, AS 및 관상형 건선증의

치료에 사용된 바와 같이); TNF를 표적화하는 인플릭시맵 (Remicade; Centocor/Merck) (크론 질환, RA, 건선 관절염, UC, AS 및 판상형 건선증의 치료에 사용된 바와 같이); TNF를 표적화하는 아달리무맵 (Humira/Trudexa; Abbott) (RA, JIA, 건선 관절염, 크론 질환, AS 및 판상형 건선증의 치료에 사용된 바와 같이); TNF를 표적화하는 세르톨리주맵 페글(Cimzia; UCB) (크론 질환 및 RA의 치료에 사용된 바와 같이); TNF를 표적화하는 골리무맵 (Simponi; Centocor) (RA, 건선 관절염 및 AS의 치료에 사용된 바와 같이); 등을 포함한다.

[0262]

일부 경우에, 이의 생산이 유도되는 항체는 암의 치료를 위한 치료학적 항체이다. 그러한 항체는, 예를 들어 CTLA-4를 표적화하는 이필리무맵 (흑색종, 전립선암, RCC의 치료에 사용된 바와 같이); CTLA-4를 표적화하는 트레멜리무맵 (CRC, 위, 흑색종, NSCLC의 치료에 사용된 바와 같이); PD-1을 표적화하는 니볼루맵 (흑색종, NSCLC, RCC의 치료에 사용된 바와 같이); PD-1을 표적화하는 MK-3475 (흑색종의 치료에 사용된 바와 같이); PD-1을 표적화하는 피딜리주맵 (혈액학 악성종양의 치료에 사용된 바와 같이); PD-L1을 표적화하는 BMS-936559 (흑색종, NSCLC, 난소, RCC의 치료에 사용된 바와 같이); PD-L1을 표적화하는 MEDI4736; PD-L1을 표적화하는 MPDL33280A (흑색종의 치료에 사용된 바와 같이); CD20을 표적화하는 리툽시맵 (비-호지킨 림프종의 치료에 사용된 바와 같이); 이브리투모맵 티옥세탄 및 토시투모맵 (림프종의 치료에 사용된 바와 같이); 브렌텍시맵 베도틴 타르게팅 CD30 (호지킨 림프종의 치료에 사용된 바와 같이); CD33을 표적화하는 켄투주맵 오조가미신 (급성 골수 백혈병의 치료에 사용된 바와 같이); CD52를 표적화하는 알렘투주맵 (만성 림프구 백혈병의 치료에 사용된 바와 같이); EpCAM을 표적화하는 IGN101 및 아데카투무맵 (상피 종양 (유방, 결장 및 폐)의 치료에 사용된 바와 같이); CEA를 표적화하는 라베투주맵 (유방, 결장 및 폐 종양의 치료에 사용된 바와 같이); gpA33을 표적화하는 huA33 (결장직장 암종의 치료에 사용된 바와 같이); 뮤신을 표적화하는 켄투모맵 및 오레고보맵 (유방, 결장, 폐 및 난소암의 치료에 사용된 바와 같이); TAG-72를 표적화하는 CC49 (민레투모맵) (유방, 결장 및 폐 종양의 치료에 사용된 바와 같이); CAIX를 표적화하는 cG250 (신장 세포 암종의 치료에 사용된 바와 같이); PSMA를 표적화하는 J591 (전립선 암종의 치료에 사용된 바와 같이); 엽산-결합 단백질을 표적화하는 MOv18 및 MORAb-003 (farletuzumab) (난소암의 치료에 사용된 바와 같이); 강글리오시드를 표적화하는 3F8, ch14.18 및 KW-2871 (예를 들어, GD2, GD3 및 GM2) (신경외배엽 종양 및 일부 상피 종양의 치료에 사용된 바와 같이); Le y를 표적화하는 hu3S193 및 IgN311 (유방, 결장, 폐 및 전립선 종양의 치료에 사용된 바와 같이); VEGF를 표적화하는 베바시주맵 (종양 혈관계의 치료에 사용된 바와 같이); VEGFR을 표적화하는 IM-2C6 및 CDP791 (상피-유래 고형 종양의 치료에 사용된 바와 같이); 인테그린 $\alpha_V\beta_3$ 를 표적화하는 에타라시주맵 (혈관계의 치료에 사용된 바와 같이); 인테그린 $\alpha_5\beta_1$ 를 표적화하는 볼복시맵 (종양 혈관계의 치료에 사용된 바와 같이); EGFR을 표적화하는 세툽시맵, 파니투무맵, 니모투주맵 및 806 (신경교종, 폐, 유방, 결장, 및 두경부 종양의 치료에 사용된 바와 같이); ERBB2를 표적화하는 트라스투주맵 및 페르투주맵 (유방, 결장, 폐, 난소 및 전립선 종양의 치료에 사용된 바와 같이); ERBB3을 표적화하는 MM-121 (유방, 결장, 폐, 난소 및 전립선 종양의 치료에 사용된 바와 같이); MET를 표적화하는 AMG 102, METMAB 및 SCH 900105 (유방, 난소 및 폐 종양의 치료에 사용된 바와 같이); IGF1R을 표적화하는 AVE1642, IMC-A12, MK-0646, R1507 및 CP 751871 (신경교종, 폐, 유방, 두경부, 전립선 및 갑상선암의 치료에 사용된 바와 같이); EPHA3을 표적화하는 KB004 및 I1IA4 (폐, 신장 및 결장 종양, 흑색종, 신경교종 및 혈액학적 악성 종양의 치료에 사용된 바와 같이); TRAILR1을 표적화하는 마파투무맵 (HGS-ETR1) (결장, 폐 및 췌장 종양 및 혈액학적 악성종양의 치료에 사용된 바와 같이); TRAILR2를 표적화하는 HGS-ETR2 및 CS-1008; RANKL을 표적화하는 데노수맵 (전립선암 및 골 전이의 치료에 사용된 바와 같이); FAP를 표적화하는 시프로투주맵 및 F19 (결장, 유방, 폐, 췌장, 및 두경부 종양의 치료에 사용된 바와 같이); 테나신을 표적화하는 81C6 (신경교종, 유방 및 전립선 종양의 치료에 사용된 바와 같이); CD3을 표적화하는 블리나투모맵 (Blincyto; Amgen) (ALL의 치료에 사용된 바와 같이); 암 면역요법에 사용된 바와 같이 PD-1을 표적화하는 켄트룰리주맵; c-Myc를 표적화하는 9E10 항체; 등을 포함한다.

[0263]

일부 경우에, 발현이 본 발명의 키메라 폴리클로날항체에 의해 유도될 수 있는 유용한 항체는 8H9, 아바고보맵, 암식시맵, 아비투주맵, 아브틸루맵, 악톡주맵, 아두카누맵, 아펠리모맵, 아푸투주맵, 알라시주맵 페글, ALD518, 알리로쿠맵, 알투모맵 펜테테이트, 아마톡시맵, 아나투모맵 마페나톡스, 아네투맵 라브탄신, 아니프롤루맵, 안루킨주맵, 아폴리주맵, 아르시투모맵, 아스크린바쿠맵, 아셀리주맵, 아테졸리주맵, 아티누맵, 아틀리주맵/토실리주맵, 아조롤리무맵, 바피네우주맵, 바실릭시맵, 바비톡시맵, 벡투모맵, 베젤로맵, 벤탈리주맵, 베르틸리무맵, 베실레소맵, 베바시주맵/라니비주맵, 베즐로톡수맵, 비시로맵, 비마그루맵, 비메키주맵, 비바투주맵 메르탄신, 블로소주맵, 보코시주맵, 브렌텍시맵베도틴, 브로달루맵, 브롤루시주맵, 브론틱투주맵, 칸투주맵 메르탄신, 칸투주맵 라브탄신, 카플라시주맵, 카프로맵 펜테티드, 카를루맵, 카투막소맵, cBR96-독소루비신 임무노콘주게이트, 세텔리주맵, Ch.14.18, 시타투주맵 보가톡스, 식수투무맵, 클라자키주맵, 클레놀릭시맵, 클리바투주맵 테트라세탄, 코드리투주맵, 콜톡시맵 라브탄신, 코나투무맵, 콘시주맵, CR6261, 크레네주맵, 다세투

주맵, 다클리주맵, 달로투주맵, 다피롤리주맵 페콜, 다라투무맵, 텍트레쿠맵, 템시주맵, 데닌투주맵 마포도틴, 데를로톡시맵 비오틴, 데투모맵, 디누톡시맵, 디리다부맵, 도를리모맵 아리톡스, 드로지투맵, 둘리고투맵, 두필루맵, 두르발루맵, 두시기투맵, 에크로맵시맵, 에도바코맵, 에드레콜로맵, 에팔리주맵, 에폰구맵, 엘텔루맵, 엘겔투맵, 엘로투주맵, 엘시리리모맵, 에막투주맵, 에미베주투맵, 에나바투주맵, 엔포르투맵 베도틴, 엔리모맵 페콜, 에노블리투주맵, 에노키주맵, 에노티쿠맵, 엔시톡시맵, 에피투모맵 시톡세탄, 에르리주맵, 에르투막소맵, 에트롤리주맵, 에비나쿠맵, 에볼로쿠맵, 엑비비르맵, 파놀레소맵, 파랄리모맵, 파를레투주맵, 피시누맵, FBTA05, 펠비주맵, 페자키누맵, 피클라투주맵, 피기투무맵, 피리부맵, 플란모투맵, 플레티쿠맵, 폰톨리주맵, 포랄루맵, 포라비루맵, 프레솔리무맵, 풀라누맵, 푸톡시맵, 갈릭시맵, 가니투맵, 간테네루맵, 가빌리모맵, 게보키주맵, 기렌톡시맵, 글렘바투무맵 베도틴, 고밀릭시맵, 구셀쿠맵, 이발리주맵, 이발리주맵, 이크루쿠맵, 이다루시주맵, 이고보맵, IMAB362, 이말루맵, 임시로맵, 임가투주맵, 인클라쿠맵, 인다톡시맵 라브탄신, 인두사투맵 베도틴, 이놀리모맵, 이노투주맵 오조가미신, 인테투무맵, 이라투무맵, 이사톡시맵, 이톨리주맵, 익세키주맵, 켈릭시맵, 람브롤리주맵, 람팔리주맵, 레브리키주맵, 레말레소맵, 렌질루맵, 레르델리무맵, 렉사투무맵, 리비리루맵, 리파스투주맵 베도틴, 리젤리주맵, 릴로토맵 사테트락세탄, 린투주맵, 리틸루맵, 로텔시주맵, 로키베트맵, 로로보투주맵 메르탄신, 루카투무맵, 롤리주맵 페콜, 루밀릭시맵, 룬레투주맵, 마르게톡시맵, 마슬리모맵, 마투주맵, 마브릴리무맵, 메텔리무맵, 밀라투주맵, 민레투모맵, 미르베톡시맵 소라브탄신, 미투모맵, 모가물리주맵, 모롤리무맵, 모롤리무맵 면역, 모타비주맵, 목세투모맵 파수도톡스, 무로모납-CD3, 나콜로맵 타페나톡스, 나밀루맵, 나프투모맵 에스타페나톡스, 나르나투맵, 네바쿠맵, 넥시투무맵, 네폴리주맵, 네텔리모맵, 네스바쿠맵, 노페투모맵 베르펜탄, 오빌톡삭시맵, 오비누투주맵, 오카라투주맵, 오둘리모맵, 오랄라투맵, 올로키주맵, 오나르투주맵, 온톡시주맵, 오피시누맵, 오포르투주맵 모나톡스, 오르티쿠맵, 오틀레르투주맵, 옥셀루맵, 오자네주맵, 오조랄리주맵, 파기박시맵, 팔리비주맵, 판코맵, 파노바쿠맵, 파르사주투맵, 파스콜리주맵, 파소톡시맵, 파텔리주맵, 파트리투맵, 페라키주맵, 펙셀리주맵, 피나투주맵 베도틴, 핀투모맵, 플라쿨루맵, 플라주투맵 베도틴, 포네주맵, 플릭시맵, 프리톡삭시맵, 프리투무맵, PRO 140, 킬리주맵, 라코투모맵, 라드레투맵, 라피비루맵, 랄판시주맵, 라무시루맵, 라니비주맵, 락시바쿠맵, 레파네주맵, 레게비루맵, 릴로투무맵, 리누쿠맵, 로바투무맵, 룰레두맵, 로모소주맵, 론탈리주맵, 로벨리주맵, 루폴리주맵, 사시투주맵 고비테칸, 사말리주맵, 사틸루맵, 사무모맵 펜테타이드, 세쿠키누맵, 세리반투맵, 세톡삭시맵, 세비루맵, SGN-CD19A, SGN-CD33A, 시팔리무맵, 실톡시맵, 심투주맵, 시폴리주맵, 시루쿠맵, 소피투주맵 베도틴, 술란주맵, 솔리토맵, 소넵시주맵, 손투주맵, 스타물루맵, 술레소맵, 수비주맵, 타발루맵, 타카투주맵 텔락세탄, 타도시주맵, 탈리주맵, 타네주맵, 타폴리투모맵 팜톡스, 타렉투맵, 테피바주맵, 텔리모맵 아리톡스, 테나투모맵, 테넬릭시맵, 테프로투무맵, 테시돌루맵, 테톨로맵, TGN1412, 티실리무맵/트레멜리무맵, 티가투주맵, 티드라키주맵, TNX-650, 토랄리주맵, 토사톡수맵, 토베투맵, 트랄로키누맵, TRBS07, 트레갈리주맵, 트레보그루맵, 투코투주맵 셀물류킨, 투미루맵, 우블리톡시맵, 울로쿠폴루맵, 우렐루맵, 우르톡사주맵, 반도르투주맵 베도틴, 반턱투맵, 바누시주맵, 바팔릭시맵, 바를리루맵, 바텔리주맵, 벨투주맵, 베팔리모맵, 베센쿠맵, 비실리주맵, 보르세투주맵 마포도틴, 보투무맵, 잘루투무맵, 자놀리루맵, 자톡시맵, 지랄리루맵, 줄리모맵 아리톡스 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0264] 일부 경우에, 본원의 기재내용의 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드는 세포 내 T-세포 수용체 (TCR)의 발현을 유도할 수 있다. 임의의 TCR은 본원의 개시내용의 방법을 사용하여 키메라 폴리펩타이드에 의해 유도될 수 있고, 이는 예를 들어, 암 세포의 표면 상에 발현된 에피토프, 암 세포의 표면 상의 펩타이드-MHC 복합체 등을 포함하는 임의의 다양한 에피토프에 특이적인 TCR을 포함한다. TCR은 일반적으로 알파쇄 및 베타쇄를 포함하고 주요 조직적합성 복합체에 의해 제공되는 경우 항원을 인지한다. 일부 경우에, TCR은 가공된 TCR이다.

[0265] 면역 세포 활성화 기능을 갖는 임의의 가공된 TCR은 본원의 개시내용의 방법을 사용하여 유도될 수 있다. 상기 TCR은 예를 들어, 항원-특이적 TCR, 모노클로날 TCR (MTCR), 단일쇄 MTCR, 고친화성 CDR2 돌연변이체 TCR, CD1-결합 MTCR, 고친화성 NY-ESO TCR, VYG HLA-A24 텔로머라제 TCR을 포함하고, 예를 들어, 하기 문헌에 기재된 것들을 포함한다: PCT Pub Nos. WO 2003/020763, WO 2004/033685, WO 2004/044004, WO 2005/114215, WO 2006/000830, WO 2008/038002, WO 2008/039818, WO 2004/074322, WO 2005/113595, WO 2006/125962; Strommes 외 Immunol Rev.2014; 257(1): 145-64; Schmitt 외 Blood.2013; 122(3): 348-56; Chapuls 외 Sci Transl Med. 2013; 5(174): 174ra27; Thaxton 외 Hum Vaccin Immunother.2014; 10(11): 3313-21 (PMID:25483644); Gschwend 외 Immunol Rev.2014; 257(1): 237-49 (PMID:24329801); Hinrichs 외 Immunol Rev.2014; 257(1): 56-71 (PMID:24329789); Zoete 외 Front Immunol. 2013; 4:268 (PMID:24062738); Marr 외 Clin Exp Immunol. 2012; 167(2): 216-25 (PMID:22235997); Zhang 외 Adv Drug Deliv Rev.2012; 64(8): 756-62 (PMID:22178904); Chhabra 외 Scientific World Journal.2011; 11:121-9 (PMID:21218269); Boulter 외 Clin Exp Immunol. 2005;

142(3): 454-60 (PMID:16297157); Sami 외 Protein Eng Des Sel.2007; 20(8): 397-403; Boulter 외 Protein Eng. 2003; 16(9): 707-11; Ashfield 외 IDrugs.2006; 9(8): 554-9; Li 외 Nat Biotechnol.2005; 23(3): 349-54; Dunn 외 Protein Sci. 2006; 15(4): 710-21; Liddy 외 Mol Biotechnol.2010; 45(2); Liddy 외 Nat Med. 2012; 18(6): 980-7; Oates, 외 Oncoimmunology.2013; 2(2): e22891; McCormack, 외 Cancer Immunol Immunother.2013 Apr;62(4): 773-85; Bossi 외 Cancer Immunol Immunother.2014; 63(5): 437-48 및 Oates, 외 Mol Immunol. 2015 Oct;67(2 Pt A): 67-74; 이의개시내용은 이들의 전문이 본원에 참조로 인용됨.

[0266] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 예를 들어, 세포내 암 항원을 포함하는 암 항원을 표적화하는 가공된 TCR의 발현을 유도한다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 의해 발현되도록 유도된 가공된 TCR은 하기 표 2에 열거된 항원 표적을 표적화하는 가공된 TCR이다.

표 2: 가공된 TCR 표적

| 표적 | HLA | 참조문헌 |
|---------------------|---------|---|
| NY-ESO-1 | HLA-A2 | J Immunol. (2008) 180(9): 6116-31 |
| MART-1 | HLA-A2 | J Immunol. (2008) 180(9): 6116-31; Blood. (2009) 114(3): 535-46 |
| MAGE-A3 | HLA-A2 | J Immunother. (2013) 36(2): 133-51 |
| MAGE-A3 | HLA-A1 | Blood. (2013) 122(6): 863-71 |
| CEA | HLA-A2 | Mol Ther. (2011) 19(3): 620-626 |
| gp100 | HLA-A2 | Blood. (2009) 114(3): 535-46 |
| WT1 | HLA-A2 | Blood. (2011) 118(6): 1495-503 |
| HBV | HLA-A2 | J Hepatol. (2011) 55(1): 103-10 |
| gag (WT 및/또는 α/6) | HLA-A2 | Nat Med. (2008) 14(12): 1390-5 |
| P53 | HLA-A2 | Hum Gene Ther. (2008) 19(11): 1219-32 |
| DR4 에 결합된 TRAIL | N/A | J Immunol. (2008) 181(6): 3769-76 |
| HPV-16 (E6 및/또는 E7) | HLA-A2 | Clin Cancer Res. (2015) 21(19): 4431-9 |
| 서비빈 | HLA-A2 | J Clin Invest. (2015) 125(1): 157-68 |
| KRAS 돌연변이체 | HLA-A11 | Cancer Immunol Res. (2016) 4(3): 204-14 |
| SSX2 | HLA-A2 | PLoS One. (2014) 9(3): e93321 |
| MAGE-A10 | HLA-A2 | J Immunotherapy Cancer. (2015) 3(Suppl2): P14 |
| MAGE-A4 | HLA-A24 | Clin Cancer Res. (2015) 21(10): 2268-77 |
| AFP | HLA-A2 | J Immunotherapy Cancer. (2013) 1(Suppl1): P10 |

[0267]

[0268] 일부 경우에, 특정 항원을 표적화하는 발현된 TCR은 항-[항원] TCR로서 기재될 수 있다. 따라서, 일부 경우에, 본원의 키메라 폴리펩타이드에 의해 발현되도록 유도될 수 있는 예시적 TCR은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 예를 들어, 항-NY-ESO-1 TCR; 항-MART-1 TCR; 항-MAGE-A3 TCR; 항-MAGE-A3 TCR; 항-CEA TCR; 항-gp100 TCR; 항-WT1 TCR; 항-HBV TCR; 항-gag (WT 및/또는 α/6) TCR; 항-P53 TCR; DR4 TCR에 결합된 항-TRAIL; 항-HPV-16 (E6 및/또는 E7) TCR; 항-서바이빈 TCR; 항-KRAS 돌연변이체 TCR; 항-SSX2 TCR; 항-MAGE-A10 TCR; 항-MAGE-A4 TCR; 항-AFP TCR; 등.

[0269] 일부 경우에, TCR은 항-NY-ESO1 TCR (예를 들어, 항i-HLA-A2/NY-ESO1 scTv)이다. 일부 경우에, 항-NY-ESO1 TCR은 하기의 서열을 갖는다:

[0270] METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVETQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLC AVRPLLDGTYIPTFGRGTSILVHPGSADDAKKDAKKDGKSMSIGLLCCAALLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGTTDRGEVPGNGVNSRSTIEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSYVGDGTGELFFGEGSRLTVL (서열번호: 116).

[0271] 유용한 TCR은 이들 각각의 항원에 대해 증진된 친화성을 갖는 것들뿐만 아니라 이들 각각의 항원에 대해 야생형 친화성을 갖는 것들을 포함한다. 이들 각각의 항원에 대해 증진된 친화성을 갖는 TCR은 “친화성 증진된” 또는 “증진된 친화성” TCR로서 언급될 수 있다. TCR의 친화성은 결합-부위 가공 (즉, 이상적 디자인), 스크리닝 (예를 들어, TCR 디스플레이) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 간편한 수단에 의해 증진될 수 있다. 친화성 증진된 TCR 및 증진된 친화성 TCR을 생성시키는 방법의 비제한적인 예는 예를 들어 하기 문헌에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: PCT 공개번호 20150118208, 2013256159, 20160083449; 20140349855, 20100113300, 20140371085, 20060127377, 20080292549, 20160280756, 20140065111, 20130058908, 20110038842, 20110014169, 2003276403 등; 이의 개시내용은 이들의 전문이 본원에 참조로 인용된다.

[0272] 유용한 TCR은 일부 경우에 또한 하나 이상의 시스테인 변형을 포함하는 변형된 TCR 쌍을 포함한다. 상기 시스템인 변형은 2개의 변형된 TCR 쌍 사이에서 쌍을 형성할 수 있다. 2개의 TCR 쌍 사이에서 쌍을 형성하는 경우, 상

응하는 변형은 쌍을 형성한쇄 간에 재조합 디설파이드 결합을 유도할 수 있다.

[0273] 일부 구현예에서, TCR은 알파쇄에서 제1 시스테인 변형 및 베타쇄에서 제2 시스테인 변형을 포함할 수 있고, 여기서, 상기 제1 및 제2 시스테인 변형은쇄 둘 다가 세포 내 존재하는 경우, 상기 알파쇄와 상기 베타쇄 간에 재조합 디설파이드 결합을 형성한다. 재조합 디설파이드 결합을 형성하는 상기 시스테인 변형은 “상응하는 시스테인 변형”으로서 언급될 수 있다.

[0274] 일부 경우에, 변형된 TCR 알파쇄는 잔기의 시스테인으로의 치환을 포함할 수 있고 이는 재조합 디설파이드 결합을 생성하기에 충분한 시스테인 변형을 유도한다. 시스테인으로 돌연변이되는 경우 재조합 디설파이드 결합을 유도하는 TCR 베타쇄에 상응하는 잔기를 갖는 TCR 알파쇄의 임의의 적당한 잔기는 시스테인 변형된 알파쇄를 생성하는데 사용될 수 있다. 일부 경우에, 치환된 잔기는 TCR 알파쇄 불변쇄에 존재하는 잔기이다. 일부 경우에, 상기 치환은 티로신의 시스테인으로의 치환이다. 일부 경우에, 상기 치환은 T48C 치환 또는 하기의 인간 TCR 알파쇄 불변영역 서열에 존재하는 T48C 치환과 같은 상응하는 돌연변이이다: PNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKCVLDMRSMDFKSN SAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (서열번호: 131). 일부 경우에, 상기 치환은 T84C 치환 또는 하기의 마우스 TCR 알파쇄 불변영역 서열에 존재하는 T84C 치환과 같은 상응하는 돌연변이이다: PYIQNPEPAVYQLKDP RSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVLDMKAMDSKNGAI AWSNQSFTCQDIFKETNACYPSSDVP CDATLTEKSFE TDMNLFQNL SVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS (서열번호: 132).

[0275] 일부 경우에, 본원의 TCR 알파쇄 또는 이의 상응하는 도메인 (예를 들어, 알파가변 도메인, 알파 불변 도메인, 알파 막관통 도메인, 알파 연결 펩타이드 도메인 등)은 예를 들어, T48C 또는 T84C 함유 TCR 알파서열과 같은 시스테인 변형된 알파쇄와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 가질 수 있다.

[0276] 일부 경우에, 변형된 TCR 베타쇄는 잔기의 시스테인으로의 치환을 포함할 수 있고 이는 재조합 디설파이드 결합을 생성하기에 충분한 시스테인 변형을 유도한다. 시스테인으로 돌연변이되는 경우 재조합 디설파이드 결합을 유도하는 TCR 베타쇄에 상응하는 잔기를 갖는 TCR 베타쇄의 임의의 적당한 잔기는 시스테인 변형된 베타쇄를 생성하는데 사용될 수 있다. 일부 경우에, 치환된 잔기는 TCR 베타쇄 불변쇄에 존재하는 잔기이다. 일부 경우에, 상기 치환은 세린의 시스테인으로의 치환이다. 일부 경우에, 상기 치환은 S58C 치환 또는 하기의 인간 TCR 베타쇄 불변영역 서열에 존재하는 S58C 치환과 같은 상응하는 돌연변이이다: EDLNKVFPP EAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDF (서열번호: 133). 일부 경우에, 상기 치환은 S79C 치환 또는 하기의 마우스 TCR 베타쇄 불변영역 서열에 존재하는 S79C 치환과 같은 상응하는 돌연변이이다: EDLRNVT PPKVSLFEP SKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVCATFWHNP RNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPV TQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVMMAMVKRKNS (서열번호: 134).

[0277] 일부 경우에, 본원의 TCR 베타쇄 또는 이의 상응하는 도메인 (예를 들어, 베타가변 도메인, 베타 불변 도메인, 베타 막관통 도메인, 베타 연결 펩타이드 도메인 등)은 예를 들어, 상기 제공된 S58C 또는 S79C 함유 TCR 베타서열과 같은 시스테인 변형된 베타쇄와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 가질 수 있다.

[0278] 일부 경우에서, 치료학적 POI는 선천적 면역 반응 유도제일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, “천연적-면역 반응 유도제”는 포유동물 내 발현되는 경우 선천성 면역 반응을 유도하는 임의의 단백질을 의미한다. 선천성 면역 유도제는 예를 들어, 세균으로부터 유래된 단백질 또는 이의 단편, 바이러스로부터 유래된 단백질 또는 이의 단편, 진균류로부터 유래된 단백질 또는 이의 단편, 예를 들어, 인간 기생충을 포함하는 포유동물 기생충으로부터 유래된 단백질 또는 이의 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 포유동물 세포에 의해 발현되는 경우 선천성 면역 반응을 유도하는 임의의 단백질은 본원의 개시내용의 선천성-면역 유도제로서 유용할 수 있다. 일부 경우에, 선천성 면역 반응 유도제는 플라젤린 단백질일 수 있다.

[0279] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 세포 상에서 발현되어, 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 파트너에 결합 시, 키메라 폴리펩타이드의 세포내 도메인은 세포 내 핵산 서열로부터 항-면역 반응 유도제의 전사를 유도할 수 있다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 세포 상에서 발현되어, 펩타이드-MHC 특이적 결합 파트너에 결합 시, 키메라 폴리펩타이드의 세포내 도메인은 선천성-면역 반응 유도제의 전사를 유도할 수 있다.

- [0280] 일부 경우에서, 치료학적 POI는 면역 억제 인자일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, “면역 억제 인자”는 포유동물 내 발견되는 경우 면역 반응을 억제하는 임의의 단백질을 의미한다. 면역 억제 인자는 예를 들어, 면역 억제 사이토킨(예를 들어, IL-10), 면역억제 세포-대-세포 신호전달 리간드(예를 들어, PD-L1), 면역억제 분비된 단백질(예를 들어, TGF-베타), 면역억제 항체(예를 들어, 항-CD3 항체(예를 들어, 오르토클론 OKT3 (또한 무로모넵-CD3) 등), 항-CD25 항체, (예를 들어, 바실릭시맙, 다클리주맙 등) 항-CD52 항체(예를 들어, 캄파트-1H (또한 알렘투주맙으로서 공지된) 등) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 포유동물 세포에 의해 발견되는 경우 면역 반응을 억제하는 임의의 단백질은 본원의 개시내용의 면역 억제 인자로서 유용할 수 있다. 일부 경우에, 면역 억제 인자는 IL-10일 수 있다. 일부 경우에, 면역 억제 인자는 PD-L1일 수 있다. 일부 경우에, 면역 억제 인자는 TGF-베타일 수 있다. 일부 경우에, 면역 억제 인자는 면역억제 항체(예를 들어, (예를 들어, 항-CD3 항체 (예를 들어, 오르토클론 OKT3 (또한 무로모넵-CD3) 등으로서 공지된), 항-CD25 항체, (예를 들어, 바실릭시맙, 다클리주맙 등), 항-CD52 항체(예를 들어, 캄파트-1H (또한 알렘투주맙으로서 공지된) 등)일 수 있다.
- [0281] 일부 경우에, 키메라 폴리펩타이드는 예를 들어, 면역억제 사이토킨 및 면역억제 세포-대-세포 신호전달 리간드, 2개 이상의 면역억제 사이토킨, 2개 이상의 면역억제 세포-대-세포 신호전달 리간드 등을 포함하는 2개 이상의 면역 억제 인자의 발현을 구동할 수 있다. 일부 경우에, 키메라 폴리펩타이드는 IL-10 및 PD-L1의 발현을 구동할 수 있다. 일부 경우에, 키메라 폴리펩타이드는 3개 이상의 면역 억제 인자의 발현을 구동할 수 있다.
- [0282] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 세포 상에서 발현되어, 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 파트너에 결합 시, 키메라 폴리펩타이드의 세포내 도메인은 세포 내 핵산 서열로부터 면역 억제 인자의 전사를 유도할 수 있다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 세포 상에서 발현되어, 펩타이드-MHC 특이적 결합 파트너에 결합 시, 키메라 폴리펩타이드의 세포내 도메인은 면역 억제 인자의 전사를 유도할 수 있다.
- [0283] 일부 경우에, 치료학적 POI는 케모킨일 수 있다. 발현된 케모킨은 세포 이동을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 세포 거동에 영향을 미칠 수 있다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 수용체 폴리펩타이드의 세포내 도메인은 케모킨의 발현을 유도할 수 있다. 적합한 케모킨의 예는 예를 들어, MIP-1, MIP-1 β , MCP-1, RANTES, IP10 등을 포함한다. 적합한 케모킨의 추가의 예는 케모킨 (C-C 모티프) 리간드-2 (CCL2; 또한 단핵구 화학주성 단백질-1 또는 MCP1로서 언급됨); 케모킨 (C-C 모티프) 리간드-3 (CCL3; 또한 대식세포 염증 단백질-1A 또는 MIP1A로서 공지된); 케모킨 (C-C 모티프) 리간드-5 (CCL5; 또한 RANTES로서 공지된); 케모킨 (C-C 모티프) 리간드-17 (CCL17; 또한 흥선 및 활성화 조절된 케모킨 또는 TARC로서 공지된); 케모킨 (C-C 모티프) 리간드-19 (CCL19; 또한, EBI1 리간드 케모킨 또는 ELC로서 공지된); 케모킨 (C-C 모티프) 리간드-21 (CCL21; 또한 6Ckine으로서 공지된); C-C 케모킨 수용체 7형 (CCR7); 케모킨 (C-X-C 모티프) 리간드 9 (CXCL9; 또한 감마 인터페론 또는 MIG에 의해 유도된 모노킨으로서 공지된); 케모킨 (C-X-C 모티프) 리간드 10 (CXCL10; 또한 인터페론 감마-유도된 단백질 10 또는 IP-10으로서 공지된); 케모킨 (C-X-C 모티프) 리간드 11 (CXCL11; 또한 인터페론-유도성 T-세포 알파 화학유인제 또는 I-TAC); 케모킨 (C-X-C 모티프) 리간드 16 (CXCL16; 케모킨 (C 모티프) 리간드 (XCL1; 또한 림포택틴으로서 공지된); 및 대식세포 콜로니-자극 인자 (MCSF)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0284] 본원에 기재된 키메라 폴리펩타이드 및 방법 및 회로에 사용하기 위해 채택될 수 있는 특정 세포내 도메인 및 이의 성분은 예를 들어, PCT 출원 번호 US2016/019188에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다(공개 번호 제 WO 2016/138034호), 이의 개시내용은 이의 전문이 본원에 참조로 인용됨.
- [0285] 추가 폴리펩타이드
- [0286] 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드는 하나 이상의 추가의 폴리펩타이드를 추가로 포함할 수 있고, 여기서, 적합한 추가의 폴리펩타이드는 신호 서열; 에피토프 태그; 친화성 도메인; 핵 국소화 신호 (NLS); 및 검출가능한 신호를 생성하는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 하나 이상의 추가의 서열은 적당한 경우, 예를 들어, N-말단에서, C-말단에서, 2개의 도메인 사이에서 (예를 들어, 세포외 도메인과 막관통 도메인 사이에서, 세포외 도메인과 노치 수용체 폴리펩타이드 사이에서, 노치 수용체 폴리펩타이드와 세포내 신호전달 서열 사이에서 등)을 포함하는, 필수적으로 임의의 위치에서 키메라 폴리펩타이드에 부착될 수 있다. 추가의 서열은 독립적으로 다른 도메인의 키메라 폴리펩타이드와 기능할 수 있거나 키메라 폴리펩타이드의 임의의 도메인과 연합될 수 있고 함께 기능할 수 있다.
- [0287] 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 사용하기에 적합한 신호 서열은 천연적으로 존재하는 신호 서열, 합

성 (예를 들어, 인조) 신호 서열 등을 포함하는, 임의의 진핵 세포 신호 서열을 포함한다.

- [0288] 적합한 에피토프 태그는 헤마글루티닌 (HA; 예를 들어, YPYDVPDYA (서열번호: 117); FLAG (예를 들어, DYKDDDDK (서열번호: 118); c-myc (예를 들어, EQKLISEEDL; 서열번호: 119) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0289] 친화성 도메인은 예를 들어, 동정 또는 정제를 위해 유용한, 고체 지지체 상에 고정화된 것과 같은 결합 파트너와 상호작용할 수 있는 펩타이드 서열을 포함한다. 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드와 융합되는 경우 다중 연속 단일 아미노산, 예를 들어, 히스티딘은 니켈 세파로스와 같은 수지 칼럼으로의 고친화성 결합에 의해 재조합 키메라 폴리펩타이드의 1-단계 정제를 위해 사용될 수 있다. 예시적 친화성 도메인은 His5 (HHHHH) (서열번호: 120), HisX6 (HHHHHH) (서열번호: 121), C-myc (EQKLISEEDL) (서열번호: 119), Flag (DYKDDDDK) (서열번호: 118), Strep 태그 (WSHPQFEK) (서열번호: 122), 헤마글루티닌, 예를 들어, HA 태그(YPYDVPDYA) (서열번호: 117), GST, 티오레독신, 셀룰로스 결합 도메인, RYIRS (서열번호: 123), Phe-His-His-Thr (서열번호: 124), 키틴 결합 도메인, S-펩타이드, T7 펩타이드, SH2 도메인, C-말단 RNA 태그, WEAAAREACCRECCARA (서열번호: 125), 금속 결합 도메인, 예를 들어, 아연 결합 도메인 또는 칼슘 결합 도메인, 예를 들어, 칼슘-결합 단백질로부터의 것들, 예를 들어, 칼모둘린, 트로포닌 C, 칼시뉴린 B, 미오신 경쇄, 레코베린, S-모듈린, 비시닌, VILIP, 뉴로칼신, 히포칼신, 프레쿠에닌, 칼트락틴, 칼파인 대형-서브유닛, S100 단백질, 파르브알부민, 칼빈딘 D9K, 칼빈딘 D28K, 및 칼레티닌, 인테인, 비오틴, 스트렙타비딘, MyoD, Id, 류신 지퍼 서열, 및 말토스 결합 단백질을 포함한다.
- [0290] 적합한 핵 국소화 신호 (“NLS”; 또한 본원에서 “핵 국소화 서열”로서 언급됨) 예를 들어, PKKKRKV (서열번호: 126); KRPAATKKAGQAKKKK (서열번호: 127); MVPKKRK (서열번호: 128); MAPKKRKVGIGHVPAA (서열번호: 129) 등을 포함한다. NLS는 본원의 키메라 폴리펩타이드의 N-말단에; 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 N-말단 근처에 (예를 들어, N-말단의 5개 아미노산 내, 10개 아미노산 내, 또는 20개 아미노산 내); 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 C-말단에; 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 C-말단 근처에 (예를 들어, C-말단의 5개 아미노산 내, 10개 아미노산 내, 또는 20개 아미노산 내); 또는 내부적으로 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드 내에 존재할 수 있다.
- [0291] 적합한 검출가능한 신호-생성 단백질은 예를 들어, 형광성 단백질; 생성물로서 검출가능한 신호를 생성하는 반응을 촉매하는 효소 등을 포함한다.
- [0292] 적합한 형광성 단백질은 녹색 형광성 단백질 (GFP) 또는 이의 변이체, GFP의 청색 형광성 변이체(BFP), GFP의 시안 형광성 변이체(CFP), GFP의 황색 형광성 변이체(YFP), 증진된 GFP (EGFP), 증진된 CFP (ECFP), 증진된 YFP (EYFP), GFPS65T, 에메랄드, Topaz (TYFP), 비너스(Venus), 시트린(Citrine), m시트린, GFPuv, 탈안정화된 EGFP (dEGFP), 탈안정화된 ECFP (dECFP), 탈안정화된 EYFP (dEYFP), mCFPm, 세룰레안, T-사피르, CyPet, YPet, mKO, HcRed, t-HcRed, DsRed, DsRed2, DsRed-단량체, J-Red, 이량체2, t-이량체2(12), mRFP1, 포실로포린, 레닐라 GFP, 몬스터 GFP, paGFP, 카에데(Kaede) 단백질 및 킨들링(kindling) 단백질, 피코빌리단백질 및 B-피코에리트린, R-피코에리트린 및 알로피코시아닌을 포함하는 피코빌리단백질 집합체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 형광성 단백질의 다른 예는 mHoneydew, mBanana, mOrange, dTomato, tdTomato, mTangerine, mStrawberry, mCherry, mGrape1, mRaspberry, mGrape2, mPlum (Shaner 외 (2005) *Nat. Methods* 2:905-909) 등을 포함한다. 다음 문헌에 기재된 바와 같이 안토조안 종 (Anthozoan species)으로부터 임의의 다양한 형광성 및 착색된 단백질(문헌참조: 예를 들어, Matz 외 (1999) *Nature Biotechnol.* 17:969-973)은 사용에 적합하다.
- [0293] 적합한 효소는 말 서양고추냉이 퍼옥시다제 (HRP), 알칼린 포스파타제 (AP), 베타-갈락토시다제 (GAL), 글루코스-6-포스페이트 데하이드로게나제, 베타-N-아세틸글루코사미니다제, β -글루쿠로니다제, 인버타제, 크산틴 옥시다제, 반딧불이 루시페라제, 글루코스 옥시다제 (GO) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0294] 본원에 기재된 키메라 폴리펩타이드 및 방법 및 회로에 사용하기 위해 채택될 수 있는 특정 추가의 수용체 폴리펩타이드 및 이의 성분은 예를 들어, PCT 출원 번호 US2016/019188에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다(공개번호 제 WO 2016/138034호), 이의 개시내용은 이의 전문이 본원에 참조로 인용됨.
- [0295] **핵산**
- [0296] 본원의 개시내용은 본원의 개시내용의 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산은 발현 벡터 내에 함유된다. 따라서, 본원의 개시내용은 본원의 개시내용의

키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터를 제공한다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 전사 조절 요소 (예를 들어, 프로모터, 인핸서 등)에 작동적으로 연결된다. 일부 경우에, 전사 조절 요소는 유도성이다. 일부 경우에, 전사 조절 요소는 항상성이다. 일부 경우에, 프로모터는 진핵 세포에서 기능성이다. 일부 경우에, 프로모터는 세포 유형-특이적 프로모터이다. 일부 경우에, 프로모터는 조직-특이적 프로모터이다.

[0297] 사용되는 숙주/벡터 시스템에 의존하여, 항상성 및 유도성 프로모터, 전사 인핸서 요소, 전사 종결인자 등을 포함하는, 임의의 다수의 적합한 전사 및 해독 조절 요소들은 발현 벡터에 사용될 수 있다(문헌참조: 예를 들어, Bitter 외 (1987) *Methods in Enzymology*, 153:516-544).

[0298] 프로모터는 항상성 활성 프로모터 (즉, 활성/" ON" 상태에서 항상성인 프로모터)일 수 있고, 이것은 유도성 프로모터(즉, 이의 상태로서 활성/" ON" 또는 불활성/" OFF" 상태가 외부 자극에 의해, 예를 들어, 특정 온도, 화합물 또는 단백질의 존재에 의해 조절되는 프로모터)일 수 있고, 이것은 공간적으로 제한된 프로모터 (즉, 전사 조절 요소, 인핸서 등) (예를 들어, 조직 특이적 프로모터, 세포 유형 특이적 프로모터 등)일 수 있고, 이것은 일시적으로 제한된 프로모터 (즉, 배아 발육의 특이적 단계 동안에 또는 생물학적 공정, 예를 들어, 마우스에서 모발 모낭 사이클의 특이적 단계 동안에 "ON" 상태 또는 "OFF" 상태인 프로모터)일 수 있다.

[0299] 적합한 프로모터 및 증진제 요소들은 당업계에 공지되어 있다. 세균 세포에서 발현을 위해, 적합한 프로모터는 lacI, lacZ, T3, T7, gpt, 람다 P 및 trc를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 진핵 세포에서 발현하기 위해, 적합한 프로모터는 경쇄 및/또는 중쇄 면역글로불린 유전자 프로모터 및 인핸서 요소; 사이토메갈로바이러스 이메디에이트 어얼리 프로모터; 헤르페스 심플렉스 바이러스 티미딘 키나제 프로모터; 어얼리 및 레이트 SV40 프로모터; 레트로바이러스 기원의 긴 말단 반복체에 존재하는 프로모터; 마우스 메탈로티오네인-I 프로모터; 및 다양한 당업계 공지된 조직 특이적 프로모터를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0300] 일부 경우에, 본원에 기재된 핵산의 전사 조절 요소는 시스-작용 조절 서열을 포함할 수 있다. 임의의 적합한 시스-작용 조절 서열은 본원에 기재된 핵산에 유용할 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 시스-작용 조절 서열은 업스트림 활성화 서열 또는 업스트림 활성화 서열 (UAS)일 수 있거나 이를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 본원에 기재된 핵산의 UAS는 Gal4 반응성 UAS일 수 있다.

[0301] 가역적 유도성 프로모터를 포함하는 적합한 가역적 프로모터는 당업계에 공지되어 있다. 상기 가역적 프로모터는 많은 유기체, 예를 들어, 진핵 세포 및 원핵 세포로부터 단리될 수 있고 이로부터 유래될 수 있다. 제2 유기체에 사용하기 위한 제1 유기체, 예를 들어 제1 진핵 세포 및 제2 진핵 세포, 제1 진핵 세포 및 제2 원핵 세포 등으로부터 유래된 가역적 프로모터의 변형은 당업계에 널리 공지되어 있다. 상기 가역적 프로모터, 및 상기 가역적 프로모터를 기반으로 하지만 또한 추가의 조절 단백질을 포함하는 시스템은 알콜 조절된 프로모터 (예를 들어, 알콜 데하이드로게나제 I (alcA) 유전자 프로모터, 알콜 트랜스활성화 단백질 (AICR)에 반응하는 프로모터 등), 테트라사이클린 조절된 프로모터, (예를 들어, Tet활성화인자, TetON, TetOFF 등을 포함하는 프로모터 시스템), 스테로이드 조절된 프로모터 (예를 들어, 래트 글루코코르티코이드 수용체 프로모터 시스템, 인간 에스트로겐 수용체 프로모터 시스템, 레티노이드 프로모터 시스템, 갑상선 프로모터 시스템, 엑디손(ecdysone) 프로모터 시스템, 미페프리스톤(mifepristone) 프로모터 시스템 등), 금속 조절된 프로모터 (예를 들어, 메탈로티오네인 프로모터 시스템 등), 발병-관련된 조절된 프로모터 (예를 들어, 살리실산 조절된 프로모터, 에틸렌 조절된 프로모터, 벤조티아디아졸 조절된 프로모터 등), 온도 조절된 프로모터 (예를 들어, 열 쇼크 유도성 프로모터(예를 들어, HSP-70, HSP-90, 대두 열 쇼크 프로모터 등), 경쇄 조절된 프로모터, 합성 유도성 프로모터 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0302] 사용에 적합한 유도성 프로모터는 본원에 기재되거나 당업자에게 공지된 임의의 유도성 프로모터를 포함한다. 유도성 프로모터의 예는 제한 없이 화학적/생화학적 조절되고 물리적으로 조절된 프로모터, 예를 들어, 알콜-조절된 프로모터, 테트라사이클린-조절된 프로모터(예를 들어, 언하이드로테트라사이클린 (aTc)-반응성 프로모터 및 다른 테트라사이클린-반응성 프로모터 시스템을 포함하고, 이는 테트라사이클린 리프레서 단백질 (tetR), 테트라사이클린 작동인자 서열(tetO) 및 테트라사이클린 트랜스활성화인자 융합 단백질 (tTA)), 스테로이드-조절된 프로모터(예를 들어, 래트 글루코코르티코이드 수용체, 인간 에스트로겐 수용체, 모트엑디손 수용체 기반이 되는 프로모터, 및 스테로이드/레티노이드/티로이드 수용체 슈퍼패밀리로부터의 프로모터), 금속-조절된 프로모터(예를 들어, 호모, 마우스 및 인간으로부터 메탈로티오네인 (금속 이온을 결합하고 격리시키는 단백질) 유전자로부터 유래하는 프로모터), 발병-조절된 프로모터 (예를 들어, 살리실산, 에틸렌 또는 벤조티아디아졸(BT H)에 의해 유도된), 온도/열-유도성 프로모터(예를 들어, 열 쇼크 프로모터), 및 광-조절된 프로모터(예를

들어, 식물 세포로부터 광 반응성 프로모터)를 포함한다.

- [0303] 일부 경우에, 프로모터는 CD8 세포-특이적 프로모터, CD4 세포-특이적 프로모터, 호중구-특이적 프로모터, 또는 NK-특이적 프로모터이다. 예를 들어, CD4 유전자 프로모터가 사용될 수 있고 예를 들어, 하기 문헌을 참조한다: Salmon 외 (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:7739; 및 Marodon 외 (2003) *Blood* 101:3416. 또 다른 예로서, CD8 유전자 프로모터가 사용될 수 있다. NK 세포-특이적 발현은 *Ncr1 (p46)* 프로모터를 사용함에 의해 성취될 수 있고; 예를 들어, 하기 문헌을 참조한다: Eckelhart 외 (2011) *Blood* 117:1565.
- [0304] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산은 재조합 발현 벡터이거나 재조합 발현 벡터 내에 포함된다. 일부 구현예에서, 재조합 발현 벡터는 바이러스 작제물, 예를 들어, 재조합 아데노-관련 바이러스(AAV) 작제물, 재조합 아데노바이러스 작제물, 재조합 렌티바이러스 작제물, 재조합 레트로바이러스 작제물 등이다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산은 재조합 렌티바이러스 벡터이다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산은 재조합 AAV 벡터이다.
- [0305] 적합한 발현 벡터는 바이러스 벡터 (예를 들어, 백시니아 바이러스 기반의 바이러스 벡터; 폴리오바이러스; 아데노바이러스(문헌참조: 예를 들어, Li 외, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35:2543 2549, 1994; Borrás 외, *Gene Ther* 6:515 524, 1999; Li 및 Davidson, *PNAS* 92:7700 7704, 1995; Sakamoto 외, *Hum Gene Ther* 5:1088 1097, 1999; WO 94/12649, WO 93/03769; WO 93/19191; WO 94/28938; WO 95/11984 및 WO 95/00655); 아데노-관련 바이러스(문헌참조: 예를 들어, Ali 외, *Hum Gene Ther* 9:81 86, 1998, Flannery 외, *PNAS* 94:6916 6921, 1997; Bennett 외, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:2857 2863, 1997; Jomary 외, *Gene Ther* 4:683 690, 1997, Rolling 외, *Hum Gene Ther* 10:641 648, 1999; Ali 외, *Hum Mol Genet* 5:591 594, 1996; Srivastava in WO 93/09239, Samulski 외, *J. Vir.* (1989) 63:3822-3828; Mendelson 외, *Virol.* (1988) 166:154-165; 및 Flotte 외, *PNAS* (1993) 90:10613-10617); SV40; 헤르페스 심플렉스 바이러스; 사람 면역결핍 바이러스 (문헌참조: 예를 들어, Miyoshi 외, *PNAS* 94:10319 23, 1997; Takahashi 외, *J Virol* 73:7812 7816, 1999); 레트로바이러스 벡터(예를 들어, 무린 백혈병 바이러스, 비장 괴사 바이러스, 및 라우스 사코마 바이러스(Rous Sarcoma Virus), 하베이 사코마 바이러스, 아비안 류코시스 바이러스(avian leukosis virus), 렌티바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 골수증식성 사코마 바이러스(myeloproliferative sarcoma virus), 및 포유동물 종양 바이러스)와 같은 레트로바이러스로부터 유래된 벡터 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 상기 벡터는 렌티바이러스 벡터이다. 또한, 트랜스포존-매개된 벡터, 예를 들어, 피기백 (piggyback) 및 슬리핑 뷰티 벡터가 적합하다.
- [0306] 본원의 개시내용의 핵산은 목적하는 폴리펩타이드 (POI)를 암호화하는 핵산 서열을 포함할 수 있다. POI는 필수적으로 임의의 폴리펩타이드일 수 있고, 연구 목적의 폴리펩타이드(예를 들어, 리포터 폴리펩타이드, 돌연변이된 폴리펩타이드, 신규한 합성 폴리펩타이드 등), 치료학적 목적의 폴리펩타이드(예를 들어, 천연적으로 존재하는 치료학적 단백질, 재조합 치료학적 폴리펩타이드 등), 산업 목적의 폴리펩타이드(예를 들어, 제조와 같은 산업적 응용에 사용되는 폴리펩타이드) 등을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.
- [0307] 일부 경우에서, POI는 전사 활성화인자일 수 있다. 일부 경우에서, POI는 CAR일 수 있다. 일부 경우에서, POI는 TCR일 수 있다. 일부 경우에서, POI는 항체일 수 있다. 일부 경우에서, POI는 키메라 이중특이적 결합 구성원일 수 있다. 일부 경우에서, POI는 선천성-면역 반응 유도제일 수 있다. 일부 경우에서, POI는 면역 억제 인자일 수 있다. 일부 경우에서, POI는 본원에 기재된 바와 같은, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 다중-성분 회로에 사용된 바와 같은 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드일 수 있다.
- [0308] 본원에 기재된 키메라 폴리펩타이드 및 방법 및 회로에 사용하기 위해 채택될 수 있는 특정 핵산 및 성분은 예를 들어, PCT 출원 번호 US2016/019188에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다(공개번호 제 WO 2016/138034호), 이의 개시내용은 이의 전문이 본원에 참조로 인용됨.
- [0309] **세포**
- [0310] 본원의 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 키메라 폴리펩타이드를 발현하도록 가공된 세포를 포함한다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 세포는 본원에 기재된 바와 같은 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 포함한다. 일부 경우에, 본원의 개시내용의 세포는 전사 조절 요소, 예를 들어, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 유리된 세포내 도메인에 반응하여 키메라 폴리펩타이드의 활성화시 핵산의 발현을 유도하는 전사 활성화인에 작동적으로 연결된 핵산을 포함한다. 목적하는 임의의 폴리펩타이드는 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드에 반응하는 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된 세포 내 핵산으로부터 암호화될 수 있다.

- [0311] 본원의 개시내용의 방법은 임의의 진행 세포의 활성을 조절하기 위해 사용될 수 있다. 일부 경우에, 상기 세포는 *생체내*이다. 일부 경우에, 상기 세포는 *생체외*이다. 일부 경우에, 상기 세포는 *시험관내*이다. 일부 경우에, 상기 세포는 포유동물 세포이다. 일부 경우에, 세포는 인간 세포이다. 일부 경우에, 세포는 비-인간 영장류 세포이다. 일부 경우에, 상기 세포는 설치류 세포이다. 일부 경우에, 상기 세포는 마우스 세포이다. 일부 경우에, 상기 세포는 래트 세포이다.
- [0312] 적합한 세포는 신경 세포; 간 세포; 신장 세포; 면역 세포; 심장 세포; 골격근 세포; 평활근 세포; 폐 세포 등을 포함한다.
- [0313] 적합한 세포는 줄기 세포(예를 들어, 배아성 줄기(ES) 세포, 유도된 다능성 시스템(iPS) 세포; 생식 세포 (예를 들어, 난모세포, 정자, 난원세포, 정원 세포 등); 체세포, 예를 들어, 섬유아세포, 희소돌기신경교, 신경교세포, 조혈 세포, 뉴런, 근육 세포, 골 세포, 간세포, 췌장 세포 등을 포함한다.
- [0314] 적합한 세포는 인간 배아 줄기 세포, 태아 심근세포, 근섬유아세포, 간엽 줄기 세포, 자가이식된 확장된 심근세포, 지방세포, 전능 세포, 다능성 세포, 혈액 줄기 세포, 근원세포, 성인 줄기 세포, 골수 세포, 간엽 세포, 배아성 줄기 세포, 조직질실 세포, 상피 세포, 내피 세포, 중피 세포, 섬유아세포, 골아세포, 연골세포, 외인성 세포, 내인성 세포, 줄기 세포, 조혈 줄기 세포, 골수 유래된 선조체 세포, 심근 세포, 골격 세포, 태아 세포, 미분화 세포, 다분화능 선조체 세포, 단일분화능 선조체 세포, 단핵구, 심장 근아세포 근원세포, 골격 근원세포, 대식세포, 모세관 내피 세포, 이종 세포, 동종 세포, 및 생후 줄기 세포를 포함한다.
- [0315] 일부 경우에, 세포는 면역 세포, 뉴런, 상피 세포 및 내피 세포 또는 줄기 세포이다. 일부 경우에, 면역 세포는 T 세포, B 세포, 단핵구, 천연 킬러 세포, 수지상 세포, 또는 대식세포이다. 일부 경우에, 상기 면역 세포는 세포독성 T 세포이다. 일부 경우에, 상기 면역 세포는 헬퍼 T 세포이다. 일부 경우에, 상기 면역 세포는 조절 T 세포(Treg)이다.
- [0316] 일부 경우에, 상기 세포는 줄기 세포이다. 일부 경우에, 상기 세포는 유도된 다능성 줄기 세포이다. 일부 경우에, 상기 세포는 간엽 줄기 세포이다. 일부 경우에, 상기 세포는 조혈 줄기 세포이다. 일부 경우에, 상기 세포는 성인 줄기 세포이다.
- [0317] 적합한 세포는 기관지폐포 줄기 세포 (BASCs), 벌즈 (bulge) 상피 줄기 세포(bESC), 각막 상피 줄기 세포 (CESC), 심장 줄기 세포 (CSC), 상피 신경관 줄기 세포 (eNCSC), 배아성 줄기 세포(ESC), 내피 선조체 세포 (EPC), 간 난원형 세포 (HOC), 조혈 줄기 세포 (HSC), 케라티노사이트 줄기 세포 (keratinocyte stem cell) (KSC), 간엽 줄기 세포 (MSC), 신경 줄기 세포 (NSC), 췌장 줄기 세포 (PSC), 망막 줄기 세포 (RSC), 및 피부-유래된 전구체 (SKP)를 포함한다.
- [0318] 일부 경우에, 줄기 세포는 조혈 줄기 세포 (HSC)이고, 전사 인자는 HSC를 적혈구 세포, 혈소판, 림프구, 단핵구, 호중구, 호염구 또는 호산구로 분화시키기 위한 분화를 유도한다. 일부 경우에, 줄기 세포는 간엽 줄기 세포(MSC)이고, 전사 인자는 MSC의 연결 조직 세포, 예를 들어, 골 세포, 연골, 평활근, 건, 인대, 간질, 골수, 피부 또는 지방으로의 분화를 유도한다.
- [0319] 본원의 개시내용의 세포는 유전학적으로 변형된, 예를 들어, 본원의 개시내용의 핵산으로 변형된 숙주 세포, 즉, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산으로 유전학적으로 변형된 숙주 세포일 수 있다. 하나의 구현예에서, 본원의 개시내용은 세포, 예를 들어, 본원의 개시내용의 핵산을 함유하도록 유전학적으로 변형된 숙주 세포에서 이종성 폴리펩타이드의 발현을 유도하는 방법을 제공한다. 방법은 일반적으로 세포를 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원의 결합 파트너와 접촉시킴을 포함한다. 상기 결합은 하나 이상의 단백질용해 절단 부위에서 노치 수용체 폴리펩타이드의 절단을 유도함으로써 세포내 도메인을 방출시킨다. 세포내 도메인의 방출은 세포의 활성을 조절할 수 있고, 예를 들어, 이종성 유전자 또는 암호화서열의 발현을 유도할 수 있다.
- [0320] 하나의 구현예에서, 본원의 개시내용의 방법은 일반적으로 세포를, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 특이적 결합 구성원과 결합하는 펩타이드-MHC와 접촉시킴을 포함한다. 상기 결합은 하나 이상의 단백질용해 절단 부위에서 노치 수용체 폴리펩타이드의 절단을 유도함으로써 세포내 도메인을 방출시킨다. 세포내 도메인의 방출은 세포의 활성을 조절할 수 있고, 예를 들어, 이종성 유전자 또는 암호화서열의 발현을 유도할 수 있다.
- [0321] 일부 경우에, 세포는 진행 세포이다. 일부 경우에, 세포는 포유동물 세포, 양서류 세포, 파충류 세포, 조류 세포 또는 식물 세포이다. 일부 경우에, 상기 세포는 식물 세포이다.

- [0322] 일부 경우에, 상기 세포는 포유동물 세포이다. 일부 경우에, 세포는 인간 세포이다. 일부 경우에, 상기 세포는 마우스 세포이다. 일부 경우에, 상기 세포는 래트 세포이다. 일부 경우에, 세포는 비-인간 영장류 세포이다. 일부 경우에, 상기 세포는 토끼목 포유동물 세포이다. 일부 경우에, 상기 세포는 유제류 세포이다.
- [0323] 일부 경우에, 상기 세포는 면역 세포, 예를 들어, T 세포, B 세포, 대식세포, 수지상 세포, 천연 킬러 세포, 단핵구 등이다. 일부 경우에, 상기 세포는 T 세포이다. 일부 경우에, 상기 세포는 세포독성 T 세포 (예를 들어, $CD8^+$ T 세포)이다. 일부 경우에, 상기 세포는 헬퍼 T 세포 (예를 들어, $CD4^+$ T 세포)이다. 일부 경우에, 상기 세포는 조절 T 세포 (“Treg”)이다. 일부 경우에, 상기 세포는 B 세포이다. 일부 경우에, 상기 세포는 대식세포이다. 일부 경우에, 상기 세포는 수지상 세포이다. 일부 경우에, 상기 세포는 말초 혈액 단핵 세포이다. 일부 경우에, 상기 세포는 단핵구이다. 일부 경우에, 세포는 천연 킬러 (NK) 세포이다. 일부 경우에, 상기 세포는 $CD4^+$, $FOXP3^+$ Treg 세포이다. 일부 경우에, 상기 세포는 $CD4^+$, $FOXP3^-$ Treg 세포이다.
- [0324] 일부 경우에, 상기 세포는 개체로부터 획득된다. 예를 들어, 일부 경우에, 상기 세포는 1차 세포이다. 또 다른 예로서, 상기 세포는 개체로부터 획득된 줄기 세포 또는 선조체 세포이다.
- [0325] 하나의 비제한적인 예로서, 일부 경우에, 상기 세포는 개체로부터 획득된 면역 세포이다. 하나의 예로서, 상기 세포는 개체로부터 획득된 T 림프구일 수 있다. 또 다른 예로서, 상기 세포는 개체로부터 획득된 세포독성 세포 (예를 들어, 세포독성 T 세포, 헬퍼 T 세포 등)이다. 또 다른 예로서, 상기 세포는 개체로부터 획득된 헬퍼 T 세포일 수 있다. 또 다른 예로서, 상기 세포는 개체로부터 획득된 조절 T 세포일 수 있다. 또 다른 예로서, 상기 세포는 개체로부터 획득된 NK 세포일 수 있다. 또 다른 예로서, 상기 세포는 개체로부터 획득된 대식세포일 수 있다. 또 다른 예로서, 상기 세포는 개체로부터 획득된 수지상 세포일 수 있다. 또 다른 예로서, 상기 세포는 개체로부터 획득된 B 세포일 수 있다. 또 다른 예로서, 상기 세포는 개체로부터 획득된 말초 혈액 단핵 세포일 수 있다.
- [0326] 일부 경우에, 숙주 세포는 체세포, 예를 들어, 섬유아세포, 조혈 세포, 뉴런, 췌장 세포, 근육 세포, 골 세포, 간 세포, 췌장 세포, 상피 세포, 내피 세포, 심근세포, T 세포, B 세포, 골 세포 등이다.
- [0327] 일부 경우에, 세포는 예를 들어, 본원의 개시내용의 2개의 상이한 키메라 폴리펩타이드, 본원의 개시내용의 3개의 상이한 키메라 폴리펩타이드, 본원의 개시내용의 4개의 상이한 키메라 폴리펩타이드, 본원의 개시내용의 5개의 상이한 키메라 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원의 개시내용의 2개 이상의 상이한 키메라 폴리펩타이드를 발현하도록 유전학적으로 변형된다.
- [0328] 본원에 기재된 키메라 폴리펩타이드에 사용하기 위해 채택될 수 있고/있거나 방법 및 회로에 조절될 수 있는 특정 세포 및 성분들 및 이의 활성은 예를 들어, 하기 문헌에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: PCT 출원 번호 US2016/019188(공개에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 번호 제 WO 2016/138034 호), 이의 개시내용은 이의 전문이 본원에 참조로 인용됨.
- [0329] **회로**
- [0330] 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드의 세포내 도메인은 세포외 도메인의 특이적 결합 구성원으로서의 결합 파트너의 결합 시 방출되는 경우 본원에 기재된 바와 같은 다양한 폴리펩타이드의 발현을 유도할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 폴리펩타이드의 유도된 발현은 논리적 게이트된 회로를 생성할 수 있다. 상기 논리적 게이트된 회로는 예를 들어, “및 게이트”, “OR 게이트”, “NOT 게이트” 및 이의 조합을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않고, 이는 예를 들어, 보다 높은 정도의 게이트를 포함하고, 이는 예를 들어, 보다 높은 정도의 및 게이트, 보다 높은 정도의 OR 게이트, 보다 높은 정도의 NOT 게이트, 보다 높은 정도의 조합된 게이트(즉, 및, OR 및/또는 NOT 게이트의 일부 조합을 사용한 게이트)를 포함한다.
- [0331] 본원의 개시내용의 “및” 게이트는 2개 이상의 인풋이 신호의 전파를 위해 요구되는 경우를 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에, 및 게이트는 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드 및 2차 결합-의존성 분자를 통한 신호전달을 허용한다. 및 게이트에서, 2개의 인풋, 예를 들어, 2개의 항원은 회로를 통한 신호 전달을 위해 요구된다.
- [0332] 본원의 개시내용의 “OR” 게이트는 2개 이상의 인풋 중 어느 하나가 신호의 전파를 허용할 수 있는 경우를 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에, OR 게이트는 본원의 개시내용의 2개의 상이한 키메라 폴리펩타이드 중 어느 하나를 통한 신호전달을 허용한다. OR 게이트에서, 임의의 하나의 인풋, 예를 들어, 2개의 항원 중 어느 하나는 회로의 신호전달 아웃풋을 유도할 수 있다. 하나의 구현예에서, OR 게이트는 2개의 별도의 분자 또는 작제물의 사용을 통해 성취될 수 있다. 또 다른 구현예에서, OR 게이트는 예를 들어, 각각 상이한 결합 파트너에 결합하

지만 이중 하나가 키메라 폴리펩타이드를 활성화시킬 수 있는 2개의 상이한 특이적 결합 구성원을 갖는 단백질 용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드를 포함하는, 2개의 항원을 인지하는 단일 작제물의 사용을 통해 성취될 수 있다. 일부 경우에, OR 게이트는 예를 들어, 각각 상이한 항원에 결합하지만 이중 하나의 항원이 키메라 폴리펩타이드를 활성화시킬 수 있는 2개의 상이한 특이적 결합 구성원을 갖는 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드를 포함하는, 2개의 항원을 인지하는 단일 작제물의 사용을 통해 성취될 수 있다.

[0333] 본원의 개시내용의 “NOT” 게이트는 인풋이 신호의 전파를 차단할 수 있는 경우를 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에, NOT 게이트는 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드를 통한 신호 전달을 저해한다. 하나의 구현예에서, NOT 게이트는 결합 상호작용의 저해를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본원의 개시내용의 스플릿 키메라 폴리펩타이드의 일부의 결합을 차단하는 경쟁적 저해제는 회로를 통한 신호전달을 차단하는 NOT 게이트로서 작용할 수 있다. 또 다른 구현예에서, NOT 게이트는 회로의 요소의 기능적 저해를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드를 통한 신호전달 또는 회로를 통한 신호전달 결과를 기능적으로 차단하는 저해제는 NOT 게이트로서 작용할 수 있다.

[0334] 일부 경우에, 면역억제제 (예를 들어, 면역 억제 인자)의 생성은 본원에 기재된 다중-인풋 회로에서 NOT 게이트 기능성을 제공할 수 있다.

[0335] 다중-인풋 게이트는 NOT 게이트를 활성화시키는 신호 (예를 들어, 특정 음성 항원)이 존재할 때 및/또는 존재하는 경우에 회로의 일부 다른 성분을 통한 신호전달을 차단하거나 세포 반응을 중단시키기 위해 다양한 상이한 방식으로 NOT 게이트를 사용할 수 있다. 예를 들어, NOT 게이트는 제1 항원의 존재에서 특정 세포 활성화에 양성으로 영향을 미치는 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드 및 제2 항원의 존재에서 세포 활성화에 음성으로 영향을 미치는 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0336] 일부 경우에, 본원의 개시내용의 회로는 세포내 항원의 펩타이드를 나타내는 펩타이드-MHC 복합체에 특이적인 특이적 결합 구성원에 의해 제공되는 세포내 항원의 인지를 사용할 수 있다. 세포내 항원 인지를 사용하는 회로는 일부 경우에 세포내 항원 인지와 제2 항원의 인지를 커플링시킬 수 있고, 여기서, 상기 제2 항원은 또한 세포내 항원일 수 있거나 세포외 (예를 들어, 표면 발현된) 항원일 수 있다. 따라서, 일부 경우에, 회로는 “내부-내부(inside-inside)” 회로일 수 있고 여기서, 상기 회로는 2개의 세포내 항원의 인지에 의존한다. 일부 경우에, 회로는 “내부-외부(inside-outside)” 회로일 수 있고, 여기서, 상기 회로는 세포내 항원의 제1 인지 및 세포외 항원의 제2 인지에 의존한다. 일부 경우에, 회로는 “외부-내부(outside-inside)” 회로일 수 있고, 여기서, 상기 회로는 세포외 항원의 제1 인지 및 세포내 항원의 제2 인지에 의존한다. 일부 경우에, 회로는 “외부-외부(outside-outside)” 회로일 수 있고 여기서, 상기 회로는 2개의 세포외 항원의 인지에 의존한다. 상기 회로는 2개의 항원으로 제한되지 않고, 일부 경우에, 예를 들어, 내부-내부-내부 항원 회로, 내부-내부-외부 항원 회로, 내부-외부-내부 항원 회로, 외부-내부-내부 항원 회로, 내부-외부-외부 항원 회로 등을 포함할 수 있다.

[0337] 하나의 구현예에서, “내부-내부” 회로는 펩타이드-MHC와 관련하여 제1 세포내 항원과 결합시 예를 들어, TCR, CAR, 항체, 키메라 이중특이적 결합 구성원 등을 포함하는, 펩타이드-MHC와 관련하여 제2 세포내 항원을 인지하는 치료제의 발현을 유도하는 제1 키메라 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 하나의 구현예에서, “내부-내부” 회로는 MHC와 관련하여 WT1 세포내 항원과 결합시 예를 들어, TCR, CAR, 항체, 키메라 이중특이적 결합 구성원 등을 포함하는, 펩타이드-MHC와 관련하여 제2 세포내 항원을 인지하는 치료제의 발현을 유도하는 제1 키메라 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 하나의 구현예에서, “내부-내부” 회로는 MHC와 관련하여 NY-ESO1 세포내 항원과 결합시 예를 들어, TCR, CAR, 항체, 키메라 이중특이적 결합 구성원 등을 포함하는, 펩타이드-MHC와 관련하여 제2 세포내 항원을 인지하는 치료제의 발현을 유도하는 제1 키메라 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0338] 하나의 구현예에서, “내부-외부” 회로는 펩타이드-MHC와 관련하여 세포내 항원과 결합시 예를 들어, TCR, CAR, 항체, 키메라 이중특이적 결합 구성원 등을 포함하는, 세포외 항원을 인지하는 치료제의 발현을 유도하는 키메라 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 하나의 구현예에서, “내부-외부” 회로는 MHC와 관련하여 WT1 세포내 항원과 결합시 예를 들어, TCR, CAR, 항체, 키메라 이중특이적 결합 구성원 등을 포함하는, 세포외 항원을 인지하는 치료제의 발현을 유도하는 키메라 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 하나의 구현예에서, “내부-외부” 회로는 MHC와 관련하여 NY-ESO1 세포내 항원과 결합시 예를 들어, TCR, CAR, 항체, 키메라 이중특이적 결합 구성원 등을 포함하는, 세포외 항원 인지하는 치료제의 발현을 유도하는 키메라 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0339] 본원의 개시내용의 다중-인풋 회로 및 논리적 게이트된 시스템이 구체적으로 기재된 것들에 제한되지 않고 기재된 것들과 비교하여 또 다른 형태 및/또는 보다 높은 정도의 게이트를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부

경우에, 본원의 개시내용의 논리적 게이트된 시스템은 2개 인풋 게이트, 3개 인풋 게이트, 4개 인풋 게이트, 5개 인풋 게이트, 6개 인풋 게이트, 7개 인풋 게이트, 8개 인풋 게이트, 9개 인풋 게이트, 10개 인풋 게이트 이상일 수 있다. 예를 들어, 키메라 폴리펩타이드, CAR, TCR, 키메라 이중특이적 결합 구성원을 포함하는 본원에 기재된 임의의 작제물은 예를 들어, 키메라 폴리펩타이드, CAR, TCR, 키메라 이중특이적 결합 구성원, 제2 키메라 폴리펩타이드, 제2 CAR, 제2 TCR, 제2 키메라 이중특이적 결합 구성원 등을 포함하는 본원에 기재된 임의의 다른 작제물과 연계된 회로에 유용할 수 있다.

[0340] 본원에 기재된 키메라 폴리펩타이드 및 방법과 함께 사용하도록 조정될 수 있는 특정 회로 및 그 구성요소는 예를 들어, PCT 출원 번호 US2016/019188에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다(공개번호 제 WO 2016/138034호), 이의 개시내용은 이의 전문이 본원에 참조로 인용됨.

[0341] **키트**

[0342] 본원의 개시내용은 본원에 기재된 방법을 수행하고/하거나 하나 이상의 키메라 폴리펩타이드, 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산, 이의 성분 등을 작제하기 위한 키트를 제공한다.

[0343] 일부 경우에, 본원의 키트는 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열 또는 이의 하나 이상의 부분을 포함하는 발현 벡터를 포함한다. 일부 경우에, 본원의 키트는 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드를 포함한다.

[0344] 일부 경우에, 본원의 키트는 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산으로 유전학적으로 변형되거나 변형되어야만 하는 세포, 예를 들어, 숙주 세포 또는 숙주 세포주를 포함한다. 일부 경우에, 본원의 키트는 본원의 개시내용의 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 재조합 발현 벡터로 유전학적으로 변형되거나 변형되어야만 하는 세포, 예를 들어, 숙주 세포를 포함한다. 키트 성분들은 동일한 컨테이너 또는 별도의 컨테이너에 있을 수 있다.

[0345] 상기된 임의의 키트는 추가로 하나 이상의 추가의 시약을 포함할 수 있고, 여기서, 상기 추가의 시약은 하기로 부터 선택될 수 있다: 희석 완충액; 재구성 용액; 세척 완충액; 조절 시약; 조절 발현 벡터; 음성 조절 폴리펩타이드 (예를 들어, 하나 이상의 단백질용해 절단 부위가 부재여서, 결합시, 세포내 도메인이 방출되지 않는 키메라 폴리펩타이드); 양성 조절 폴리펩타이드; 키메라 폴리펩타이드의 시험관내 생산을 위한 시약 등.

[0346] 상기 언급된 성분들에 추가로, 본원의 키트는 본원의 방법을 수행하기 위해 키트의 성분들을 사용하기 위한 지침서를 추가로 포함할 수 있다. 본원의 방법을 수행하기 위한 지침서는 일반적으로 적합한 판독 매체 상에 기록한다. 예를 들어, 지침서는 기재, 예를 들어, 종이 또는 플라스틱 등 상에 인쇄될 수 있다. 이와 같이, 상기 지침서는 키트 또는 이의 성분 등의 컨테이너의 라벨링 (즉, 패키징 또는 서브패키징과 관련된)에서 패키지 삽입물로서 키트에 존재할 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 지침서는 적합한 컴퓨터 판독 저장 매체, 예를 들어, CD-ROM, 디스켓, 플래시 드라이브 등 상에 존재하는 전자 저장 데이터 파일로서 존재한다. 여전히 다른 구현예에서, 실제 지침서는 키트에 존재하지 않지만, 예를 들어, 인터넷을 통한 원거리 공급원로부터의 지침서를 수득하기 위한 수단이 제공된다. 구현예의 하나의 예는 지침서가 검토될 수 있고/있거나 지침서가 다운로드될 수 있는 웹 주소를 포함하는 키트이다. 지침서에 관하여, 지침서를 수득하기 위한 상기 수단은 적합한 기재 상에 기록한다.

[0347] **개시내용의 비제한적인 양상의 예**

[0348] 상기된 본원의 주요 요지의 구현예를 포함하는 양상은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 양상 또는 구현예와 조합하여 이로울 수 있다. 이전의 기재들 제한하는 것 없이, 하기 번호의 개시내용의 특정 비제한적인 양상이 제공된다. 본 개시내용 판독시에 당업자에게 자명해지는 바와 같이, 개별적으로 번호를 매긴 양상의 각각이 사용될 수 있거나 이전에 또는 하기의 개별적으로 번호를 매긴 임의의 양상과 조합될 수 있다. 이것은 모든 상기 양상의 조합을 위한 지지를 제공하는 것으로 의도되고 하기에 명백하게 제공된 양상의 조합으로 제한되지 않는다:

[0349] 1. N-말단에서 C-말단으로 및 공유 결합으로 하기를 포함하는 키메라 폴리펩타이드:

[0350] a) 펩타이드-주요 조직적합성 복합체 (펩타이드-MHC)에 특이적으로 결합하는 특이적 결합 구성원을 포함하는 세포외 도메인;

[0351] b) 하나 이상의 단백질 용해 절단 부위를 포함하는 단백질용해 절단가능한 노치 수용체 폴리펩타이드; 및

[0352] c) 전사 활성화인자를 포함하는 세포내 도메인을 포함하고, 여기서 상기 특이적 결합 구성원의 펩타이드-MHC로

의 결합이 상기 하나 이상의 단백질을 절단 부위에서 노치 수용체 폴리펩타이드의 절단을 유도하여 세포내 도메인을 방출시킨다.

- [0353] 2. 양상 1에 있어서, 상기 특이적 결합 구성원이 항체를 포함하는, 키메라 폴리펩타이드.
- [0354] 3. 양상 2에 있어서, 상기 항체가 나노항체, 디아바디, 트리아바디, 또는 미니바디, F(ab')₂ 단편, Fab 단편, 단일쇄 가변 단편 (scFv) 또는 단일 도메인 항체(sdAb)인, 키메라 폴리펩타이드.
- [0355] 4. 양상 1 내지 3 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 특이적 결합 구성원이 세포내 암 항원 펩타이드를 포함하는 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는, 키메라 폴리펩타이드.
- [0356] 5. 양상 4에 있어서, 상기 세포내 암 항원 펩타이드가 WT1 펩타이드 또는 NY-ESO 펩타이드인, 키메라 폴리펩타이드.
- [0357] 6. 양상 1 내지 5 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드가 이의 N-말단에 하나 이상의 상피 성장 인자 (EGF) 반복체를 포함하는, 키메라 폴리펩타이드.
- [0358] 7. 양상 6에 있어서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드가 이의 N-말단에 2 내지 11개 EGF 반복체를 포함하는, 키메라 폴리펩타이드.
- [0359] 8. 양상 1 내지 7 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드가 합성 링커를 포함하는, 키메라 폴리펩타이드.
- [0360] 9. 양상 8에 있어서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드가 상기 하나 이상의 EGF 반복체와 상기 하나 이상의 단백질을 절단 부위 사이에 합성 링커를 포함하는, 키메라 폴리펩타이드.
- [0361] 10. 양상 1 내지 9 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드가 50개 아미노산 내지 1000개 아미노산의 길이를 갖는, 키메라 폴리펩타이드.
- [0362] 11. 양상 10에 있어서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드가 300개 아미노산 내지 400개 아미노산의 길이를 갖는, 키메라 폴리펩타이드.
- [0363] 12. 양상 1 내지 11 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질을 절단 부위가 S2 단백질을 절단 부위, S3 단백질을 절단 부위 또는 이의 조합을 포함하는, 키메라 폴리펩타이드.
- [0364] 13. 양상 12에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질을 절단 부위가 Ala-Val 디펩타이드 서열을 포함하는 ADAM-17-유형의 프로테아제 절단 부위인 S2 단백질을 절단 부위를 포함하는, 키메라 폴리펩타이드.
- [0365] 14. 양상 1 내지 13 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질을 절단 부위가 Gly-Val 디펩타이드 서열을 포함하는 감마-세크레타제 (γ -세크레타제) 절단 부위인 S3 단백질을 절단 부위를 포함하는, 키메라 폴리펩타이드.
- [0366] 15. 양상 1 내지 14 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 하나 이상의 단백질을 절단 부위가 S1 단백질을 절단 부위를 추가로 포함하는, 키메라 폴리펩타이드.
- [0367] 16. 양상 15에 있어서, 상기 S1 단백질을 절단 부위가 아미노산 서열 Arg-X-(Arg/Lys)-Arg (서열번호: 130) (여기서, X는 임의의 아미노산이다)을 포함하는 푸린형 프로테아제 절단 부위인, 키메라 폴리펩타이드.
- [0368] 17. 양상 1 내지 16 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드가 S1 단백질을 절단 부위가 부재인, 키메라 폴리펩타이드.
- [0369] 18. 양상 1 내지 17 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드가 도 31a-32b에 제공된 서열과 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는, 키메라 폴리펩타이드.
- [0370] 19. 양상 18에 있어서, 상기 노치 수용체 폴리펩타이드가 도 31a에 제공된 서열 또는 도 31b에 제공된 서열과 적어도 85% 아미노산 서열 동일성을 갖는, 키메라 폴리펩타이드.
- [0371] 20. 양상 1 내지 19 중 어느 한 양상에 따른 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산.
- [0372] 21. 양상 20에 있어서, 상기 핵산이 목적하는 폴리펩타이드 (POI)를 암호화하는 핵산 서열에 작동적으로 연결된 전사 활성화인자에 응답하는 전사 조절 요소를 추가로 포함하는, 핵산.
- [0373] 22. 양상 21에 있어서, 상기 POI가 리포터 단백질, 키메라 항원 수용체 (CAR), 항체, 키메라 이중특이적 결합

구성원, 가공된 T 세포 수용체 (TCR) 및 선천성-면역 반응 유도제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 이중성 폴리펩타이드인, 핵산.

- [0374] 23. 양상 20 내지 22 중 어느 한 양상에 따른 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터.
- [0375] 24. 세포에서 이중성 폴리펩타이드의 발현을 유도하는 방법으로서, 상기 방법이:
- [0376] 세포와 펩타이드-주요 조직적합성 복합체 (펩타이드-MHC)를 접촉시키는 단계로서, 여기서, 상기 세포는 양상 1 내지 19 중 어느 한 양상에 따른 키메라 폴리펩타이드를 발현하고 상기 키메라 폴리펩타이드의 전사 활성화인에 응답하는 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된 이중성 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하여 상기 키메라 폴리펩타이드의 세포내 도메인을 방출시키고 상기 이중성 폴리펩타이드의 발현을 유도하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0377] 25. 양상 24에 있어서, 상기 이중성 폴리펩타이드가 리포터 단백질, 키메라 항원 수용체 (CAR), 항체, 키메라 이중특이적 결합 구성원, 가공된 T 세포 수용체 (TCR) 및 선천성-면역 반응 유도제인, 방법.
- [0378] 26. 다음을 포함하는 숙주 세포:
- [0379] a) 제1 펩타이드-주요 조직적합성 복합체 (펩타이드-MHC)에 특이적으로 결합하는 양상 20 내지 22 중 어느 한 양상에 따른 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산; 및
- [0380] b) 목적하는 폴리펩타이드 (POI)를 암호화하는 핵산에 작동적으로 연결된 키메라 폴리펩타이드의 전사 활성화인에 응답하는 전사 조절 요소.
- [0381] 27. 양상 26에 있어서, 상기 숙주 세포가 유전학적으로 변형되고 상기 핵산 및 상기 전사 조절 요소가 상기 숙주 세포의 게놈 내에 존재하는, 숙주 세포.
- [0382] 28. 양상 26에 있어서, 상기 핵산 및 상기 전사 조절 요소가 상기 숙주 세포 내 염색체 외부에 존재하는, 숙주 세포.
- [0383] 29. 양상 26 내지 28 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 POI가 이중성 폴리펩타이드인, 숙주 세포.
- [0384] 30. 양상 29에 있어서, 상기 이중성 폴리펩타이드가 리포터 단백질, 키메라 항원 수용체 (CAR), 항체, 키메라 이중특이적 결합 구성원, 가공된 T 세포 수용체 (TCR) 및 선천성-면역 반응 유도제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 숙주 세포.
- [0385] 31. 양상 30에 있어서, 상기 이중성 폴리펩타이드가 제2 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는 CAR인, 숙주 세포.
- [0386] 32. 양상 31에 있어서, 상기 키메라 폴리펩타이드의 상기 특이적 결합 구성원이 제1 세포내 암 항원 펩타이드를 포함하는 제1 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하고 상기 CAR이 제2 세포내 암 항원 펩타이드를 포함하는 제2 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는, 숙주 세포.
- [0387] 33. 양상 32에 있어서, 상기 제1 세포내 암 항원 펩타이드가 WT1 펩타이드이고 상기 제2 세포내 암 항원 펩타이드가 NY-ESO 펩타이드인, 숙주 세포.
- [0388] 34. 양상 32에 있어서, 상기 제1 세포내 암 항원 펩타이드가 NY-ESO 펩타이드이고 상기 제2 세포내 암 항원 펩타이드가 WT1 펩타이드인, 숙주 세포.
- [0389] 35. 양상 30에 있어서, 상기 이중성 폴리펩타이드가 제2 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는 가공된 TCR인, 숙주 세포.
- [0390] 36. 양상 35에 있어서, 상기 키메라 폴리펩타이드의 상기 특이적 결합 구성원이 제1 세포내 암 항원 펩타이드를 포함하는 제1 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하고 상기 가공된 TCR이 제2 세포내 암 항원 펩타이드를 포함하는 제2 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는, 숙주 세포.
- [0391] 37. 양상 36에 있어서, 상기 제1 세포내 암 항원 펩타이드가 WT1 펩타이드이고 상기 제2 세포내 암 항원 펩타이드가 NY-ESO 펩타이드인, 숙주 세포.
- [0392] 38. 양상 36에 있어서, 상기 제1 세포내 암 항원 펩타이드가 NY-ESO 펩타이드이고 상기 제2 세포내 암 항원 펩타이드가 WT1 펩타이드인, 숙주 세포.

- [0393] 39. 다음을 포함하는 숙주 세포:
- [0394] a) N-말단에서 C-말단으로 및 공유 결합으로 하기를 포함하는 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산:
- [0395] i) 암 세포의 표면 상에 존재하는 표적 분자에 특이적으로 결합하는 특이적 결합 구성원을 포함하는 세포의 도메인;
- [0396] ii) 하나 이상의 단백질을 절단 부위를 포함하는 단백질을 절단가능한 노치 수용체 폴리펩타이드; 및
- [0397] iii) 전사 활성화인자를 포함하는 세포내 도메인;
- [0398] b) 상기 전사 활성화인자에 응답하는 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된 키메라 이중특이적 결합 구성원을 암호화하는 핵산으로서, 상기 표적 분자로의 특이적 결합 구성원의 결합이 상기 하나 이상의 단백질을 절단 부위에서 상기 노치 수용체 폴리펩타이드의 절단을 유도하여 세포내 도메인을 방출시키고, 상기 전사 조절 요소를 활성화시키고 상기 키메라 이중특이적 결합 구성원이 발현되도록 하는, 핵산.
- [0399] 40. 양상 39에 있어서, 상기 키메라 이중특이적 결합 구성원이 암 항원에 특이적인 결합 도메인 및 면역 세포의 표면상에서 발현되는 단백질에 특이적인 결합 도메인을 포함하는, 숙주 세포.
- [0400] 41. 양상 39 또는 40에 있어서, 상기 키메라 이중특이적 결합 구성원이 적어도 하나의 항체 유래된 항원-결합 도메인을 포함하는, 숙주 세포.
- [0401] 42. 양상 41에 있어서, 상기 키메라 이중특이적 결합 구성원이 이중특이적 항체 또는 이의 단편인, 숙주 세포.
- [0402] 43. 양상 39 내지 41 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 키메라 이중특이적 결합 구성원이 리간드-수용체 결합 쌍의 적어도 하나의 수용체 또는 리간드 결합 도메인을 포함하는, 숙주 세포.
- [0403] 44. 양상 39 내지 43 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 키메라 이중특이적 결합 구성원이 적어도 하나의 항체 유래된 항원-결합 도메인 및 리간드-수용체 결합 쌍의 적어도 하나의 수용체 또는 리간드 결합 도메인을 포함하는, 숙주 세포.
- [0404] 45. 양상 40 내지 44 중 어느 한 양상에 있어서, 면역 세포의 표면 상에 발현되는 상기 단백질이 CD3인, 숙주 세포.
- [0405] 46. 양상 40 내지 44 중 어느 한 양상에 있어서, 면역 세포의 표면 상에서 발현된 상기 단백질이 천연 킬러 그룹 2D (NKG2D) 수용체인, 숙주 세포.
- [0406] 47. 양상 39 내지 46 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 표적 분자가 암 항원인, 숙주 세포.
- [0407] 48. 양상 39 내지 46 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 표적 분자가 조직 특이적 분자인, 숙주 세포.
- [0408] 49. 양상 39 내지 46 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 표적 분자가 기관 특이적 분자인, 숙주 세포.
- [0409] 50. 양상 39 내지 46 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 표적 분자가 세포 유형 특이적 분자인, 숙주 세포.
- [0410] 51. 양상 39 내지 50 중 어느 한 양상에 따른 유효량의 숙주 세포를 대상체에게 투여함을 포함하는, 신생물에 대해 대상체를 치료하는 방법으로서, 여기서, 상기 신생물은 표적 분자 및 암 항원을 발현하는, 방법.
- [0411] 52. 다음을 포함하는 숙주 세포:
- [0412] a) N-말단에서 C-말단으로 및 공유 결합으로 하기를 포함하는 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산:
- [0413] i) 암 세포의 표면 상에 존재하는 표적 분자에 특이적으로 결합하는 특이적 결합 구성원을 포함하는 세포의 도메인;
- [0414] ii) 하나 이상의 단백질을 절단 부위를 포함하는 단백질을 절단가능한 노치 수용체 폴리펩타이드; 및
- [0415] iii) 전사 활성화인자를 포함하는 세포내 도메인;
- [0416] b) 상기 전사 활성화인자에 응답하는 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된 항-Fc 키메라 항원 수용체 (CAR)를 암호화하는 핵산으로서, 상기 표적 분자로의 특이적 결합 구성원의 결합이 상기 하나 이상의 단백질을 절단 부위에서 상기 노치 수용체 폴리펩타이드의 절단을 유도하여 세포내 도메인을 방출시키고, 상기 전사 조절 요소를 활성화시키고 상기 항-Fc CAR이 발현되도록 하는, 핵산.

- [0417] 53. 양상 52에 있어서, 상기 표적 분자가 암 항원인, 숙주 세포.
- [0418] 54. 양상 52에 있어서, 상기 표적 분자가 조직 특이적 분자인, 숙주 세포.
- [0419] 55. 양상 52에 있어서, 상기 표적 분자가 기관 특이적 분자인, 숙주 세포.
- [0420] 56. 양상 52에 있어서, 상기 표적 분자가 세포 특이적 분자인, 숙주 세포.
- [0421] 57. 양상 52 내지 56 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 숙주 세포가 추가로 암 세포의 표면 상에 존재하는 암 항원에 특이적이고 항-Fc CAR에 의해 결합된 Fc 영역을 포함하는 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는, 숙주 세포.
- [0422] 58. 양상 57에 있어서, 상기 항체를 암호화하는 핵산이 상기 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된, 숙주 세포.
- [0423] 59. 양상 52 내지 58 중 어느 한 양상에 따른 유효량의 숙주 세포를 대상체에게 투여함을 포함하는, 신생물에 대해 대상체를 치료하는 방법으로서, 여기서, 상기 신생물은 상기 표적 분자를 발현하는, 방법.
- [0424] 60. 양상 59에 있어서, 상기 방법이 추가로 암 세포의 표면 상에 존재하는 암 항원에 특이적이고 항-Fc CAR에 의해 결합된 Fc 영역을 포함하는 항체를 대상체에게 투여함을 포함하는, 방법.
- [0425] 61. 다음을 포함하는 숙주 세포:
- [0426] a) N-말단에서 C-말단으로 및 공유 결합으로 하기를 포함하는 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산:
- [0427] i) 암 세포의 표면 상에 존재하는 표적 분자에 특이적으로 결합하는 특이적 결합 구성원을 포함하는 세포의 도메인;
- [0428] ii) 하나 이상의 단백질을 절단 부위를 포함하는 단백질을 절단가능한 노치 수용체 폴리펩타이드; 및
- [0429] iii) 전사 활성화인자를 포함하는 세포내 도메인;
- [0430] b) 상기 전사 활성화인자에 응답하는 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된 선천성 면역 반응 유도제를 암호화하는 핵산으로서, 상기 표적 분자로의 상기 특이적 결합 구성원의 결합이 상기 하나 이상의 단백질을 절단 부위에서 상기 노치 수용체 폴리펩타이드의 절단을 유도하여 세포내 도메인을 방출시키고, 상기 전사 조절 요소를 활성화시키고 상기 선천성 면역 반응 유도제가 발현되도록 하는, 핵산.
- [0431] 62. 양상 61에 있어서, 상기 표적 분자가 조직 특이적 분자인, 방법.
- [0432] 63. 양상 61에 있어서, 상기 표적 분자가 기관 특이적 분자인 방법.
- [0433] 64. 양상 61에 있어서, 상기 표적 분자가 세포 유형 특이적 분자인, 방법.
- [0434] 65. 양상 61에 있어서, 상기 표적 분자가 암 항원인 방법.
- [0435] 66. 양상 61 내지 65 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 선천성 면역 반응 유도제가 세균 단백질 또는 이의 단편인, 방법.
- [0436] 67. 양상 61 내지 65 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 선천성 면역 반응 유도제가 바이러스 단백질 또는 이의 단편인, 방법.
- [0437] 68. 양상 61 내지 65 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 선천성 면역 반응 유도제가 진균류 단백질 또는 이의 단편인, 방법.
- [0438] 69. 양상 61 내지 68 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 선천성 면역 반응 유도제가 포유동물 기생충에 의해 발현되는 단백질 또는 이의 단편인, 방법.
- [0439] 70. 양상 69에 있어서, 상기 포유동물 기생충이 인간 기생충인, 방법.
- [0440] 71. 양상 61 내지 70 중 어느 한 양상에 따른 유효량의 숙주 세포를 대상체에게 투여함을 포함하는, 상기 대상체 영역에서 국소 선천성 면역 반응을 유도하는 방법으로서, 상기 영역이 상기 표적 분자를 발현하는, 방법.
- [0441] 72. 양상 71에 있어서, 상기 대상체의 영역이 신생물을 포함하는, 방법.
- [0442] 73. 다음을 포함하는 숙주 세포:
- [0443] a) N-말단에서 C-말단으로 및 공유 결합으로 하기를 포함하는 키메라 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산:

- [0444] i) 암 세포의 표면 상에 존재하는 표적 분자에 특이적으로 결합하는 특이적 결합 구성원을 포함하는 세포의 도메인;
- [0445] ii) 하나 이상의 단백질을 절단 부위를 포함하는 단백질을 절단가능한 노치 수용체 폴리펩타이드; 및
- [0446] iii) 전사 활성화인자를 포함하는 세포내 도메인;
- [0447] b) 상기 전사 활성화인자에 응답하는 전사 조절 요소에 작동적으로 연결된 면역 억제 인자를 암호화하는 핵산으로서, 상기 표적 분자로의 특이적 결합 구성원의 결합이 상기 하나 이상의 단백질을 절단 부위에서 상기 노치 수용체 폴리펩타이드의 절단을 유도하여 세포내 도메인을 방출시키고, 상기 전사 조절 요소를 활성화시키고 상기 면역 억제 인자가 발현되도록 하는, 핵산.
- [0448] 74. 양상 73에 있어서, 상기 표적 분자가 조직 특이적 분자인, 방법.
- [0449] 75. 양상 73에 있어서, 상기 표적 분자가 기관 특이적 분자인, 방법.
- [0450] 76. 양상 73에 있어서, 상기 표적 분자가 세포 유형 특이적 분자인, 방법.
- [0451] 77. 양상 73에 있어서, 상기 표적 분자가 자가항원인, 방법.
- [0452] 78. 양상 73 내지 77 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 면역 억제 인자가 면역억제성 사이토킨인, 방법.
- [0453] 79. 양상 78에 있어서, 상기 면역억제성 사이토킨이 IL-10인 방법.
- [0454] 80. 양상 73 내지 77 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 면역 억제 인자가 세포-대-세포 신호전달 면역억제성 리간드인, 방법.
- [0455] 81. 양상 80에 있어서, 상기 세포-대-세포 신호전달 면역억제성 리간드가 PD-L1인 방법.
- [0456] 82. 양상 73 내지 81 중 어느 한 양상에 따른 유효량의 숙주 세포를 대상체에게 투여함을 포함하는, 상기 대상체에서 면역 반응을 억제하는 방법으로서, 상기 대상체가 상기 표적 분자를 발현하는, 방법.
- [0457] 83. 양상 82에 있어서, 상기 대상체가 자가면역 질환을 갖는, 방법.
- [0458] 84. 이중성 종양을 사멸시키는 방법으로서, 상기 방법이:
- [0459] 사멸 항원을 발현하는 제1 세포 및 상기 사멸 항원 및 프라이밍 항원을 발현하는 제2 세포를 포함하는 이중성 종양을;
- [0460] 상기 프라이밍 항원에 특이적으로 결합하는 단백질을 절단가능한 키메라 폴리펩타이드;
- [0461] 상기 사멸 항원에 특이적으로 결합하는 치료학적 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열; 및
- [0462] 단백질을 절단가능한 키메라 폴리펩타이드에 응답하는 상기 핵산에 작동적으로 연결된 전사 조절 요소를 포함하는 가공된 면역 세포와 접촉시키는 단계를 포함하며,
- [0463] 여기서, 상기 단백질을 절단가능한 키메라 폴리펩타이드의 상기 프라이밍 항원으로서의 결합이 상기 전사 조절 요소를 활성화시켜 상기 사멸 항원에 결합되는 경우, 상기 이중성 종양의 제1 및 제2 세포를 사멸시키는 치료학적 폴리펩타이드의 발현을 유도하는, 방법.
- [0464] 85. 양상 84에 있어서, 상기 치료학적 폴리펩타이드가 키메라 항원 수용체 (CAR)인, 방법.
- [0465] 86. 양상 84에 있어서, 상기 치료학적 폴리펩타이드가 조직 T 세포 수용체 (TCR)인, 방법.
- [0466] 87. 양상 84에 있어서, 상기 치료학적 폴리펩타이드가 치료학적 항체인, 방법.
- [0467] 88. 양상 84에 있어서, 상기 치료학적 폴리펩타이드가 키메라 이중특이적 결합 구성원인, 방법.
- [0468] 89. 양상 84 내지 88 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 프라이밍 항원 또는 상기 사멸 항원 중 적어도 하나가 MHC와 관련하여 제공되는 세포내 항원인, 방법.
- [0469] 90. 양상 84 내지 89 중 어느 한 양상에 있어서, 상기 프라이밍 항원 및 상기 사멸 항원 둘 다 MHC와 관련하여 제공되는 세포내 항원인, 방법.
- [0470] 실시예

- [0471] 하기의 실시예는 본 발명을 수행하고 사용하는 방법에 대한 완전한 개시 및 기재를 당업자에게 제공하기 위해 제시되고 본원 발명자가 이들의 발명으로서 간주하는 것의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않고 이들은 하기 실험이 모두 또는 수행된 실험 만을 나타내는 것으로 의도되지 않는다. 사용된 수치 (예를 들어, 양, 온도 등) 와 관련된 정확도를 확실히 하기 위해 노력했지만 일부 실험 오류 및 편차가 고려되어야만 한다. 달리 지시되지 않는 경우, 부는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이고, 온도는 섭씨 온도이고 압력은 대기압 또는 이의 주변 기압이다. 표준 약어가 하기와 같이 사용될 수 있다: 예를 들어, bp, 염기쌍(들); kb, 킬로베이스(들); pl, 피코리터(들)(picoliter(s)); s 또는 sec, 초(들); min, 분(들); h 또는 hr, 시간(들); aa, 아미노산(들); kb, 킬로베이스(들); bp, 염기쌍(들); nt, 뉴클레오타이드(들); i.m., 근육내(로); i.p., 복막내(로); s.c., 피하(로) 등.
- [0472] 실시예 1: 펩타이드-주요 조직적합성 복합체 (펩타이드-MHC) 유도된 신호전달.
- [0473] 절단가능한 키메라 노치 폴리펩타이드에 의한 펩타이드-MHC의 인지를 통해 세포 신호전달에 영향을 미치는 능력을 연구하였다. 도 1에 다이어그램된 바와 같이, “공여자(sender) 세포”의 세포내 항원의 펩타이드-MHC에 특이적으로 결합하는 특이적 결합 구성원을 포함하는 세포의 도메인에 연결된 절단가능한 노치 폴리펩타이드를 포함하는 키메라 폴리펩타이드를 디자인하였다. “수용자 세포”에 의해 발현되는 키메라 폴리펩타이드의 세포의 도메인은 “공여자 세포”의 펩타이드-MHC에 결합한다. 상기 결합 시, 상기 절단가능한 노치 폴리펩타이드는 절단되어 예를 들어, 유리된 세포내 도메인에 응답하는 프로모터에 작동적으로 연결된 전이유전자(예를 들어, 도 1에서 “X”)의 발현을 포함하는 세포내 공정에 영향을 미칠 수 있는 세포내 부분을 방출시킨다.
- [0474] 대표적인 예로서, 키메라 폴리펩타이드는 빌름스 종양 단백질(Wilms Tumor Protein) 1 (WT1) 펩타이드-MHC에 결합하는 세포의 도메인 및 유리된 경우, 청색 형광성 단백질 (BFP)에 작동적으로 연결된 업스트림 활성화 서열 (UAS)에 결합하여 상기 시스템이 CD8 수용자 세포로 가공된 경우 활성화 리포터로서 작용하는 GAL4 전사 활성화 인자 세포내 도메인을 사용하여 디자인하였다. 도 2는 펩타이드-MHC 음성(WT1) 또는 양성 (WT1+) T2 공여자 세포와 접촉되는 경우 BFP 리포터를 발현하는 수용자 세포의 상대적 수준을 입증한다. 도 3은 표적 WT1 세포내 항원 발현의 존재 또는 부재와 함께 HLA-A2를 발현하는 T2 세포의 존재하에 검정된 수용자 CD8 T 세포 반응의 정량화를 제공한다. 도 2 및 도 3에서 알 수 있는 바와 같이, T 세포 반응은 제공된 세포내 항원에 고도로 특이적이고 이의 존재에 의존한다.
- [0475] 도 4에서 입증된 바와 같이, 수용자 세포 반응은 또한 제공된 세포내 항원의 양에 의존한다. T2 공여자 세포는 WT1 펩타이드-MHC의 상이한 양 (10 μ M, 1 μ M 및 100 nM)을 발현하도록 가공되고 수용자 세포 반응은 각각의 집단과 함께 검정하였다. 리포터 발현은 WT1 펩타이드-MHC 발현 수준과 상호관련이 있는 것으로 나타났고 이는 용량 의존성 활성화를 지칭한다.
- [0476] 추가로, 관련 없는 세포내 항원 펩타이드-MHC (NY-ESO1 펩타이드) 발현 T2 세포의 존재하에 검정되는 경우, 리포터 활성화는 음성 대조군 (DMSO)과 유사하였고, 이는 추가로 활성화가 항원-특이적임을 지칭한다. 표적 세포내 항원 WT1 펩타이드-MHC 또는 관련 없는 세포내 항원 NY-ESO1 펩타이드-MHC의 3개의 상이한 농도에 걸쳐, 항원 농도 의존성 리포터 활성화는 수용자 세포에서 WT1에 응답하는 것으로 나타나지만 CD8+ T 세포 및 CD4+ T 세포 둘 다에서 NY-ESO1에는 응답하지 않는 것으로 나타났다(도 5).
- [0477] 실시예 2: 이원 세포내 항원 의존성 T 세포 활성화.
- [0478] 이원 세포내 항원 및-게이트는 가공된 T 세포 활성화가 표적 세포 상의 2개의 세포내 항원의 제공에 의존하도록 디자인하였다. 구체적으로, 도 6에 제공된 바와 같은 대표적인 예로서, 시스템은 T 세포로 디자인되고 가공되고, 여기서, 항-HLA-A2/NY-ESO1 TCR의 발현은 항-HLA-A2/WT1 scFv synNotch의 유리된 세포내 도메인에 의해 유도된다. 단지 NY-ESO1을 발현하는 T2 표적 세포와 함께 제공되는 경우, 항-HLA-A2/NY-ESO1 TCR의 발현은 유도되지 않고 어떠한 T 세포 활성화도 일어나지 않는다. 그러나, NY-ESO1 및 WT1 둘 다를 발현하는 T2 표적 세포와 함께 제공되는 경우, WT1 펩타이드-MHC의 항-HLA-A2/WT1 scFv synNotch로의 결합은 노치 폴리펩타이드의 절단을 유도하여, 항-HLA-A2/NY-ESO1 TCR의 발현을 구동하는 UAS에 결합하는 GAL4 전사 활성화인자를 방출한다. 발현된 항-HLA-A2/NY-ESO1 TCR의 표적 세포 상의 NY-ESO1 펩타이드-MHC로의 결합은 예를 들어, CD69 및/또는 세포독성 검정을 사용하여 검출되는 바와 같이 T 세포의 활성화를 유도한다.
- [0479] 상기 시스템에서 T 세포 활성화는 항원 또는 둘 다를 발현하는 T2 표적 세포를 사용하여 시험하였다. 도 7에서 알 수 있는 바와 같이, CD69 발현을 사용한 측정시 강한 활성화는 가공된 T 세포가 이원 항원(HLA-A2/NY-ESO1 및 HLA-A2/WT1) T2 표적 세포와 접촉되는 경우 나타났다. 그러나, 음성 대조군(DMSO)과 유사한 활성화의 부재는

가공된 T 세포가 2개의 세포내 항원 (HLA-A2/NY-ESO1 또는 HLA-A2/WT1) 중 단지 하나를 발현하는 T2 세포와 접촉되는 경우 나타났다. T2 세포 사멸에 대한 반응하는 결과는 가공된 T 세포가 이원- 또는 단일-항원 발현 T2 표적 세포와 함께 제공되는 경우 나타났다(도 8). 이들 결과는 이원-세포내 항원 및-게이트의 기능성 및 표적 세포내 항원 둘 다를 발현하는 표적 세포에만 응답하는 가공된 T 세포를 활성화시키는데 있어서의 상기 특이성을 입증한다.

[0480] 상기 접근법의 다능성을 추가로 입증하기 위해, 표면 표적 항원 및 세포내 표적 항원 둘 다를 발현하는 세포를 표적화하는 추가의 이원-항원 및-게이트를 디자인하고 시험하였다. 구체적으로, 도 9 및 FIG. 10에 제공된 바와 같은 대표적인 예로서, 시스템은 T 세포로 디자인되고 가공되고, 여기서, 항-HLA-A2/NY-ESO1 TCR의 발현은 항-표면-발현된 GFP synNotch의 유리된 세포내 도메인에 의해 유도된다. 단지 NY-ESO1을 발현하는 T2 표적 세포와 함께 제공되는 경우, 항-HLA-A2/NY-ESO1 TCR의 발현은 유도되지 않고 어떠한 T 세포 활성화도 일어나지 않는다. 그러나, NY-ESO1 및 GFP 둘 다를 발현하는 T2 표적 세포와 함께 제공되는 경우, 항-GFP synNotch로의 표면-발현된 GFP의 결합은 노치 폴리펩타이드의 절단을 유도하여, 항-HLA-A2/NY-ESO1 TCR의 발현을 구동하는 UAS에 결합하는 GAL4 전사 활성화인자를 방출한다. 발현된 항-HLA-A2/NY-ESO1 TCR의 표적 세포 상의 NY-ESO1 펩타이드-MHC로의 결합은 T 세포의 활성화를 유발한다.

[0481] 이원-항원 회로를 발현하는 가공된 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 활성화는 CD69 발현 (도 11), T 세포 증식(도 12), T2 표적 세포 사멸(도 13) 및 A375 표적 세포 사멸(도 14)을 사용하여 검정하였다. 각각의 검정에서, T 세포 활성화 및 다운스트림 효과, 예를 들어, 표적 세포 사멸은 표적 세포에 의한 표적 항원 둘 다의 발현에 의존하였고, 이는 세포내 항원의 조합이 사용되든 (예를 들어, 일반적으로 도 15에 다이어그램된 바와 같이) 또는 표면 발현된 항원 반응성 성분이 하나 이상의 세포내 항원 인지 요소와 조합되든 상관 없이 이원-항원 synNotch 및-게이트의 강한 특이성을 입증한다.

[0482] 상기 접근법의 다능성을 추가로 입증하기 위해, 표면 표적 항원 및 NY-ESO1 이외의 다른 세포내 표적 항원 둘 다를 발현하는 세포를 표적화하는 추가의 이원-항원 및-게이트를 디자인하고 시험하였다. 구체적으로, 도 39에 도식적으로 도시된 바와 같이, 시스템은 T 세포로 디자인되고 가공되고, 여기서, 항-HLA-A2/Mart1의 발현은 항-표면-발현된 GFP synNotch의 유리된 세포내 도메인에 의해 유도된다. 단지 Mart1 단독을 발현하는 T2 표적 세포와 함께 제공되는 경우, 항-HLA-A2/Mart1 TCR의 발현은 유도되지 않고 어떠한 T 세포 활성화도 일어나지 않는다. 그러나, Mart1과 GFP 둘 다를 발현하는 T2 표적 세포와 함께 제공되는 경우, 항-GFP synNotch로의 표면-발현된 GFP의 결합은 노치 폴리펩타이드의 절단을 유도하여, 항-HLA-A2/Mart1 TCR의 발현을 구동하는 UAS에 결합하는 GAL4 전사 활성화인자를 방출한다. 발현된 항-HLA-A2/Mart1 TCR의 표적 세포 상의 Mart1 펩타이드-MHC로의 결합은 T 세포의 활성화를 유발한다. 주르캣(Jurkat) T 세포주는 상기 이원-항원 회로를 발현하도록 가공하였고, T 세포의 활성화는 CD69 발현을 사용하여 검정하였다. 도 40에 제공된 바와 같이, 상기 검정 결과는 CD69 상향조절에 의한 측정시 T 세포 활성화가 표적 세포에 의한 표적 항원 둘 다의 발현에 의존함에 따라서 pMHC 항원을 표적화하는 이원-항원 synNotch 및-게이트의 강한 특이성을 추가로 입증함을 보여주었다.

[0483] 실시예 3: 키메라 이중특이적 결합 구성원의 특이적 국소 전달.

[0484] 키메라 이중특이적 결합 구성원의 특이적 국소 발현을 유도하기 위한 synNotch의 용도는 대표적인 2개의 성분 시스템을 사용하여 검정하였다. 구체적으로, 도 16에 도시된 바와 같이, 항-GFP synNotch를 사용하여 가공된 T 세포에서 항-CD19/항-CD3 이중특이적 T-세포 인게이저 (BiTE)(블리나투모맵)의 발현을 구동하였다. 유도제 표적 세포의 표면 상에 발현된 GFP에 결합시, 항-GFP synNotch는 항-CD19/항-CD3 BiTE를 암호화하는 서열에 작동적으로 연결된 UAS에 결합하는 GAL4 전사 활성화인자를 방출한다. BiTE의 발현은 표적 세포 발현된 CD19 및 T 세포 발현된 CD3의 이원-결합 및 T 세포 활성화를 유도한다.

[0485] CD4+ T 세포 활성화는 CD69 발현을 사용하여 검정하였다. 항-GFP-GAL4 synNotch를 발현하고 GAL4 반응성 UAS에 작동적으로 연결된 항-CD19/항-CD3 BiTE를 암호화하는 서열을 갖는 CD4+ T 세포는 CD19 단독, GFP 단독 또는 CD19 및 GFP 둘 다를 발현하는 유도제 세포와 접촉시켰다. 유의적 T 세포 활성화는 단지 CD19 및 GFP 둘 다를 발현하는 유도제 세포가 사용된 경우에 나타났다(도 17). 이들 시험관내 결과는 키메라 이중특이적 결합 구성원 페이로드가 synNotch 게이트된 회로를 사용하여 효과적으로 및 특이적으로 발현될 수 있고, 예를 들어, T 세포 활성화와 같은 세포 반응을 조절하기 위해 사용될 수 있음을 입증한다.

[0486] 키메라 이중특이적 결합 구성원의 synNotch 게이트된 발현의 사용은 대표적인 예로서 종양-국소화된 α-CD19/α-CD3 BiTE 생산 모델을 사용하여 생체내에서 추가로 연구하였다(도 18). 마우스에, 좌측 옆구리에 프라임링 항원 음성(GFP) 표적 항원 양성(CD19+) 종양 세포 및 우측 옆구리에 이원 양성(GFP+/CD19+) 종양 세포를 피하 주사하

었다. α -CD19/ α -CD3 이중특이적 T 세포 인게이저 (BiTE) 발현의 조절에서 α -GFP synNotch T 세포 (CD4+ 및 CD8+)는 종양이 확립된 후 마우스에 주사하였다. 종양은 캘리퍼 측정에 의한 종양 부하를 분석하기 위해 지정된 시점에서 수거하였다.

[0487] α -CD19/ α -CD3의 상기된 모델 종양-국소화된 생산에서, BiTE는 프라이밍 항원-의존성 방식에서 종양 부하를 효과적으로 감소시키는 것으로 나타났다(도 19). 종양 용적은 도 18과 관련하여 상기된 바와 같은 좌측 옆구리와 우측 옆구리에 대해 측정하였다. 치료 과정 동안에, 종양 용적은 프라이밍 항원 (GFP) 및 BiTE 표적화된 항원 (CD19) 둘 다를 발현하는 종양(GFP+/CD19+ 종양)에서 감소하였다. 대조적으로, 종양 용적은 BiTE 표적화된 항원을 발현하지만 프라이밍 항원은 발현하지 않는 우측 옆구리 종양(CD19+ 종양)에서 감소하지 않았다. 이들 결과는 생체내 종양 용적을 효과적으로 감소시키는 BiTE 페이로드의 공간적 특이적 표적화를 구동하기 위한 2개의 항원 T 세포 및-게이트의 효과적인 용도를 입증한다. α -GFP synNotch는 조직 특이적, 기관 특이적 또는 세포 유형 특이적 T 세포 프라이밍을 위해, 내인성으로 또는 이중성으로 발현되는 임의의 다른 항원을 효과적으로 표적화하는 임의의 다른 SynNotch로 대체될 수 있다.

[0488] 실시예 4: 선천성 면역 반응의 특이적 유도

[0489] 선천성 면역 반응을 특이적으로 및/또는 국소적으로 유도하기 위한 synNotch의 용도는 대표적인 모델 시스템을 사용하여 연구하였다. 구체적으로, 도 20에 도시된 바와 같이, 시스템은 가공된 T 세포에서 플라젤린 (FliC)을 암호화하는 핵산 서열에 작동적으로 연결된 리포터의 발현을 구동시키기 위해 표면 발현된 GFP에 특이적인 synNotch를 사용하여 고안하였다. T 세포로부터 플라젤린 페이로드의 분비는 유도제 세포의 표면 상에 존재하는 synNotch 결합 GFP에 의존한다. 선천성 면역 반응 유도를 검출하고 측정하기 위해, 분비된 알칼린 포스파타제 (SEAP) 리포터를 사용하였고, 여기서, 플라젤린의 TLR5 리포터 세포 상의 틀형 수용체 5 (TLR5)로의 결합은 선천성 면역 반응 활성의 정량화를 가능하게 하는 SEAP의 발현을 구동한다.

[0490] 상기된 시스템으로 가공된 T 세포는 TLR5 리포터 세포의 존재하에 배양하였다. TLR 리포터 세포 SEAP 활성은 표면-발현 GFP+ 유도제 세포를 사용한 GFP의 자극의 존재 또는 부재하에 650 nm에서의 흡광도로 측정하였다. 도 21에 제공된 상기 검정 결과는 상기 선천성 면역 반응이 GFP 의존성 방식으로 특이적으로 활성화됨을 보여주었다. 상기 예는 항원 의존성 synNotch 폴리펩타이드를 사용하여 폴리펩타이드를 유도하는 선천성 면역 반응 유도 폴리펩타이드의 발현을 구동시킴에 의해 선천성 면역 반응을 특이적으로 및/또는 국소적으로 유도하기 위해 synNotch가 사용될 수 있음을 입증한다.

[0491] 실시예 5: 이중성 종양의 치료.

[0492] 다중-성분 전략은 이중성 종양을 인지하도록 T 세포를 프로그램화하기 위해 도 22에 도시된 바와 같이 개발하였다. T 세포는 (1) 종양에 특이적이지만 모든 종양 세포에 존재하지 않는 종양 특이적항원을 사용하여 이중성 종양에 존재하는 프라이밍 세포를 인지하고, (2) 모든 종양 세포에 존재하지만 종양 특이적이지 않은 종양 관련 항원을 사용하여 이중성 종양의 인접 세포를 사멸시키도록 프로그램화된다.

[0493] 이중성 종양을 치료하기 위한 synNotch 시스템의 용도는 대표적인 모델 시스템을 사용하여 연구하였다. 구체적으로, 도 23에 도시된 바와 같이, T 세포는 GFP 프라이밍 항원에 특이적인 “프라이밍” synNotch 수용체 및 CD19에 특이적인 “사멸” CAR을 생성하도록 가공하였다. 상기 시스템은 상기 synNotch 프라이밍 수용체가 GFP 프라이밍 항원에 결합하는 경우, synNotch의 유리된 세포내 도메인이 CD19가 존재하는 경우, 세포 사멸을 유도하는 CD19-특이적 사멸 CAR의 발현을 구동하도록 디자인하였다.

[0494] 도 24에 도시된 바와 같이, CD19를 발현하지만 GFP 프라이밍 항원을 발현하는 표적 세포의 집단이 가공된 T 세포로 처리되는 경우, 표적 세포의 어떠한 사멸도 관찰되지 않았다. CD19+/GFP- 표적 세포뿐만 아니라 이원-발현 CD19+/GFP+ 표적 세포를 포함하는 이중성 세포 집단이 가공된 T 세포로 처리된 경우, CD19+/GFP+ 표적 세포 및 CD19+/GFP- 표적 세포 둘 다의 사멸이 관찰되었다. 상기 결과는 이중성 집단에서 GFP 항원의 존재가 일반적으로 CD19-특이적 사멸을 위해 가공된 T 세포를 프라이밍하고 가공된 T 세포에 의한 세포 사멸이 상기 프라이밍 항원을 발현하는 상기 세포에 제한되지 않음을 입증하였다.

[0495] 이중성 종양 세포 사멸의 상기 효과는 GFP/CD19+ 표적 세포 대 CD19+ 단독 표적 세포의 다양한 비율을 갖는 집단을 사용하여 추가로 정량하였다. 상기 이중성 집단은 항-GFP synNotch → 항-CD19 CAR T 세포 또는 형질도입되지 않은 음성 조절 T 세포로 처리하고 시점은 24시간 및 72시간에 취하였다(도 25). 어떠한 세포 사멸도 형질도입되지 않은 세포로 처리되는 경우 임의의 집단에서 관찰되지 않았다. 그러나, 24시간에, 실질적 세포 사멸은 항-GFP synNotch → 항-CD19 CAR T 세포로 처리 후 모든 집단에서 관찰되었고 72시간까지 모든 표적 세포는 제

거되었다.

- [0496] 이들 결과는 종양 이중성의 정도 또는 프라이밍 항원의 상대적 풍부함/결핍에 상관없이, 이중성 종양의 특이적이고 효과적인 종양 세포 사멸이 상기 프라이밍 → 사멸 synNotch 게이트된 시스템을 사용하여 성취됨을 입증한다. 다른 말로 하면, 기재된 시스템은 이중성 종양이 높거나 낮은 퍼센트의 프라이밍 항원 발현 세포를 함유하는지를 판단하는데 효과적이고 특이적이다.
- [0497] 1:3의 프라이밍 대 표적 이중성 혼합물 중 프라이밍 및 비-프라이밍 (“표적”) 집단에 대한 시스템의 사멸 효과의 보다 높은 일시적 해상도가 도 26에 제공된다. 상기된 바와 같이, 집단 둘 다의 모든 세포는 처리 후 72시간까지 제거된다.
- [0498] 도 27에서 알 수 있는 바와 같이, 프라이밍 세포 대 비-프라이밍 표적 세포가 1:19의 비율로 낮은 경우라도, CD19+ 비-프라이밍 항원 표적 세포는 도 26에서의 것과 유사한 일시적 역학으로 효과적으로 사멸된다. 72시간까지 표적 세포의 본래의 집단의 10% 미만이 잔류한다. 총체적으로, 이들 결과는 synNotch 게이트된 종양 세포 사멸 시스템이 종양 내에 synNotch 프라이밍 항원을 발현하는 세포의 상대적 제공과는 상관없이 이중성 종양을 특이적으로 치료하는데 효과적임을 입증한다.
- [0499] 실시예 6: 면역 억제제의 조절된 발현.
- [0500] 암 면역치료요법에서 면역 반응을 유도하는 것에 추가로, 단백질용해 절단가능한 키메라 폴리펩타이드는 또한 암 치료요법에 외에 유용한 기능에 대해 연구되었다. 예시적 synNotch를 사용하여 연구된 하나의 적용은 예를 들어, 자가면역 세팅에서 면역 억제였다. 세포-대-접촉 억제를 구동하는, 사이토킨, IL-10 및 T 세포 저해 리간드, PD-L1과 같은 근거리분비 저해 신호의 자발적 생성을 구동하는 SynNotch T 세포가 가공되었다(도 28).
- [0501] CD19 자극을 사용하여 검정된 바와 같이, 항-CD19 synNotch 수용체는 CD19+ K562s를 사용한 자극에 응답하여 억제제 (PD-L1 및 IL-10) 둘 다를 구동시킬 수 있었다(도 29). 비-천연 합성 T 세포 반응을 조절하는 synNotch 수용체 T 세포의 다른 예뿐만 아닐 상기 예는 치료학적 세포의 효과를 증진시킬 수 있거나, 항상성 및 천연 기능을 복구하기 위해 조직 또는 질환 환경을 재프로그래밍할 수 있는 광범위한 치료학적 체제를 생성하기 위한 synNotch 가공된 세포의 광범위하게 다양한 적용을 강조한다.
- [0502] 실시예 7: 야생형 친화성 및 증진된 친화성 TCR을 사용한 이원-항원 게이트된 사이토킨 분비.
- [0503] 추가의 이원-항원 및-게이트는 표적 표면 항원(표면-발현된 GFP) 및 세포내 표적 항원(NY-ESO) 둘 다를 발현하는 표적화 세포에 응답하는 CD8 T 세포 사이토킨 분비를 시험하기 위해 표면 항원 게이트된 TCR 발현용으로 디자인하였다. 구체적으로, 도 33에 도식적으로 제공된 바와 같이, CD8 T 세포는 항-HLA-A2/NY-ESO1 TCR의 발현을 조절하는 항-GFP synNotch로 가공하여 사이토킨 인터페론의 방출이 표면-발현된-GFP 및 HLA-A2/NY-ESO1 둘 다를 발현하는 T2 표적 세포에 응답하여 일어나도록 한다. 상기 시스템은 야생형 친화성 및 친화성 증진된 항-HLA-A2/NY-ESO1 TCR 둘 다와 함께 시험하였다.
- [0504] 도 34에 나타낸 바와 같이, TCR 중 어느 하나의 항-GFP synNotch 게이트된 발현을 갖는 CD8 T 세포를 활성화시키고 이원-항원 GFP+/HLA-A2/NY-ESO1+ T2 표적 세포의 존재하에서만 IFN γ 을 분비하였다. 추가로, CD8 T 세포 활성화의 수준 (IFN γ 방출에 의한 측정시)은 친화성이 표적 세포 관여 시, 야생형 친화성 TCR 세포와 비교하여, 많은 IFN γ 의 거의 2배로 생성된 TCR 세포를 증진시킴으로서 이의 표적 항원에 대한 TCR의 친화성에 의존하였다.
- [0505] 이들 결과는 야생형 친화성 및 증진된 친화성 TCR을 사용한 이원-항원(표면 항원 및 세포내 항원) 게이트된 사이토킨 분비를 입증한다. 상기 데이터는 또한 T 세포 활성화 및 사이토킨 분비의 수준이 이들의 표적 항원에 대해 상이한 친화성을 갖는 TCR의 게이트된 발현을 통해 조절될 수 있음을 보여준다.
- [0506] 실시예 8: 이원-항원 게이트된 CD4 T 세포 사이토킨 분비.
- [0507] CD4 T 세포 활성화 및 사이토킨 분비는 항-HLA-A2/NY-ESO1 TCR을 조절하는 항-HLA-A2/WT1 synNotch로 가공된 CD4 T 세포에서 시험하였다(도 35에 도시된 바와 같이). 도 36에 제공된 데이터에 의해 나타낸 바와 같이, 항-HLA-A2/WT1 synNotch 및 항-HLA-A2/NY-ESO1 TCR 발현 세포는 HLA-A2/WT1 및 HLA-A2/NY-ESO1 항원 둘 다를 발현하는 T2 표적 세포에 특이적으로 응답하여 고수준의 IFN γ 항원을 방출한다. 사이토킨 분비의 일부 낮은 수준은 항-HLA-A2/WT1 synNotch에 의한 HLA-A2 단독의 부분적 인지로 인해 HLA-A2/NY-ESO1만을 발현하는 T2 표적 세포에 응답하여 나타났다. synNotch 수용체에서 다중 상이한 항-HLA-A2/WT1 scFv의 시험은 표적화된 특이적 WT1 펩타이드에 상관없이 단독의 항-HLA-A2의 낮은 수준의 측정가능한 인지를 밝혔다. 그러나, 항원 둘 다를 발현하는

표적 세포에 응답하여 세포 활성화 및 사이토킨 방출의 고수준의 증가는 상기 배경 HLA-A2 부분적 인지가 적당히 이원-항원 표적화 및 특이성을 영향을 주지 않음을 지적한다.

[0508] 실시예 9: 임상적 관련 이원-항원 표적화.

[0509] 임상적으로 관련된 항원 쌍을 사용한 기재된 표면 항원/pMHC 항원 및-게이팅 전략의 다능성을 추가로 입증하기 위해, CD8 및 CD4 T 세포 둘 다는 항-HLA-A2/NY-ES01 TCR을 조절하는 항-HER2 synNotch로 가공하였다. Her2 및 HLA-A2/NY-ES01은 유방암 및 신경교종을 포함하는 다양한 암에서 동시 발현되는 것으로 밝혀졌다. 상기 게이팅/표적화 전략을 도시하는 도식은 도 37에 제공된다.

[0510] 도 38에 제공된 결과에서 보여지는 바와 같이, 가공된 CD8 및 CD4 T 세포 둘 다는 표적 항원 둘 다(HER2 및 HLA-A2/NY-ES01)를 발현하는 표적 T2 세포를 특이적으로 사멸시켰다. 2개의 항원 중 하나만을 발현하는 대조군 세포는 영향받지 않았다. 주지할 만하게, 가공된 CD4 세포에 의한 이원-항원 표적 세포의 특이적 사멸은 표면 항원/pMHC 항원 인지 회로가 CD8-독립적 방식으로 표적 사멸을 유도할 수 있음을 입증하였다.

[0511] 총체적으로, 상기 실시예의 결과는 적어도 하나의 세포내 항원을 표적화하는 것들을 포함하는, 임상적으로 관련된 항원 쌍을 발현하는 세포가 가공된 이원-항원 게이트된 CD8 T 세포 및/또는 이원-항원 게이트된 CD4 T 세포를 사용하여 효과적으로 표적화되고 사멸될 수 있음을 입증한다.

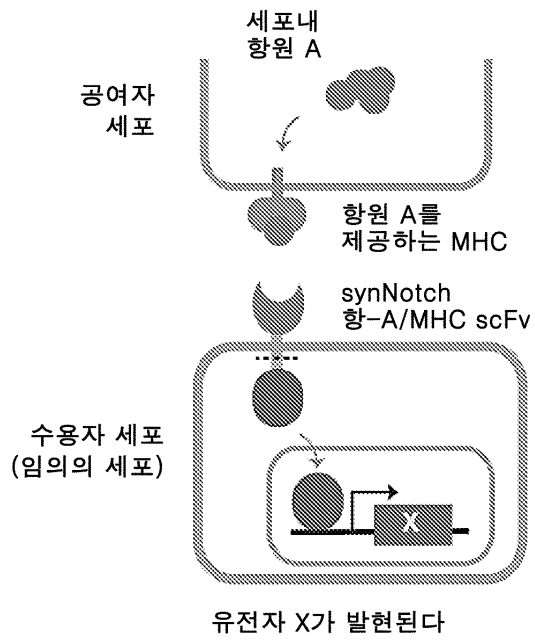
[0512] 실시예 10: CAR 발현을 조절하는 pMHC-감지 synNotch를 사용한 이원-항원 표적화.

[0513] 상기 접근법의 다능성을 추가로 입증하기 위해, 표면 표적 항원 및 세포내 표적 항원 둘 다를 발현하는 세포를 표적화하는 CAR을 함유하는 추가의 이원-항원 및-게이트를 디자인하고 시험하였다. 예시적 시스템은 도 41에 도시하고, 여기서, T 세포로 디자인되고 가공된 바와 같이, 항-Her2 CAR의 발현은 항-HLA-A2/WT1 synNotch의 유리된 세포내 도메인에 의해 유도된다. 상기 회로는 표면 항원-특이적 CAR의 발현을 조절하는 pMHC-특이적 synNotch 수용체의 예로서 작용한다. 단지 Her2를 발현하는 T2 표적 세포와 함께 제공되는 경우, 항-Her2 CAR의 발현은 유도되지 않고 어떠한 T 세포 활성화도 일어나지 않는다. 그러나, WT1 및 Her2 둘 다를 발현하는 T2 표적 세포와 함께 제공되는 경우, 항-HLA-A2/WT1 synNotch로의 표면-HLA-A2/WT1의 결합은 노치 폴리펩타이드의 절단을 유도하여, 항-Her2 CAR의 발현을 구동하는 UAS에 결합하는 GAL4 전사 활성화인자를 방출한다. 발현된 항-Her2 CAR의 표적 세포 상의 Her2로의 결합은 T 세포의 활성화를 유발한다. 상기 이원-항원 회로를 발현하도록 가공된 주르캣 T 세포주의 CD69 발현을 사용하여 측정된 바와 같은 수득한 활성화는 도 42에 제공된다. 상기 검정 결과는 T 세포 활성화(즉, CD69 상향조절)가 표적 세포에 의한 표적 항원 둘 다의 발현에 의존하였고, 이는 다시 이원-항원 synNotch 및-게이트의 강한 특이성을 추가로 입증함을 보여주었다. 본 실시예에는 또한 표면 항원-특이적 CAR의 발현을 조절하는 pMHC-특이적 synNotch 수용체와 함께 이원-항원 synNotch 및-게이트에 사용될 수 있는 광범위한 항원 조합을 보여준다.

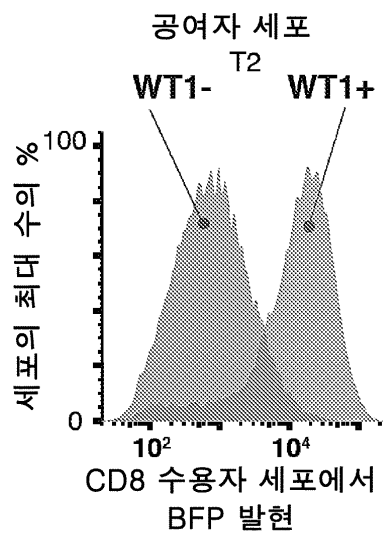
[0514] 본 발명은 이의 특이적 구현예를 참조로 기재되었지만, 이것은 다양한 변화가 만들어질 수 있고 등가물이 본 발명의 취지 및 범위를 벗어나는 것 없이 대체될 수 있는 것으로 이해되어야만 한다. 추가로, 많은 변형은 특정 상황, 재료, 물질의 조성, 공정 단계 또는 단계들이 본 발명의 목적, 취지 및 범위에 적응되도록 만들어질 수 있다. 상기 변형은 첨부된 청구항의 범위내에 있는 것으로 의도된다.

도면

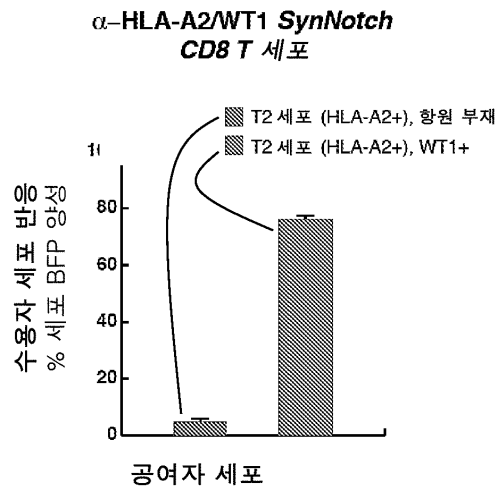
도면1



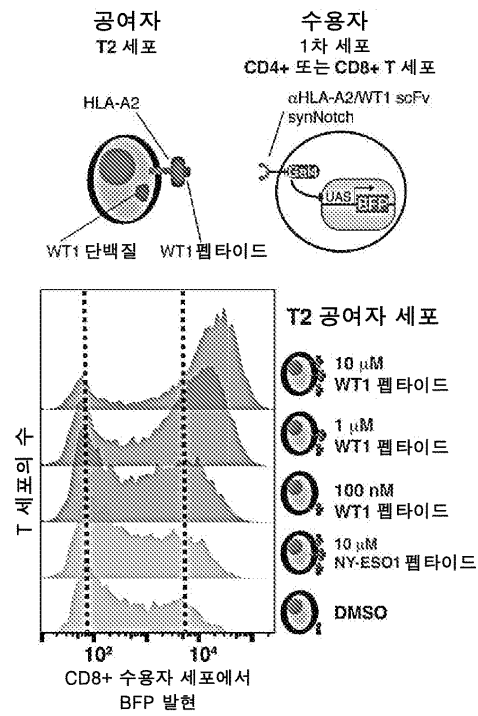
도면2



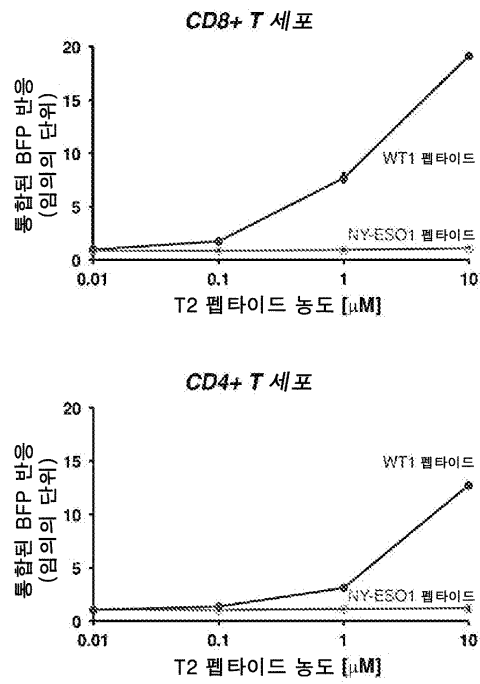
도면3



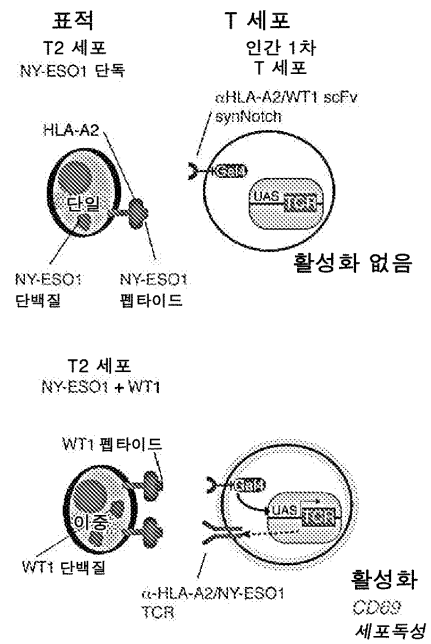
도면4



도면5

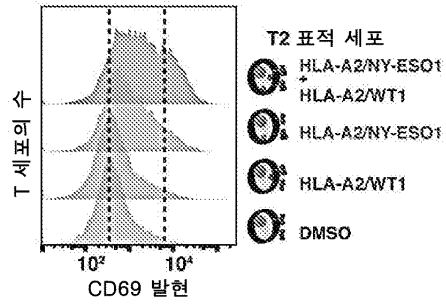


도면6

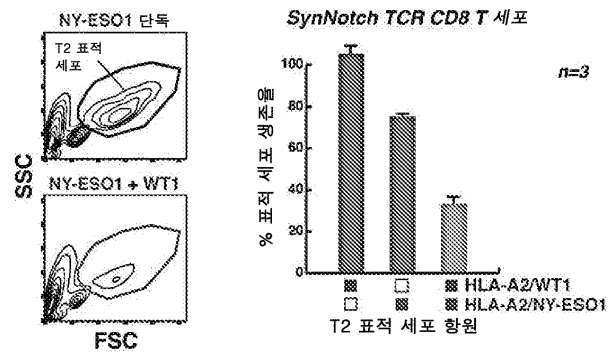


도면7

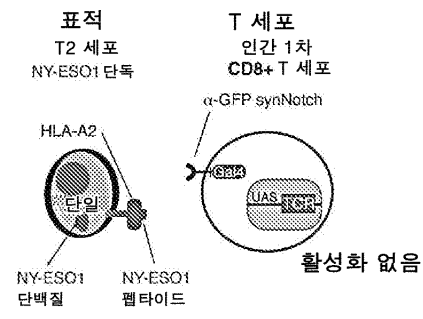
SynNatch TCR CD4 T 세포



도면8

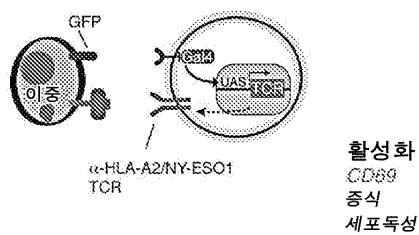


도면9



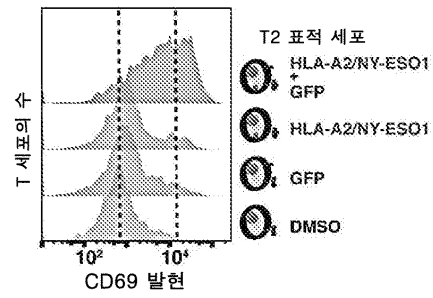
도면10

T2 세포
NY-ESO1 + GFP

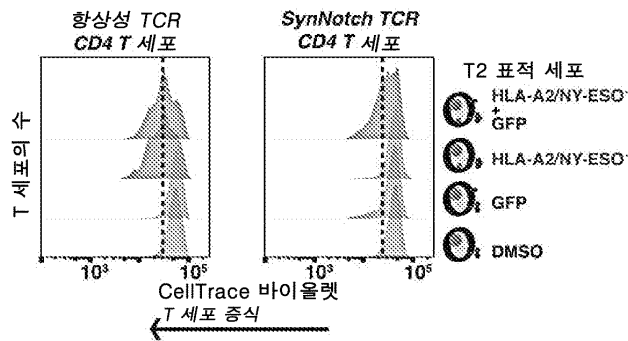


도면11

SynNotch TCR CD4 T 세포

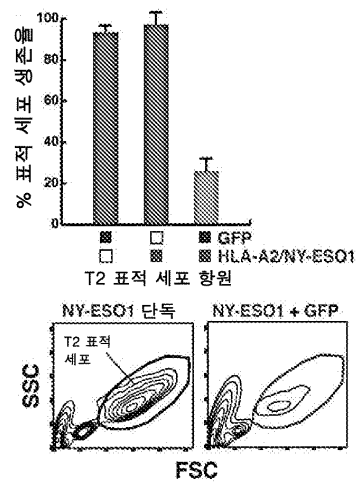


도면12

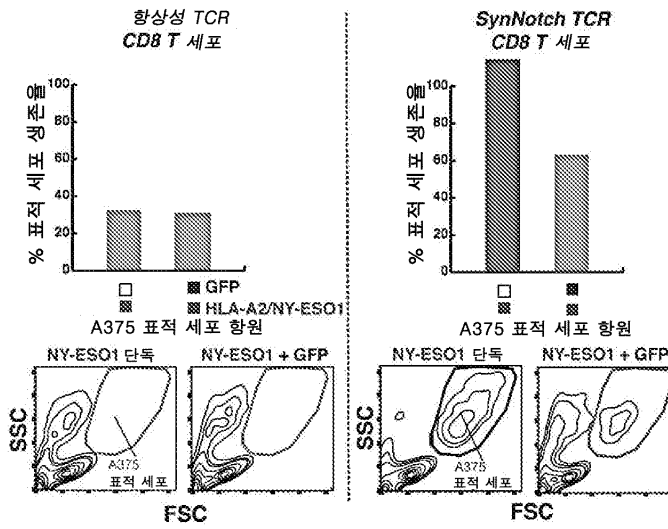


도면13

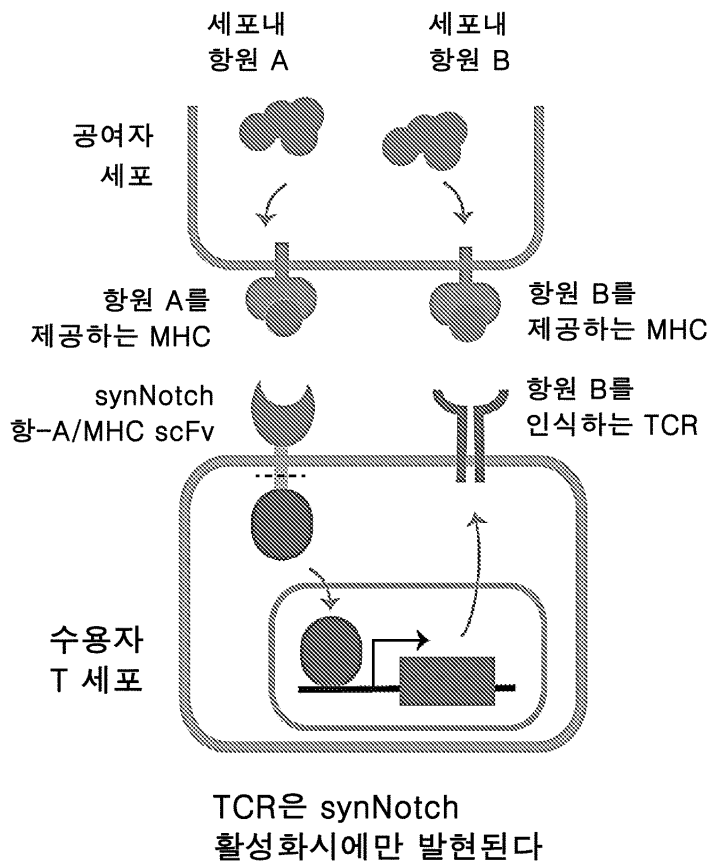
SynNotch TCR CD8 T 세포



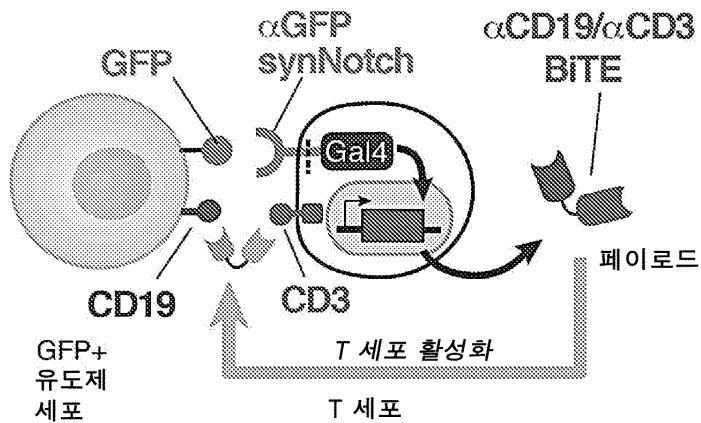
도면14



도면15

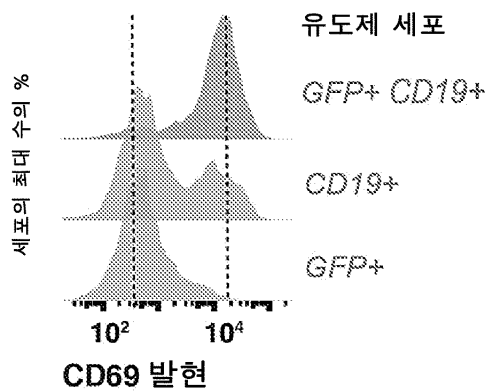


도면16

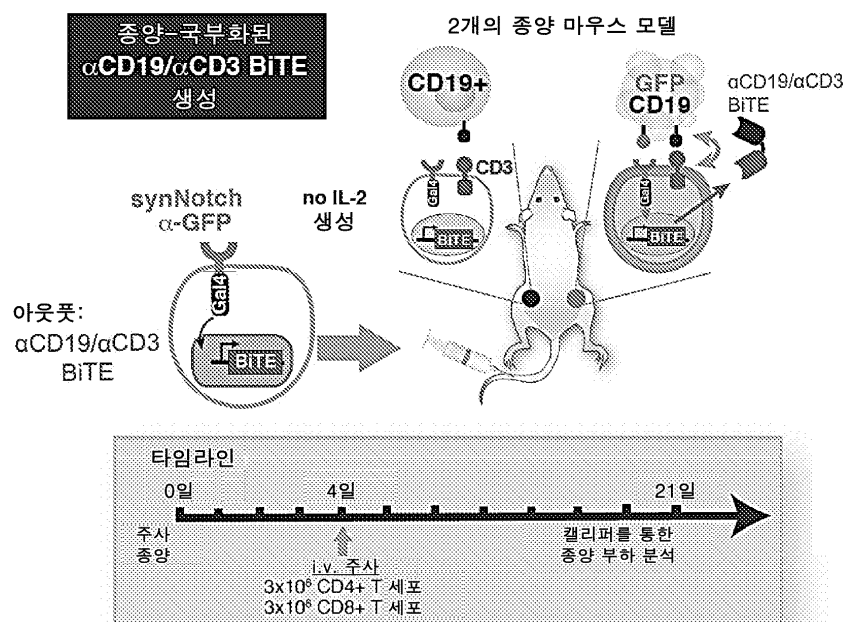


도면17

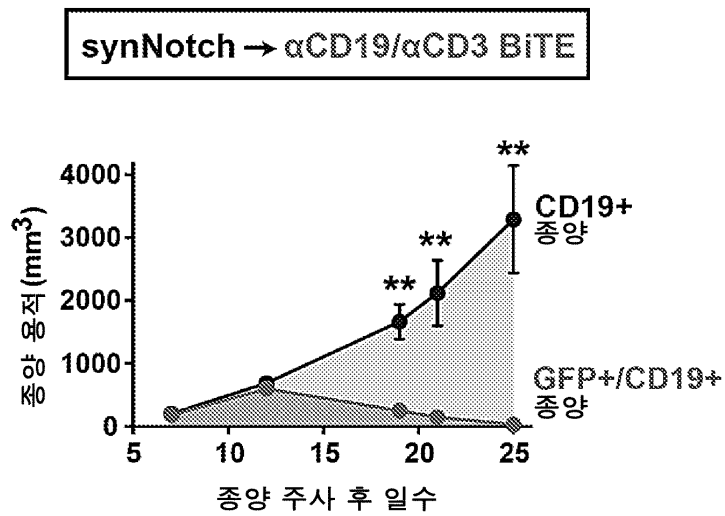
CD4 T 세포 활성화 (CD69)



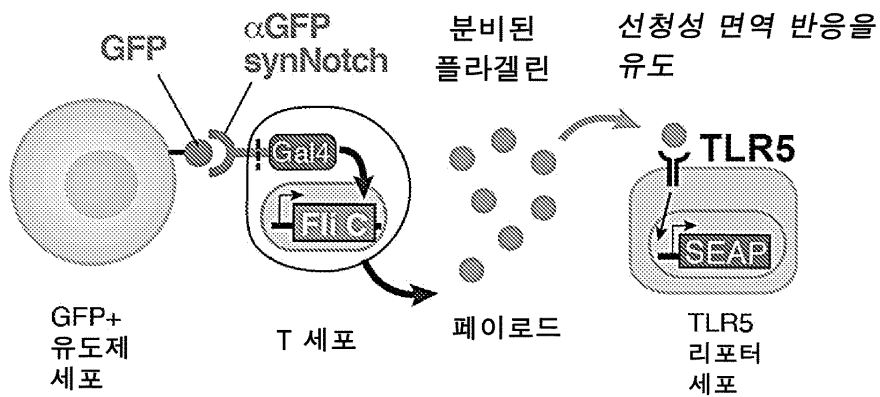
도면18



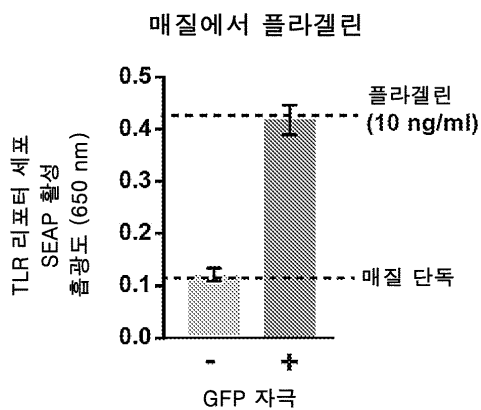
도면19



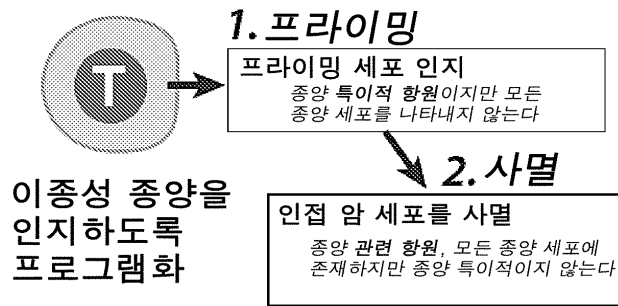
도면20



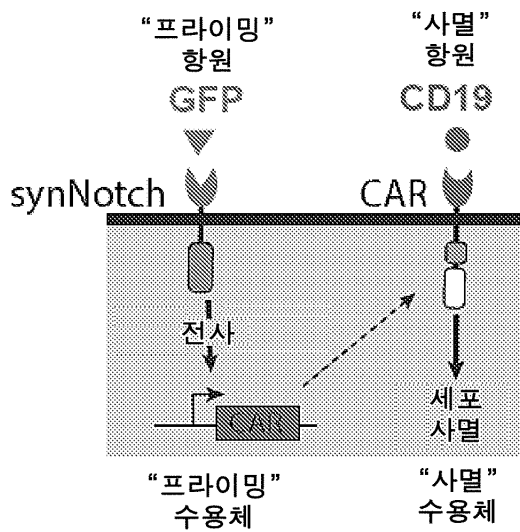
도면21



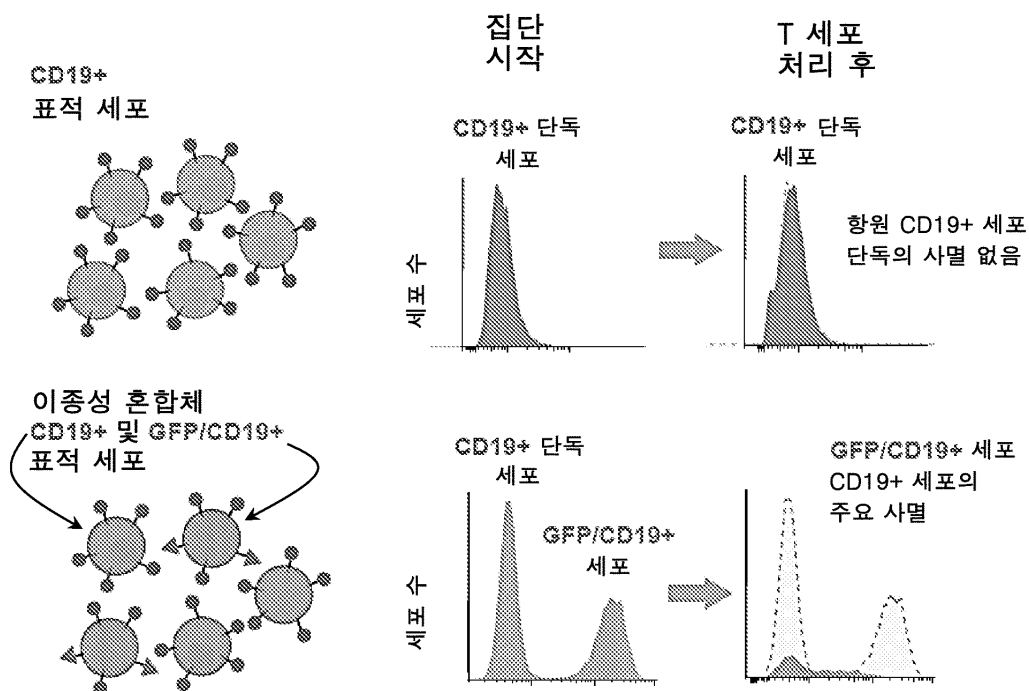
도면22



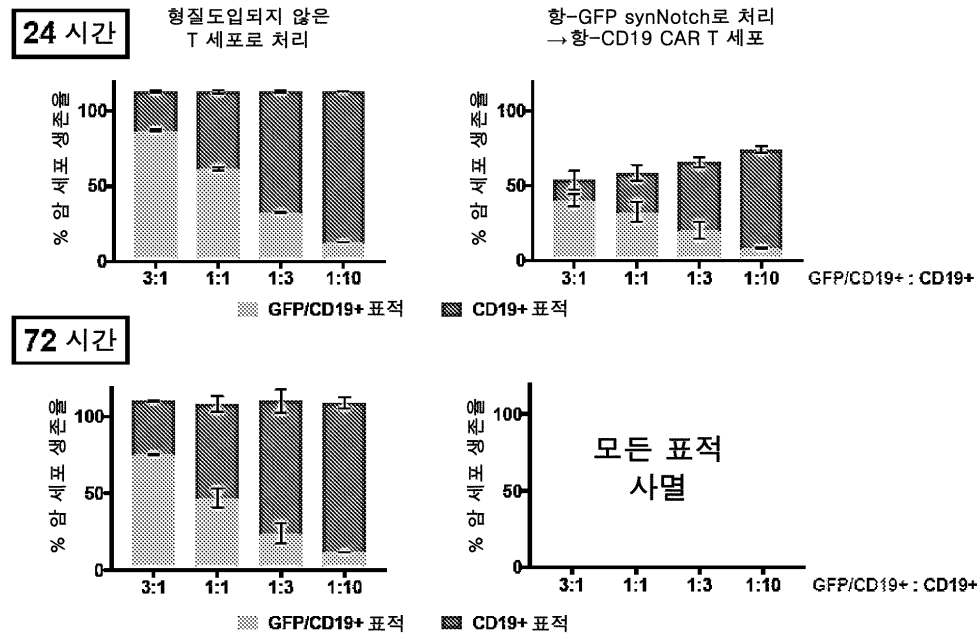
도면23



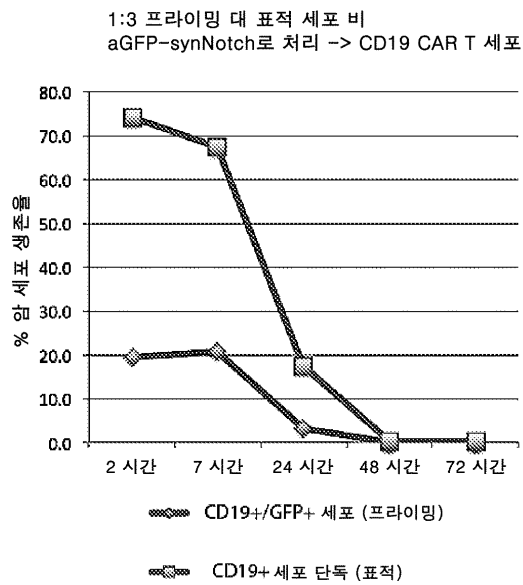
도면24



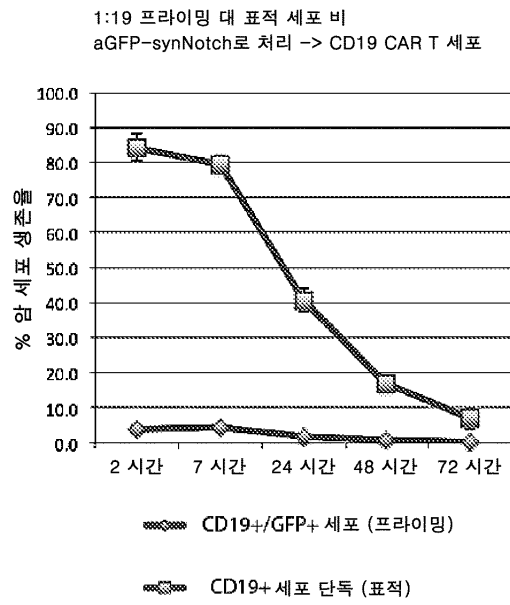
도면25



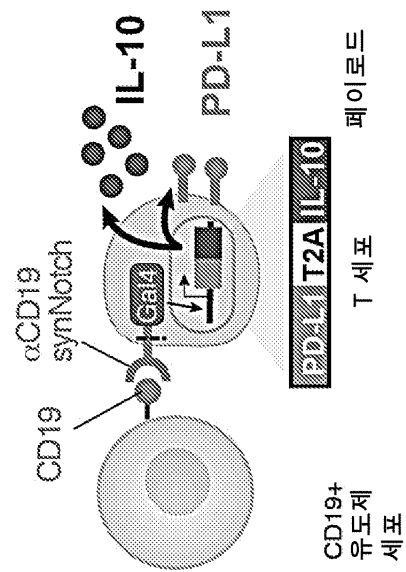
도면26



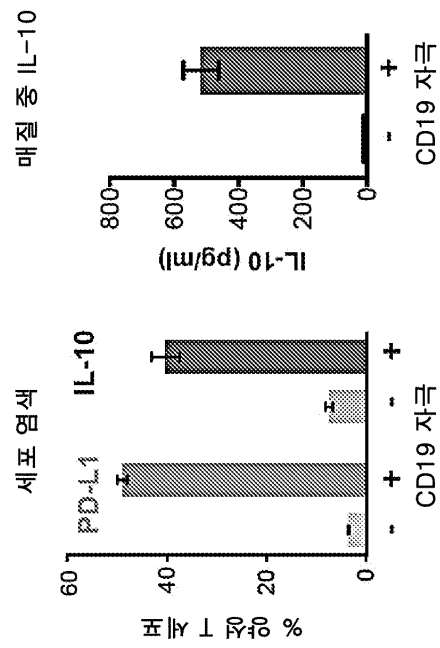
도면27



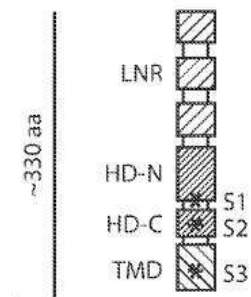
도면28



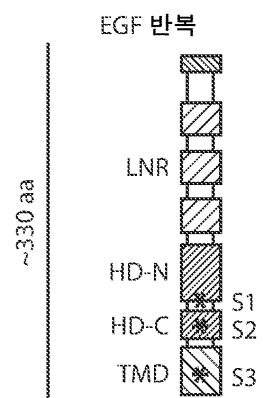
도면29



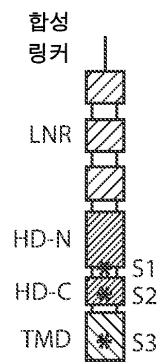
도면30a



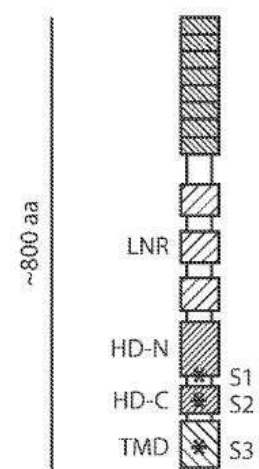
도면30b



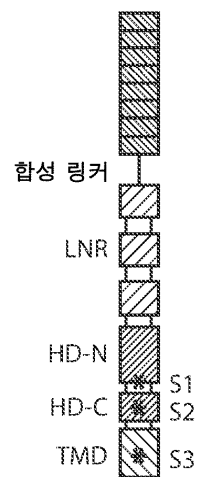
도면30c



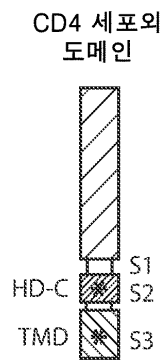
도면30d



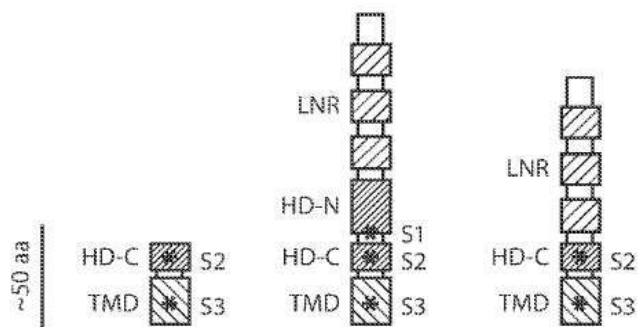
도면30e



도면30f



도면30g



도면31aa

호모 사피엔스 노치-1
GenBank NP_060087
2555 aa

회색 배경 **텍스트** - EGF 반복체
바스 **텍스트** - LNR A B 및 C
대시 바스 **텍스트** - S1 절단
점선 바스 **텍스트** - S2 절단
윤곽 & 바스 **텍스트** - S3 절단

```

1 mppllapllc lallpalaar gprcsqpget clnggkoeaa ngteacvcgg afvgrpqcqp
61 npclstpckn agtchvvdr gadyacsa lgfsgplclt pldnaccltnp crnggtcdll
121 tlteykcrcp pgwsgkscqg adpcasnpca nggqclpfea syichcpps f hgptcrqdv
181 ecgqkpglcr hggtnchnevg syrcvcrath tgpncercpyv pcspspcng gtcrrptgdvt
241 hecaclpqft gqnceenidd cpnnckngg acvdgvntyn crcpewtgq yctedvdecq
301 lmpnacqngg tchnthggyn cvcnngwtge dcseniddca saacfhgac hdrvasfyce
361 cpghrtgllc hlndacisnp cnegsnctdn pvngkaictc psgytgpac qdvdecslga
421 npcehagkci ntlgfecq ntlgsecq lqgytgprce idvnecvsnp cqndatcldq igefqciemp
481 gyeqvheevn tdecasspc l hngrcldkin efqcectgf tghlcqydv ecastpckng
541 akcldgpn ty tcvctegytg thcevdidec dpdpchygsc kdgvatftcl crpgytghnc
601 etninecssq pcrhggtcqd rdnaylcfcl kgttgpncei nlldcasspc dsgetcldkid
661 gycacepgy tgsncninid ecagnpchn gtccecdgngf tcrcepyhd ptcisevne
721 nsnpcvhgac rdslngykcd cdpgwsgtnc dinnecesn pcvnggtckd mtsgyvctor
781 egfsgpncqt ninecasn pc lnqgtclddv agykcncllp ytgatcevl apcaspccrn
841 ggecrqsedy esfscvcptg wggqtcevd i necvlspcrh gascqnthgg yrchcagays
901 grncetdidd crpnpchn gg sctdgintaf cdclpgfrgt fceedineca sdpcrnganc
961 tdcvdsytct cpagfsgihc enntpdctes scfnggtc vd ginsftclcp pgftgscqh
1021 dvnecdsqpc lhggtcqdg c gsyrctcpqg ytgpnccnlv hwcdsspc kn ggkcwqthtq
1081 yrcecpsgwt glycdvpsvs cevaacrqgv dvarlcqhgg lcvdagnt hh crcagaytgs
1141 ycedlvdec spscqngatc tdylggysck cvagyhgvcn seeideclsh pcqnggtcld
1201 lpntykscsp rgtqgvhcei nvddcnppvd pvsrspkcn ngctcvdqvgg ysctcpbgfv
1261 gercegdvne clsnpcdary tqncvqr vnd fhcecraght grreesving ckgkpcckngg

```

도면31ab

1321 tcavasntar gfickopagf egatcendar toosrlcing gtoisgprsp tclclgpfiftg
 1381 pecqfpassp clggnpbyng gtoeptsesp fytclepaki ngllchilidy sfoggagrdi
 1441 ppplieeace lpecqedagn kvcslgcnnh acgwdggdcs lnfndpwknc tqslqcwkylf
 1501 sdghcdsgcn sagclfdgfd cgraeggcnp lydgycckdhf sdghcdggcn saecewdglc
 1561 caehvperla agtlvvvvlm pbeqlrnsf hfliresrvl htnvfkrd a hqqmifpyy
 1621 greelrkhp ikraaegwaa pdallggvka slpggsegg rrrldpmd vrgsivylei
 1681 dnrgcvqass qcfsatdva aflgalaslg sinipykiea vqsetveppp paqlhfmvva
 1741 aaafvllffv gqllsrkr rrqhggqlwfp egfkvseask kkrreplged svglkplkna
 1801 sdgalmdnq newgdedlet kkfrfeepvv lpdlddtdh rwtqqlhda adlrmsamap
 1861 tppqgevdad cmdvnrvgpd gftplmiasc sggletgns eeedapavi sdflyqgasi
 1921 hnqtdrtget alhlaarysr sdaakrlllea sadanigdm grtplhaavs adagvfgil
 1981 irnratdlda rmhdgttpli laarlavegm ledlinshad vnavddlgks alhwaavnn
 2041 vdaavvllkn gankdmqnr eetplflaar egsetakvl ldhfanrdit dhmdrlprdi
 2101 aqermhdiv rlldeynlvr spqlhgapiq gtptlspplc spngylgslk pgvqgkkrk
 2161 psskglacgs keakdlkarr kksqdggkci ldssgmispv dslesphgyi sdvasppllp
 2221 spfqqspsvp inhlpmpdt hlgighlnva akpemaalg ggrlafetgp prlshlpvas
 2281 gtstvlgses ggalnftvgg stslngqcew lsrlqsgmvp nqynplrgsv apqplstqap
 2341 slqhgmvgl hsslaasals qmmsyqglps triatqphlv qtqqvqpnl qmqqnlpqa
 2401 niqqqslqp pppppqphlg vssaaasghlg rsflsgepsq advqplgpss lavhtilpde
 2461 spalptslps slvpvtaaq fltppsqhsy ssdvndtph qlvpehpfli tpspespdqw
 2521 sssspshnvs dwsegvsspp tsmqsgqari peafk

도면31ba

무스 무스쿨러스 노치-1
GenBank NP_032740
2531 aa

회색 배경 박스 - EGF 반복체
박스 - LNR A B 및 C
대시 박스 - S1 절단
점선 박스 - S2 절단
올파 & 박스 - S3 절단

```

1 mprlltpllclltlllpalaar glrcsqpsgt clnggrceva nteacvcsq afvqqrqcds
61 npclstpckn agtchvvdhg gtdyacsqpg lfgspiclt pldnacianp crnggtcdll
121 tlteykcrcp pgwsgkscqg adpcasnpc nggqclpfes syicrcppgf hgptcrqdv
181 ecsqnpqlcr hggtechnelg syrcacra th tghpcelpyv pcspspcng gtcrtgdt
241 hecaci p gfa qnceen vdd cpnncnkgg acvdgvntyn crcpewtgg yctedvdecq
301 impnacqngg tchnthggyn cvcvngwtge dcseniddca saacfqgac hdrvasfyce
361 cphgrtgllc hndacisnp cnegsncdn pvngkaictc psqytpacs qdvdecalga
421 npcehagkcl ntlgsefecq lqgytgrce idvneicisnp cqndatcldq igefqciamp
481 gyegvycein tdecasspcl hngchmdkin efqccpkqgf nhlcqydv d ecastpckng
541 akclldgpnty tcvctegytg thcevdidec dpdpchygsc kdgvatftcl cqpgytghhc
601 etninechsq prhgggtcqd rdnsylclcl kgttgpncei nlddcasnp dsgtcldkid
661 gycacepgy tgsncnvnid ecagspchng gtcedgiagf tcrcegyhd ptclsevnec
721 nsnpcihgac rdglnykc d capgwshtnc dinnecesn pcvnggtckd mtsgyvctcr
781 egfsgpnqqt ninecasnp lndgtoiddv agykncplp ytgatcevv1 apcatspckn
841 sgvckesedy esfcvcpctg wqgqtcevd i nevkspcrh gascqntngs yrclcqagyt
901 grncesdidd crpnpcnngg scldgintaf cdclp g fga fceedineca snpcnganc
961 tdcvdsytct cpvgfngihc enntpdctes scfnggtc vd ginsftclcp pgftgsycqy
1021 dvnedcsrpc lhggtcqdsy gtykctcpqg ytglncln lv rwc dsapckn ggrowqntq
1081 yheecrsgwt gvncdvlsvs cevaaqrgi dvtllcqhg lcvdegdkhy chcqagytgs
1141 ycedevdecs pnpccngatc tdylggfsck cvagyhgsnc seeineclsq pcqnggtcid
1201 ltnsykcsop rgtqgvhcei nvddchppld pasrspkcf ngtcvdqvgg ytcctpppgfv
1261 gercegdvne clsnpcdprg tqncvqrvnd fhcecraght grceesving crgkpcckngg

```


도면31bb

1321 vcavasntar gficrcpagf eqatcendar tcgslrcnlng qtcisqsrsp tclclgsftg
 1381 pecqfpassp qvsnpcyng qteepsemp fyrelcpaki mllchldy sftgagrdi
 1441 pppqieeace lpecqvdaqn kvcnlqcnhh acqwdggdcs lnfnndpwknc tqslqcwkylf
 1501 sdghcdsoen sagclfdgfd cqlteggcnp lydgvyckdhf sdghcdqgcn saecewdglc
 1561 cshvperla agtlvlvlll ppqgrnnsf hflrelshvl htnvfkrrda ggggmifpyy
 1621 gneeelrkhp ikrstvgwat sallpgtsqg rqrldpmd irgsivylei dnrqcvqsss
 1681 qcfqsatdva aflgalaslg slnipykiea yksepveppl psqhlmyva aaafvlffv
 1741 gdmulsrkr rrqhggqlwfp egfkvseask kkrreplged svqlkplkna sdgalmdndq
 1801 newgdedlet kkfrfeepvv lpdlsdqtth rqwtqqhlda adlrmsamap tppqgevdad
 1861 cmdvnrvgpd gftplmiasc sgggletgns eeedapavi sdfiyqgasl hnqtdrtget
 1921 alhlaarysr sdaakrillea sadaniqdmn grtpalhaavs adaqgvfqiil lnratdlda
 1981 rmhdgttpli laarlavegm ledlinshad vnavddlgks alhwaavaavn vdaavvllkn
 2041 gankdmgnnk eetplflaar egsetakvl ldhfanrdit dhmdrlprdi agermhndiv
 2101 rlldevnlvr spqlhgtalg gtptlsptlc spngylgnlk satqgkark pstkgiacgs
 2161 keakdlkarr kksqdgkgcl ldssamlspv dslesphgyl sdvasppllp spfqqspsmp
 2221 lshlpqmpdt hlgishlnva akpenaalag gsrlafeppp prishlpvas sastvlstng
 2281 tgamnftvga paslngqcew lprlqngmvp sqynplrpgv tpgtlistqaa glqhsnmgpl
 2341 hsslstntls pilyqglpnt rlatqphlvq tqgvqpqnlg lqpqnlpqps qphlsvssaa
 2401 nhlgrsfls gepsgadvqp lqpslrvht ilpqesqalp tsipssnmvpp mtttgfltp
 2461 sqhsyssspsv dntpsqlqv behpfltpsp espdqwsess phnlisdwse gisspptmp
 2521 sqithipeaf k

도면31c

키에노라브디티스 엘레강스 Lin-12
GenBank NP_499007.1
1429 aa

회색 배경 텍스트- EGF 반복체
박스 텍스트- LNR A B 및 C
대시 박스 텍스트- S1 절단
점선 박스 텍스트- S2 절단
윤곽 & 박스 텍스트- S3 절단

```

1  mripucirll llsksksn iqsclglicg rnghchagpv ngtqtsywr cdegfggeyc
61  eqqcdvskcg adekcvfdkd yrmetcvckd cdingnsllk pscpsgyggd dktqgwcyyp
121  svcnngggqci gagnarakcac pdgfkgerce ldvneceenk nacgnrstcm nltgtyicvc
181  pggflppdcl kpgntstvef kqpvcfleis adhpdgrrmy cqnggfcdka sskcqcpbgg
241  hgstcellek edscasnpcs hgvcisfsgg fqcioddgys gsyncgegkdn cvnnkceags
301  kcingvnysf cdcppertgp ycekmdcsai pdicnhgtci dsplsekafe cqcepgyegi
361  lceqdknec1 senmclnngt cvnlpgsfrc dcargfggkw odeplnmcqd fhcendgtcm
421  htshspvcq cknfigkrc ekecpigfgg vrcdlrleig icrrqggkcf nggkclsgfc
481  vcppdftgnq cevnrknkgs slsenlclsd pcmnatcid vdahigayaci ckqgfeqdic
541  erhkdclen pcnnggvchq hresfscdcp pgyvnggceq ekmfclkt cgmhpcine
601  ekmfclkt cgmhpcine ekmfclkt cgmhpcine ekmfclkt cgmhpcine
661  ckfdggdcsg krepfiskry gnmcadffan gvcnqacnne eclvdgmdcl pavvrcpvki
721  rehcasrfan gicdpecntn gcqfdggdccl netnatiitn iritvqmdpk efqvtggqsl
781  meisalrvt vriqrdeegp lvfqwngese mdrvkmnerq lteqhvilst isrkiktsat
841  nigvvvylev qencdtgkcl ykdaqsvvds isarlakkqi dsfgipisea ivaeprksn
901  ntgflwnal lligagcliv mvvlmlgalp gnrtkrkrm1 nasvwmpme neeknrknhq
961  sitssqhsll easydgyikr qnelqhysl ypnpggyng ndflgdfnht nlqiptepep
1021  espiklhtea agsyaitapi tresvniidp rhnrtvhiwi asnsaekse dliivheakec
1081  iaagadvnam dcidentplml avlarrrrlv aylmkagadp tiynksera lhqaaanrdf
1141  gnmvymlnst klkgdieeld rngmtalmiv ahnegrdqva sakllvekga kvdydgaark
1201  dsekykgrrta lhyaavqvsnm pivkylvgek gsnkdkqded gktpimlaaq egrievvmyl
1261  iqgqasveav datdhtarq1 agannhnhiv difdrerper eysmdlhiqh thqpqpssrkv
1321  trapkkqtsr skkesasnsr dsthltppps dgststpspq hfmntthttp tslnylspey
1381  qteagsseaf qpqcgafng emwytrasts ytqmqnepmt rysepahyf

```

도면31da

드로소필라 멜라노가스터 노치
GenBank NP_476859.2
2703 aa

회색 배경 텍스트 - EGF 반복체
박스 텍스트 - LNR A B 및 C
대시 박스 텍스트 - S1 절단
점선 박스 텍스트 - S2 절단
윤곽 & 박스 텍스트 - S3 절단

```

1 mqsqrssrrs rapntwfcfw inkmhavas1 paslpllllt lafanlpntv rgttdalvaa
61 scsvgcqng gtcvtqlngk tycacdshyv qdycehrnpg nsmrcqnggt cqvtfrngrp
121 giscckplgf deslceiavp nacdhvtcln ggtcqlktle eytcacangy tgercetknl
181 casspcrnge totalagsss ftcscppgft rsngrsyecp dvdecaqrdrh nthsyscic
241 cmcptgytgk dcdtkykpcp pspcngggic pnftrfrcqd vgsfycqctk gktgllchld dactsnpcha
301 lcqnggtcid gisdylrcrp gsyacscatg ykgvdcseid decdqgspce hngicvntpg syrcncsqgf
361 vngwagldcs nntddckqaa cfygatcidg gsclddpgtf rcvcmppgtg tqceididec qsnpcldndgt
421 daicdtspin gsyacscatg ykgvdcseid decdqgspce hngicvntpg syrcncsqgf
481 tgprcctnin eceshpcqne gsclddpgtf rcvcmppgtg tqceididec qsnpcldndgt
541 chdkingfk scalgftgar cqnidddcqs qpcrnrgich dslagyscec ppgygtgtsce
601 inindcdsnp chrgkciddv nsfkclcdpg ytgycqkqi necesnpgcf dgncqdrvgs
661 yvcqcqagts gkncevnnve chsnpcnnga tsdvdecasn pcvnegroed ginefichcp
721 sspcannngvc idqvnngyke cprgfydahc lsdvdecasn pcvnegroed ginefichcp
781 ppytgkrce1 didecssnpg qhggtcydkl nafscqcmpg ytgqkccetn1 ddcvtnpcgn
841 ggtcidkvng ykcvckvpft grdceskmdp casnrcknea kctpsnsfld fsctcklgyt
901 grycdedide cs1sspcrnng asclnvpgsy rclctkgyeg rdcaintddc asfpcqnggt
961 cldgigdydc lcvdgfdgkh cetdineclis qpcqngatcs qyvnsytctc plgfsqngc
1021 tndedctess clnggscidg ingynscsla gysgancqyk lnkcdsnpcl ngatcheqnn
1081 eytchcpsgf tgkqcseyvd wcgqspceng atcsqmkhgf scksagwtg klcdvqtisc
1141 qdaadrkglsl lrqlcnngtc kdygnshvcy csqgyagsyc qkeidecqsq pcqnggtord

```

도면31db

1201 ligayecqr qfgqgncei niddcapnc qnggtchdrv mnfscsppg tmgiiceink
 1261 ddcckpgachn ngscidrvvg fecvcqpgfv garcegdine clsnpcsnag tidcvqlvnn
 1321 vhcncrpghm grhcehkvdv cagspcngg ncnirqsggh ciccngfygk ncelsgqg
 1381 snecrvnqv vadeqfayrc eprqilgh celdldec pncaggaac edllodvecl
 1441 cpskwkgkrc diydanypgw ngsgsgndr yaadleggra mcdkrqctek qngicdsdc
 1501 ntvaonfdgn dcalginpwa nctaneownk fknqkneec nnaachydg h dcerklksdc
 1561 slfdaycckh ydgfcdygc nnaecswdgl dcehktqspv laegamsvum lmnveafrei
 1621 qagflrmsh mlrttvrllk dalghdliin wkdnvrypei edtdfarknk llytqqvhqt
 1681 gqiyileidn rkctecftha veaeeflaat aakhqlrnf qhsgvzgi kn pgednggepp
 1741 anvkyvitgi ilvialaff gmvlstqrkr ahgvtwfpag frapaavmsr rrrdphggem
 1801 rnlkqvamq sqgvqpgah wsddesdml pkrqrsdpvs gvglgnnggy asdhtmvsey
 1861 eeadqrwvsq ahldvvdvra imtpahqdg gkhdvdaargp cgltplmiaa vrggldtge
 1921 diennedsta qvisdllaqg aelnatmckt getslhlaar faradaakrl ldagadancq
 1981 dntgrtplha avaadamgvf qillmratn lnarmhdgtt plilaarlai egmvedlita
 2041 dadinaadns gktalhwaaa vnnteavnll lmhhanrdaq ddkdetplfl aaregsyeac
 2101 kalldnfanr eitdhmdrlp rdvaserlhh divrlldehv prspqmlsmt pqamigsppp
 2161 gqqpqlitq ptvisagngg nngnagnsgk qsnqtakqka akkakilegs pdngldatgs
 2221 lrrkasskt saaskkaanl nglnpgqltg gvsqvgvpp tnsaaqaaaa aaavaamsh
 2281 elegspvgv mgnlpsspyd tssmynama aplangnpt gakqppsved ciknaqsnqs
 2341 lqngldmik ldnayysmg pfqcellngq glmngngqr ngvpgvlpq gicmgglsq
 2401 agngnsheqg isppysnqsp phsvqsslal sphayigsps paksrpslpt spthiqamrh
 2461 atqkqf9gs nlnsliggn gggvvgqggg gggvvgqggp nspvslgiis ptgsdmgiml
 2521 appqssknsa imqtispqgq gqgqgqgqgq hqgqgqgqgq gqgqgqgld glfegsagld
 2581 lngfcgsps fhsqgmpps iqssmgspp stnmlspssq hnqafyqyl tpssqhsqgh
 2641 tpqhlvqtld sytpspesp ghwsdssps nsdwsegvqs paannlyisq ghqankgsea
 2701 iy

도면31ea

보스 타우루스
노치 수용체
GenBank DAA24217

1 mtpvctptrp gpcahpalpr stphsittss raepiesflv lspalelrll lavvgqdtpl
61 gdwaggkas gggdteglps egскеgeaat gpqapgaewh apprstclss tprpeavpps
121 lpcrspgwga cggrrpgpal epahngsvps qrrppglrds redngppqppl pshhggasla
181 papppacrgw qpplrwpgaa aarvpghrt csaaalepcc rcliywarfs shcnrsrlpg
241 qdalpgplwv psatqagtrq pvtgstlsgg hatfprlqgm alpepegegpp pttsaaggcgp
301 svraafpgrc qlgavqafhp rgaaagkrea wlvpeplqgf psssrllrgdp gghvpprlkk
361 prqqvakgpp gagvagaepf pvgsagdqaw gwaggklappt pgsapatvaar epaaglpdcg
421 gafagqccqa pnpclsapck nggtchtter egldvyvcg rlgfsgplcl tprdhacclas
481 pclnggtcdl ltlteykcclc tpgwsgktcq qadpcasnpc anggqclpfe asyichcpbg
541 fhgptcrqdv necsqspglc hhggtclnev gsyrcvcrpt htgphcelpy vpcspspcqn
601 ggtcrptgdt theacilpgf tqnccenid dpgnscnng gacvdgvnty ncrppewtg
661 qyctedvdec qlmpnacng gtchnthggy ncvcvngwtg edcseniddc asascfggat
721 chdrvasfyc ecphgtrgll chlndacisn pcnegsnctd npvngkaict cpsgytgpac
781 sqdvdecslg anpcehagkc intlgsefcq clqgytgpri eidvnecvsn pcqndatcld
841 qigefqciom pyegilhcev ntdecasspc lqngrcldki nefvcecptg ftghlcoqydv
901 decastpckn gakcidpnt ytcvctegyt gphcevdide cdpdpchygs ckdgvatftc
961 lcqpgytghh cesninechs qpcrhgggtcq drdnaylcfc lkgttgpnce inlddcasnp
1021 cdsgtcldkl dgyecacepg ytgsmcnini decadspchn ggtcedging ftcrcpegyh
1081 dptclsevine cssnplihga crdslngyk ccdpgwsgan cdvnndeces npcimggtck
1141 dmtsgyvcac regfsgpncq tninecasnp clnnggtcidd vagyknccli pytgatcevv
1201 lapcapgpcr nggcrested yesfscacpa gwgggtceid inecvkspcr agascqntng
1261 syrchcagay tgrncetdid dcirnpchnng gscldginta fdcclpgfqq afceedinec
1321 asspcrnngan ctcdvdsytc tctptgfsgh cenntpdcte sscfnggtcv dglnsftclc
1381 ppghtgsycq hdvnecdsrp clhgggtchds ygtytctcpq gytglncttl vrwcdsspc
1441 ndgrcwqtna lyrcechsgw tglycdvpsv scevaarqgg vnvthlcrng glcmnagnth
1501 rchcagaytg syceeqvdec spspcngat ctidyppggysc ecvagyhgyn cseevneclis
1561 qpcrnnggtci dltnatykcsc prgtqgvhce invddcnppi dpvsrgpkcf nngtcvddvg
1621 gyscscppgf vgercegdvn eclsnpcdar gtqncvqhvn afhcecragh tgricesvin
1681 gckdrpckng gscavasanta rgfickcpag fegatcenda rscgslrcin ggtciagprs
1741 ptclclgpft gpecqfpass pcvggnpcyn qgvceptaes pfyrcrcpak fngllchild
1801 ysfgggvglid ipppqieetc elpgcreeag nkvcslqans hacgwdggdc slfdfdpwn

도면31eb

```

1861 ctqslqwkky fsngrcdsqc nsagclfdgf dcqraegqcn plydqyckdh frdghcdqgc
1921 nsaecewdgl dcaehvperl aagtlvlvvl mpeqlnrns lhflrelsr lhtnvvfkrd
1981 asgqqmifpy ygraplpage rseecrcehh acpagaggge psgplctsr ivyleidnrq
2041 cvqssscfcq satdvaafg alaslglni pykieavqse tvepppppl hfmyvavvaf
2101 vlffvgcgv llsrkrrqh qqlwfpegfk vseaskkkr eplgedsvgl kplknssdga
2161 lmdnqnewg degleakkfr feepvlpdl ddqtdhrqwt qghldaadr vsamaptppq
2221 geadadcmdv nvrqpdgftp lmiascsqg letgnseeee dapavisdfi yqgaslhqnt
2281 dritgetalhl aarysrdaa krileasada niqdmgrtp lhaavsaadaq gvfgillnr
2341 atdlldarmhd gttplilaar lavegmledl inshadnav ddlgksalhw aaavnnveaa
2401 vllkngank dmgnnkeetp lfllaareqsy etakvlldhf anrditdhmd rlprdiager
2461 mhddivrld eyslvirsppl hqatlggtpt lspplcspng ylgnlkppmq gkkarkpstk
2521 glacggkepkl dlkarrkksq dgkclldsq svmspvdsl sphgylsda spllpspfq
2581 pspsvplnhl pgmpethlqv shlsvaakpe mavlsggsrl afeagpprls hlpvasstst
2641 ilgsgsggs gavnftvgga aglngqcewl srlqnglvpn qynplrggvt pgtlstqaag
2701 lqhtvgplh apalsqvnty qalpstrias qphlvqpqn lqmppsmpq qnlqphlqv
2761 ssaasghlgr sflqgelsqa dmqlqpqn l ahtvlpqdq qvlptslpst lapptmappn
2821 ttaqfltpbs qhsyssspvd ntpshqlqvp ehpfiltpe spdqwssssp hsnisdwseg
2881 issptsvps qiahvpeafk

```

도면31fa

칼루스 칼루스
노치 수송체
Genbank NP_001025486

1 mgrcsaahpr ggwhopglca vpdalllfpv vrtqlaesc lnggkcoetfl ngtevcoqss
61 ahmgercqlp npcilsspckn agtcipllrg stadytccvr lgftdelclt pldnaclnnp
121 crnggtcdlv tlseykrcrp pwsqgtcqq adpcasnpca nggqcvpfea hyicrcrtagf
181 hganckqdv n ecnispvck nggscntevq tyqscckpay tgqncehlyv pcnpspcqng
241 gtcrtgtgdt ydctclpgft gqnceenidd cpgnncrngg tcvdgvntyn cqcpbewtqg
301 yctedvdecq lmpnacqngg tchnnhggyn cvcvngwtge dcseniddca maacfggac
361 hdrvasfyce cpagrtgllc hldacisnp cnegsnodtn pvngkaictc psgymgpach
421 qdvdecslga npcehagkci ntqgsfqcq lqgyspree idvneclsnp cqndatcldq
481 igefqciamp gvegvycein tdecasspc l hngncldkin efhcecptgf nhlcqddid
541 ecastpcckng akcvdgpnty scectegfsg vhceididec npdpchygte kdsiaaftcl
601 cpggytghrc dininecqsq pcrnggtcqd rdhanyncicl kgttqpncei nlddcasnp
661 dygkcidkin gyectcepgy tgmncinid ecasnpchng gtckdgingf tcllopeghd
721 pkclsevnec nsnpchgrc hdglingyrcd cdpwsgtnc dinnecesn pmnggtckd
781 mtsgyictor egfsgpncqt ninecasnp lnggtciddv agytcncilp ytgatcedvl
841 apcaggpcckn ggecresedy krfscscppg wqggtceidi necvkspcrn gatcqnngs
901 yrclcrvgfa grncdtidd cqpnpchngg scsdgigtff ceclagfrgl kceedineca
961 snpcknganc tdcvnsytct cpsgfsghc enntpdctes scfnggtcqv gintftclcp
1021 sgftgsyceh ninecdskpc lnggtcqdsv gtykctcpqg vtglncqnlv rwcddsspckn
1081 ggkcwqtannl yrcecnsgwt glycdvpsvs cevaakqgi dvahlcinsg lcvdsgnthf
1141 crqagytgs yceeqvdec pnpqngatc tdylggysce cvagyhgvcn seeineclsh
1201 pcqnggtcid linykscsp rgtqgvhcei nvddcspffd pvtlqpkcfn ngkctdrvvg
1261 yscicppgfv gercegdvne clsnpcdarg tqncvgrvnd ykcecrpgya grcddtvvdg
1321 ckqkpcrngg tcavasntgr gfickcpvgf vqatcendsh tgqtlhcing gtcismhkss
1381 kvcaaaftg pecqypassp cisnpyngg tceflsdasp yyhcnupanf nglnchildf
1441 dfqggfgqdi ippkieekce iavcasayagn kicdgkcnh acgwdggdcs lnfnbpwknc
1501 sqslqckwyf ndgkcdsqcn nagclydgd fd ckyegqcnp lydqyckdhf sdgchcdqgn
1561 nfecewdgd canmpekla dgtlvvvvli tpenlknnsf nflrelsrvi htnvvfkna
1621 kgeymifpyy gneelkkhy ikrstedwad mssavinkvk sslysragrr qkrelldqmdi
1681 rgsivyleid nrgciqsssq cfqsatdvaa flgalasign inipykieav ksetaeparn

도면31fb

1741 sqlypmvvyv aalvllafig vgvlvskrkr rehggwfpw gfkvtesskk krrepligeds
 1801 vglkplknas dgtlmdnqn ewgdeetldt kkfrfeeqam lpdtdtdqtdh rwtqgqhlada
 1861 adlrissmap tppqgeidad cmvvnvrgpd gftplmlasc sgggletgns eeeddapavi
 1921 sdfiyqgasl hnqtdrtget alhlaaarysr sdaakrlllea sadaniqdnm grtpihaavvs
 1981 adaqgvfqil innratdlda rnhdgttpli laarlavegm ledlinchad vnavddligks
 2041 alhwaavaann veaavvllkn gankdmqunk eetplflaar egsetakvl ldhfanrdit
 2101 dhmdrlprdi agermhndiv rlldeynlvr spplhsgplg aptlspplcs pssyignlqp
 2161 avqgkarkp stklscngk dskdlkark ksqqgkqcll dnssvlspvd slesphgyls
 2221 dvaspplmts pfqqspmpl nhlpqmpdah msinhlmag kemalgsg rmafeavppr
 2281 lshlpvsps tamsnapmuf svggaaglsq qcdwlsrlqs gmvcnqygam rggmqpgthq
 2341 qaqnlqhgmm selhndlpst slsqmnsyqa mpstrlasqp hllqnqmqdq mqdpqmqpqp
 2401 gmqpqpgmqdq pqqpqqqppq pqqhnpqsn asghmgqnfl gtelsqpdmq pvsssamavh
 2461 tilpqdsqll ptslpsslaq pmttqfitp psqhsysspl dntpshqlqv pdhpfiltsp
 2521 espdqwsess phsnvswse gisspptsng sqmghipeaf k

도면31ga

라투스 노르베기쿠스 노치 수용체
GenBank CAA40667

1 mprllapllc ltllpalaar glrcsqpsgt clnggrceva ngteacvcsq afvgqrcqdp
61 spclstpckn agtcyyvvdhg givdyacscp lgfsgplclt planaclanp crnggtcdll
121 tlteykcrcp pwwsgkscqq adpcasnpc nggqclpfes syicgcpbgf hgptcrqdv
181 ecsnpglcr hggtnheig syracrath tgphcelpyv pcspspcng gtcrtgdt
241 hecaclpqfa gqnceenvdd cpnncnkng acvdgvntyn crcpewtg yctedvdec
301 impnacnag tchnshgyn cvcngwtge dcsndhda saacfggac hdrvasfyce
361 cphgtrtllc hndacisnp cnegsncdn pvngkaict prgytgpacs qdvdecalga
421 npcehagkcl ntlgsfecqc lqygtgprce idvneisnp cndatcldq igefqciamp
481 ggegvycein tdecasspcl hngrcvdkin eflcqcpkgf sghlcqydv ecaspckng
541 akclldgpnly tcvctegytg thcevdidec ddpchiglc kdgvatftcl cpgpytgihc
601 etninechsq pchhggtcqd rdnyylclcl kgttgnocci nlddcasnp dsgtcldkid
661 gyeacacepy tgsnvnid ecagspchng gtedgiagf tcrcegynd ptcisevne
721 nsnpcihgac rdglnykc dcapgswgtnc dinneceen pcvnggtckd mtsgyvctcr
781 egfsgpncqt ninecasnp lnqgtciddv agykcncplp ytgatcevl apcatspckn
841 gvcckesedy esfcvcptg wqgtceidi necvksprh gascqntngs yrcicqagyt
901 grncesidd crnpchngg sctdgvnaaf cclpfgfqa fceedineca tnpccnganc
961 tdcvdsytct cptgngihc enntpdctes scfnggtcvd ginsftclcp pfgtgsycqy
1021 dvnecdsrpc lhgtcqdys gtykctcpqg ytglnqnlv rwcdsapckn gykcwqntq
1081 yhcecrsgwt gfncdvlsvs cevaaqkrgi dvtllcqhgg lcvdeedkhy chcqagyts
1141 ycedevdecs pncqngatc tdylggfscok cvagyhgscn seeineclsq pcqnggtoid
1201 ltntykscsp rgtqgvhcei nvddchppld pasrspkfn ngtcvdqvgg ytcctppgfv
1261 gercegdvne clnpcdprg tqncvqrnd fhcecraght gricesving crgkpcrngg
1321 vcavasntar gflcrparf egatcendar tegslrcing gtcisgprsp tclclgsftg
1381 pecqfpassp cvgsnpcyng gtceptseps fyrclcpakf ngllchily sftgaagrdi
1441 pppqleeece lpecedagn kvcnlqcmh acgwdgdc infndpwknc tsqlqcwkyf
1501 sdghcdsqcn sagclfdgfd cqlteggcnp lydqyckdhf sdghcdqcn sacewdgld
1561 caehvperla agtlvlvll ppdqlrnnsf hflrdvshvl htnvvfkrida gqgmifpyy
1621 greelrkhk ikravgwat tsllpgtngg rqrreidpnd ihgsivylei dnrqcvqsss
1681 qcfqsatdva aflqalaslg sinipykiea vksetveppl psqihmyva aaafvllffv
1741 gcgvllsrkr rrqhgqlwfp egfkvseask kkrreplged svgikplkna sdgalmdhng

도면31gb

```

1801 newgdealeet kkfrfeepvv lpdiddqtdh rqtqghida adlrvsamap tppqgevdad
1861 cmdvnrvgpd gftplmiasc sgggletgns eeedapavi sdfiyggasi hngtdtget
1921 alhlaarysr sdaakrlaea sadanlqdmn grtplhaavs adaqvfqil lnratdida
1981 rmhdgttpli laarlavegm ledlinshad vnavddlgks alhwaavnn vdaavvllkn
2041 gankdmqunk eetplflaar egsetakvl ldhfanrdit dhmdrlprdi agermhhdv
2101 rildevnlvr spqlngtalq gtptlsptic spngylgnlk satqgkkark pstkglacss
2161 keakdlkar kksqdgkgcl ldssmlspv dslesphgyl sdvaspplp spfgqpsmp
2221 lshlpmpdt hlglshlnva akpemaalag gsrlafepvp prishlpvas sastvltng
2281 tgamnfvga pasingqcew lprlqngmvp sqynplrpgv tptlslstqaa glqhgmgpi
2341 hsslstntls piiyqglpnt riatqphlvq tqgvqpqlq iqpnalqpps qphlsvssaa
2401 nghlgrsfls gepsgadvgp lqpslrvht ilpqsqalp tsipssmvpv mttqfittpp
2461 sqhsyssspv dntpshqlqv behpfltpsp espdqwsess rhenisdwse gissptsmv
2521 sqithipeaf k

```

도면32a

노치 수용체 폴리펩타이드 ("노치 조절 영역")

윤곽 텍스트 - Lin 노치 반복체 (A-C)

볼드 텍스트 - 이중이량체화 도메인 (N 및 C)

윤곽 & 밑줄쳐진 텍스트 - S1 절단

윤곽 & 점선 밑줄쳐진 텍스트 - S2 절단

볼드 & 밑줄쳐진 텍스트 - S3 절단

박스 텍스트 - 막관통

```

ILDYSFTGGAGRDIPPPQIEEACELPECQVDAGNKVCNLQCNNHACGWDGGDCSLNF
NDPWKNCTQSLQCWKYFSDGHCDSDQCNSAGCLFDGFDQCQLTEGQCNPYDQYCKD
HFSGDGHCDQGCNSAECEWDGLDCAEHVPERLAAGTLVLVLLPPDQLRNNSFHFLRE
LSHVLHTNVVFKRDAQGQQMIFPYYGHEEELRKHPKRSTVGWATSSLLPGTSGGRQR
RELDPMDIRGSIIVYLEIDNRQCVQSSSQCFQSATDVA AFLGALASLGSLNIPYKIEAVKS
EPVEPPLPSQLHLMYVAAAAFVLLFFVGCGLLSRKRRRQLCIQKL

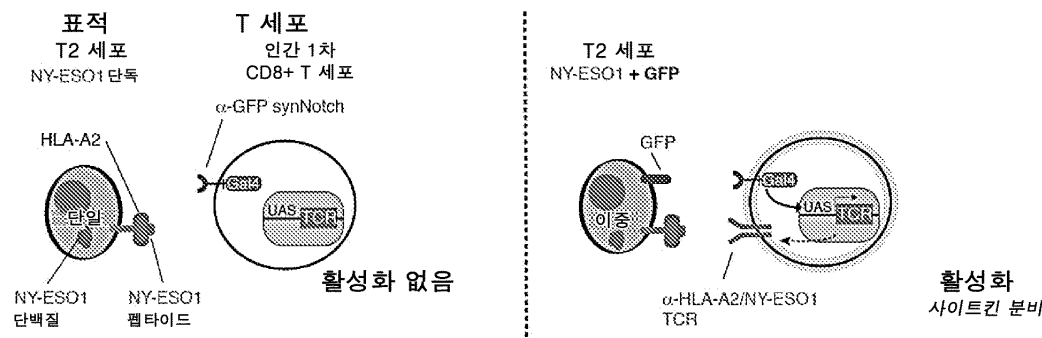
```


도면32b

EGF 반복을 가지고 있는 노치 수용체 폴리펩타이드 (“노치 조절 영역”)

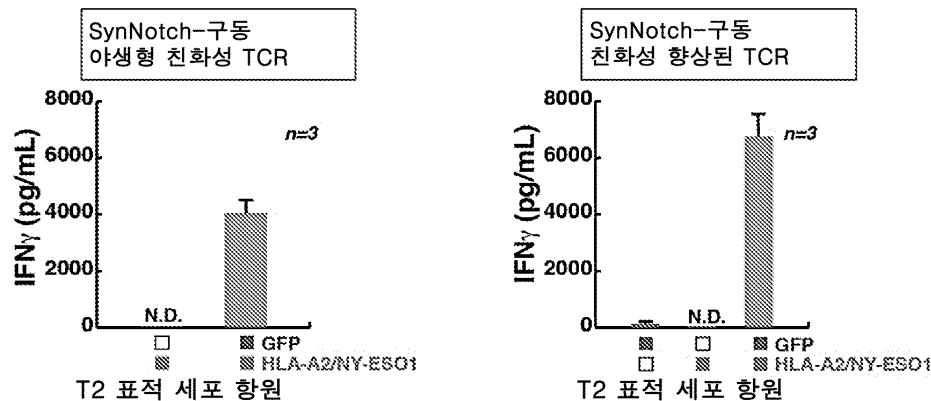
```
PCVGSNPCYNQGTCEPTSENPFYRCLCPAKFNGLLCHILDYSFTGGAGRDIPPPQIEEA
CELPECQVDAGNKVCNLQCNNHACGWDDGGDCSLNFNDPWKNCTQSLQCWKYFSDG
HCDSQCNSAGCLFDGFDQCQLTEGQCNPYDQYCKDHFSDGHCDQGCNSAECEWDG
LDCAEHVPERLAAGTLVLVLLPPDQLRNNSFHLRELHVLHTNVVFKRDAQGGQMIF
PYYGHEEELRKHPKRSTVGWATSSLLPGTSGGRQRRELDPMDIRGSIVYLEIDNRQCV
QSSSQCFQSATDVAAFLGALASLGSLNIPYKIEAVKSEPVEPPLPSQLHLMYVAAAAFVL
LFFVGCGVLLSRKRRRRLCIQKL
```

도면33

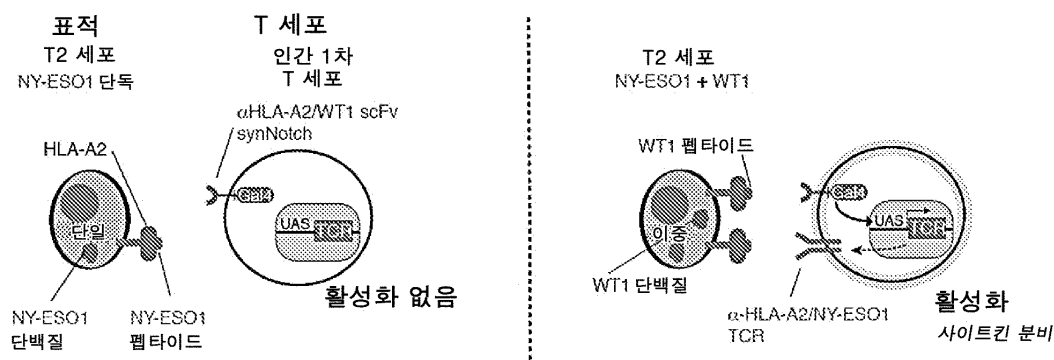


도면34

SynNotch TCR CD8 T 세포

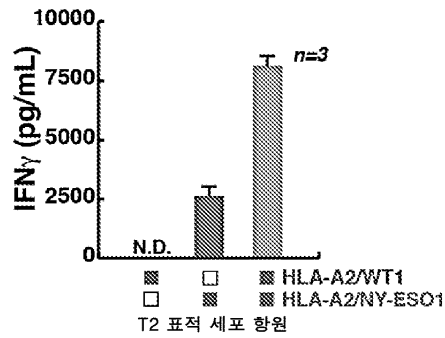


도면35

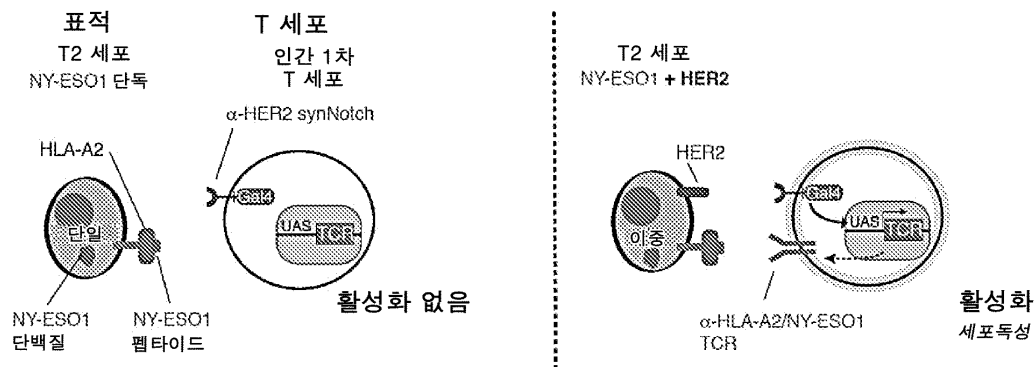


도면36

SynNotch TCR CD4 T 세포

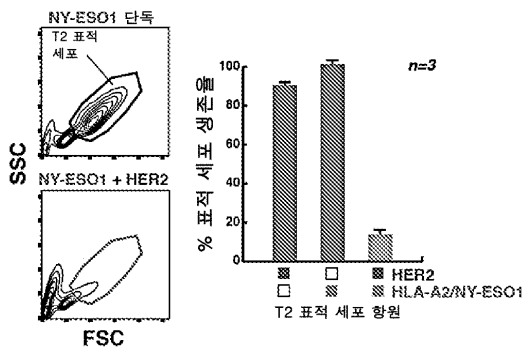


도면37

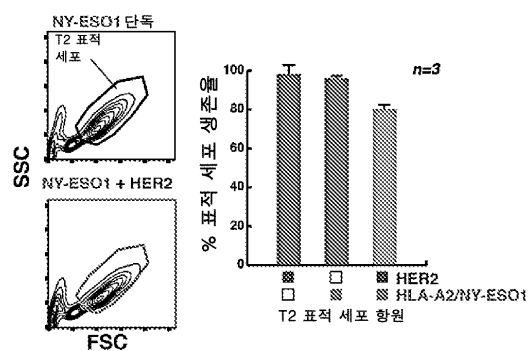


도면38

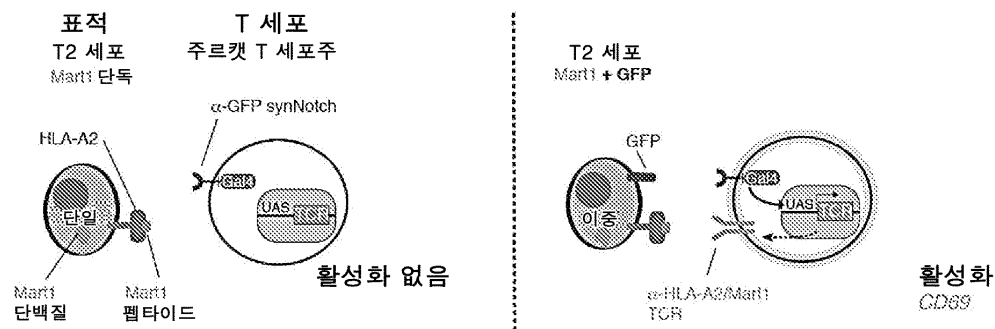
SynNotch TCR CD8 T 세포



SynNotch TCR CD4 T 세포

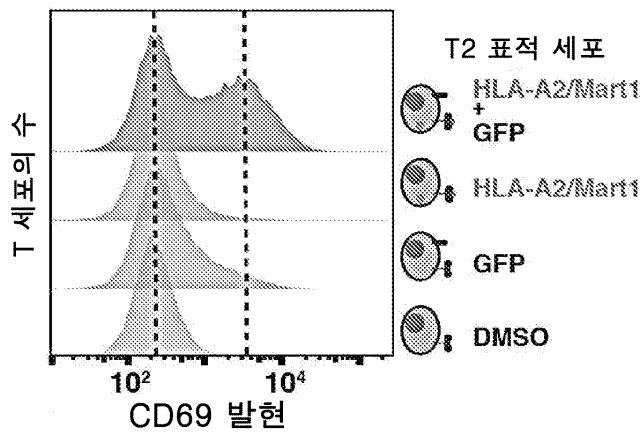


도면39

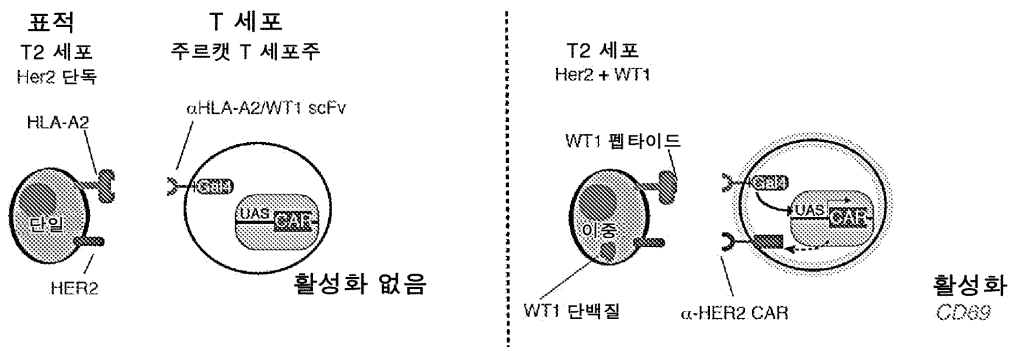


도면40

SynNotch TCR 주르캣 T 세포

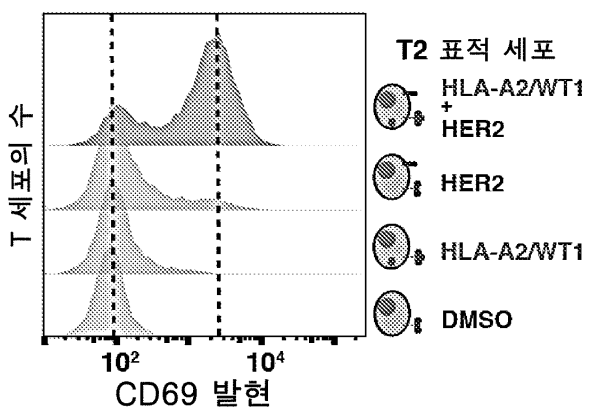


도면41



도면42

SynNotch TCR 주르캣 T 세포



서열 목록

- <110> Lim, Wendell A.
Roybal, Kole T.
Williams, Jasper Z.
- <120> Proteolytically Cleavable Chimeric Polypeptides and Methods of

Use Thereof

<130> UCSF-544W0

<150> US 62/378,614

<151> 2016-08-23

<160> 134

<170> KoPatentIn version 3.0

<210> 1

<211> 2555

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Pro Pro Leu Leu Ala Pro Leu Leu Cys Leu Ala Leu Leu Pro Ala

1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Gly Pro Arg Cys Ser Gln Pro Gly Glu Thr Cys Leu

20 25 30

Asn Gly Gly Lys Cys Glu Ala Ala Asn Gly Thr Glu Ala Cys Val Cys

35 40 45

Gly Gly Ala Phe Val Gly Pro Arg Cys Gln Asp Pro Asn Pro Cys Leu

50 55 60

Ser Thr Pro Cys Lys Asn Ala Gly Thr Cys His Val Val Asp Arg Arg

65 70 75 80

Gly Val Ala Asp Tyr Ala Cys Ser Cys Ala Leu Gly Phe Ser Gly Pro

85 90 95

Leu Cys Leu Thr Pro Leu Asp Asn Ala Cys Leu Thr Asn Pro Cys Arg

100 105 110

Asn Gly Gly Thr Cys Asp Leu Leu Thr Leu Thr Glu Tyr Lys Cys Arg

115 120 125

Cys Pro Pro Gly Trp Ser Gly Lys Ser Cys Gln Gln Ala Asp Pro Cys

130 135 140

Ala Ser Asn Pro Cys Ala Asn Gly Gly Gln Cys Leu Pro Phe Glu Ala

145 150 155 160

Ser Tyr Ile Cys His Cys Pro Pro Ser Phe His Gly Pro Thr Cys Arg

| | | |
|---|-----|-----|
| 165 | 170 | 175 |
| Gln Asp Val Asn Glu Cys Gly Gln Lys Pro Gly Leu Cys Arg His Gly | | |
| 180 | 185 | 190 |
| Gly Thr Cys His Asn Glu Val Gly Ser Tyr Arg Cys Val Cys Arg Ala | | |
| 195 | 200 | 205 |
| Thr His Thr Gly Pro Asn Cys Glu Arg Pro Tyr Val Pro Cys Ser Pro | | |
| 210 | 215 | 220 |
| Ser Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Arg Pro Thr Gly Asp Val Thr | | |
| 225 | 230 | 235 |
| | | 240 |
| | | |
| His Glu Cys Ala Cys Leu Pro Gly Phe Thr Gly Gln Asn Cys Glu Glu | | |
| 245 | 250 | 255 |
| Asn Ile Asp Asp Cys Pro Gly Asn Asn Cys Lys Asn Gly Gly Ala Cys | | |
| 260 | 265 | 270 |
| Val Asp Gly Val Asn Thr Tyr Asn Cys Arg Cys Pro Pro Glu Trp Thr | | |
| 275 | 280 | 285 |
| Gly Gln Tyr Cys Thr Glu Asp Val Asp Glu Cys Gln Leu Met Pro Asn | | |
| 290 | 295 | 300 |
| Ala Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys His Asn Thr His Gly Gly Tyr Asn | | |
| | | |
| 305 | 310 | 315 |
| Cys Val Cys Val Asn Gly Trp Thr Gly Glu Asp Cys Ser Glu Asn Ile | | |
| 325 | 330 | 335 |
| Asp Asp Cys Ala Ser Ala Ala Cys Phe His Gly Ala Thr Cys His Asp | | |
| 340 | 345 | 350 |
| Arg Val Ala Ser Phe Tyr Cys Glu Cys Pro His Gly Arg Thr Gly Leu | | |
| 355 | 360 | 365 |
| Leu Cys His Leu Asn Asp Ala Cys Ile Ser Asn Pro Cys Asn Glu Gly | | |
| 370 | 375 | 380 |
| | | |
| Ser Asn Cys Asp Thr Asn Pro Val Asn Gly Lys Ala Ile Cys Thr Cys | | |
| 385 | 390 | 395 |
| Pro Ser Gly Tyr Thr Gly Pro Ala Cys Ser Gln Asp Val Asp Glu Cys | | |
| 405 | 410 | 415 |
| Ser Leu Gly Ala Asn Pro Cys Glu His Ala Gly Lys Cys Ile Asn Thr | | |

420 425 430
 Leu Gly Ser Phe Glu Cys Gln Cys Leu Gln Gly Tyr Thr Gly Pro Arg
 435 440 445
 Cys Glu Ile Asp Val Asn Glu Cys Val Ser Asn Pro Cys Gln Asn Asp

 450 455 460
 Ala Thr Cys Leu Asp Gln Ile Gly Glu Phe Gln Cys Ile Cys Met Pro
 465 470 475 480
 Gly Tyr Glu Gly Val His Cys Glu Val Asn Thr Asp Glu Cys Ala Ser
 485 490 495
 Ser Pro Cys Leu His Asn Gly Arg Cys Leu Asp Lys Ile Asn Glu Phe
 500 505 510
 Gln Cys Glu Cys Pro Thr Gly Phe Thr Gly His Leu Cys Gln Tyr Asp
 515 520 525

 Val Asp Glu Cys Ala Ser Thr Pro Cys Lys Asn Gly Ala Lys Cys Leu
 530 535 540
 Asp Gly Pro Asn Thr Tyr Thr Cys Val Cys Thr Glu Gly Tyr Thr Gly
 545 550 555 560
 Thr His Cys Glu Val Asp Ile Asp Glu Cys Asp Pro Asp Pro Cys His
 565 570 575
 Tyr Gly Ser Cys Lys Asp Gly Val Ala Thr Phe Thr Cys Leu Cys Arg
 580 585 590
 Pro Gly Tyr Thr Gly His His Cys Glu Thr Asn Ile Asn Glu Cys Ser

 595 600 605
 Ser Gln Pro Cys Arg His Gly Gly Thr Cys Gln Asp Arg Asp Asn Ala
 610 615 620
 Tyr Leu Cys Phe Cys Leu Lys Gly Thr Thr Gly Pro Asn Cys Glu Ile
 625 630 635 640
 Asn Leu Asp Asp Cys Ala Ser Ser Pro Cys Asp Ser Gly Thr Cys Leu
 645 650 655
 Asp Lys Ile Asp Gly Tyr Glu Cys Ala Cys Glu Pro Gly Tyr Thr Gly
 660 665 670

Ser Met Cys Asn Ile Asn Ile Asp Glu Cys Ala Gly Asn Pro Cys His
675 680 685

Asn Gly Gly Thr Cys Glu Asp Gly Ile Asn Gly Phe Thr Cys Arg Cys
690 695 700

Pro Glu Gly Tyr His Asp Pro Thr Cys Leu Ser Glu Val Asn Glu Cys
705 710 715 720

Asn Ser Asn Pro Cys Val His Gly Ala Cys Arg Asp Ser Leu Asn Gly
725 730 735

Tyr Lys Cys Asp Cys Asp Pro Gly Trp Ser Gly Thr Asn Cys Asp Ile
740 745 750

Asn Asn Asn Glu Cys Glu Ser Asn Pro Cys Val Asn Gly Gly Thr Cys
755 760 765

Lys Asp Met Thr Ser Gly Tyr Val Cys Thr Cys Arg Glu Gly Phe Ser
770 775 780

Gly Pro Asn Cys Gln Thr Asn Ile Asn Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys
785 790 795 800

Leu Asn Gln Gly Thr Cys Ile Asp Asp Val Ala Gly Tyr Lys Cys Asn
805 810 815

Cys Leu Leu Pro Tyr Thr Gly Ala Thr Cys Glu Val Val Leu Ala Pro
820 825 830

Cys Ala Pro Ser Pro Cys Arg Asn Gly Gly Glu Cys Arg Gln Ser Glu
835 840 845

Asp Tyr Glu Ser Phe Ser Cys Val Cys Pro Thr Gly Trp Gln Gly Gln
850 855 860

Thr Cys Glu Val Asp Ile Asn Glu Cys Val Leu Ser Pro Cys Arg His
865 870 875 880

Gly Ala Ser Cys Gln Asn Thr His Gly Gly Tyr Arg Cys His Cys Gln
885 890 895

Ala Gly Tyr Ser Gly Arg Asn Cys Glu Thr Asp Ile Asp Asp Cys Arg
900 905 910

Pro Asn Pro Cys His Asn Gly Gly Ser Cys Thr Asp Gly Ile Asn Thr
915 920 925

Ala Phe Cys Asp Cys Leu Pro Gly Phe Arg Gly Thr Phe Cys Glu Glu
930 935 940

Asp Ile Asn Glu Cys Ala Ser Asp Pro Cys Arg Asn Gly Ala Asn Cys
945 950 955 960

Thr Asp Cys Val Asp Ser Tyr Thr Cys Thr Cys Pro Ala Gly Phe Ser
965 970 975

Gly Ile His Cys Glu Asn Asn Thr Pro Asp Cys Thr Glu Ser Ser Cys
980 985 990

Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Ile Asn Ser Phe Thr Cys Leu
995 1000 1005

Cys Pro Pro Gly Phe Thr Gly Ser Tyr Cys Gln His Asp Val Asn Glu
1010 1015 1020

Cys Asp Ser Gln Pro Cys Leu His Gly Gly Thr Cys Gln Asp Gly Cys
1025 1030 1035 1040

Gly Ser Tyr Arg Cys Thr Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Gly Pro Asn Cys
1045 1050 1055

Gln Asn Leu Val His Trp Cys Asp Ser Ser Pro Cys Lys Asn Gly Gly
1060 1065 1070

Lys Cys Trp Gln Thr His Thr Gln Tyr Arg Cys Glu Cys Pro Ser Gly
1075 1080 1085

Trp Thr Gly Leu Tyr Cys Asp Val Pro Ser Val Ser Cys Glu Val Ala
1090 1095 1100

Ala Gln Arg Gln Gly Val Asp Val Ala Arg Leu Cys Gln His Gly Gly
1105 1110 1115 1120

Leu Cys Val Asp Ala Gly Asn Thr His His Cys Arg Cys Gln Ala Gly
1125 1130 1135

Tyr Thr Gly Ser Tyr Cys Glu Asp Leu Val Asp Glu Cys Ser Pro Ser
1140 1145 1150

Pro Cys Gln Asn Gly Ala Thr Cys Thr Asp Tyr Leu Gly Gly Tyr Ser
1155 1160 1165

Cys Lys Cys Val Ala Gly Tyr His Gly Val Asn Cys Ser Glu Glu Ile

1170 1175 1180
 Asp Glu Cys Leu Ser His Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Leu Asp
 1185 1190 1195 1200
 Leu Pro Asn Thr Tyr Lys Cys Ser Cys Pro Arg Gly Thr Gln Gly Val
 1205 1210 1215
 His Cys Glu Ile Asn Val Asp Asp Cys Asn Pro Pro Val Asp Pro Val
 1220 1225 1230
 Ser Arg Ser Pro Lys Cys Phe Asn Asn Gly Thr Cys Val Asp Gln Val
 1235 1240 1245

 Gly Gly Tyr Ser Cys Thr Cys Pro Pro Gly Phe Val Gly Glu Arg Cys
 1250 1255 1260
 Glu Gly Asp Val Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Asp Ala Arg Gly
 1265 1270 1275 1280
 Thr Gln Asn Cys Val Gln Arg Val Asn Asp Phe His Cys Glu Cys Arg
 1285 1290 1295
 Ala Gly His Thr Gly Arg Arg Cys Glu Ser Val Ile Asn Gly Cys Lys
 1300 1305 1310
 Gly Lys Pro Cys Lys Asn Gly Gly Thr Cys Ala Val Ala Ser Asn Thr

 1315 1320 1325
 Ala Arg Gly Phe Ile Cys Lys Cys Pro Ala Gly Phe Glu Gly Ala Thr
 1330 1335 1340
 Cys Glu Asn Asp Ala Arg Thr Cys Gly Ser Leu Arg Cys Leu Asn Gly
 1345 1350 1355 1360
 Gly Thr Cys Ile Ser Gly Pro Arg Ser Pro Thr Cys Leu Cys Leu Gly
 1365 1370 1375
 Pro Phe Thr Gly Pro Glu Cys Gln Phe Pro Ala Ser Ser Pro Cys Leu
 1380 1385 1390

 Gly Gly Asn Pro Cys Tyr Asn Gln Gly Thr Cys Glu Pro Thr Ser Glu
 1395 1400 1405
 Ser Pro Phe Tyr Arg Cys Leu Cys Pro Ala Lys Phe Asn Gly Leu Leu
 1410 1415 1420
 Cys His Ile Leu Asp Tyr Ser Phe Gly Gly Gly Ala Gly Arg Asp Ile

1425 1430 1435 1440
 Pro Pro Pro Leu Ile Glu Glu Ala Cys Glu Leu Pro Glu Cys Gln Glu
 1445 1450 1455
 Asp Ala Gly Asn Lys Val Cys Ser Leu Gln Cys Asn Asn His Ala Cys

 1460 1465 1470
 Gly Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Phe Asn Asp Pro Trp Lys
 1475 1480 1485
 Asn Cys Thr Gln Ser Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Ser Asp Gly His
 1490 1495 1500
 Cys Asp Ser Gln Cys Asn Ser Ala Gly Cys Leu Phe Asp Gly Phe Asp
 1505 1510 1515 1520
 Cys Gln Arg Ala Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp Gln Tyr Cys
 1525 1530 1535

 Lys Asp His Phe Ser Asp Gly His Cys Asp Gln Gly Cys Asn Ser Ala
 1540 1545 1550
 Glu Cys Glu Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Glu His Val Pro Glu Arg
 1555 1560 1565
 Leu Ala Ala Gly Thr Leu Val Val Val Val Leu Met Pro Pro Glu Gln
 1570 1575 1580
 Leu Arg Asn Ser Ser Phe His Phe Leu Arg Glu Leu Ser Arg Val Leu
 1585 1590 1595 1600
 His Thr Asn Val Val Phe Lys Arg Asp Ala His Gly Gln Gln Met Ile

 1605 1610 1615
 Phe Pro Tyr Tyr Gly Arg Glu Glu Glu Leu Arg Lys His Pro Ile Lys
 1620 1625 1630
 Arg Ala Ala Glu Gly Trp Ala Ala Pro Asp Ala Leu Leu Gly Gln Val
 1635 1640 1645
 Lys Ala Ser Leu Leu Pro Gly Gly Ser Glu Gly Gly Arg Arg Arg Arg
 1650 1655 1660
 Glu Leu Asp Pro Met Asp Val Arg Gly Ser Ile Val Tyr Leu Glu Ile
 1665 1670 1675 1680

Asp Asn Arg Gln Cys Val Gln Ala Ser Ser Gln Cys Phe Gln Ser Ala
 1685 1690 1695
 Thr Asp Val Ala Ala Phe Leu Gly Ala Leu Ala Ser Leu Gly Ser Leu
 1700 1705 1710
 Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Glu Ala Val Gln Ser Glu Thr Val Glu Pro
 1715 1720 1725
 Pro Pro Pro Ala Gln Leu His Phe Met Tyr Val Ala Ala Ala Ala Phe
 1730 1735 1740
 Val Leu Leu Phe Phe Val Gly Cys Gly Val Leu Leu Ser Arg Lys Arg
 1745 1750 1755 1760
 Arg Arg Gln His Gly Gln Leu Trp Phe Pro Glu Gly Phe Lys Val Ser
 1765 1770 1775
 Glu Ala Ser Lys Lys Lys Arg Arg Glu Pro Leu Gly Glu Asp Ser Val
 1780 1785 1790
 Gly Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ala Ser Asp Gly Ala Leu Met Asp Asp
 1795 1800 1805
 Asn Gln Asn Glu Trp Gly Asp Glu Asp Leu Glu Thr Lys Lys Phe Arg
 1810 1815 1820
 Phe Glu Glu Pro Val Val Leu Pro Asp Leu Asp Asp Gln Thr Asp His
 1825 1830 1835 1840
 Arg Gln Trp Thr Gln Gln His Leu Asp Ala Ala Asp Leu Arg Met Ser
 1845 1850 1855
 Ala Met Ala Pro Thr Pro Pro Gln Gly Glu Val Asp Ala Asp Cys Met
 1860 1865 1870
 Asp Val Asn Val Arg Gly Pro Asp Gly Phe Thr Pro Leu Met Ile Ala
 1875 1880 1885
 Ser Cys Ser Gly Gly Gly Leu Glu Thr Gly Asn Ser Glu Glu Glu Glu
 1890 1895 1900
 Asp Ala Pro Ala Val Ile Ser Asp Phe Ile Tyr Gln Gly Ala Ser Leu
 1905 1910 1915 1920
 His Asn Gln Thr Asp Arg Thr Gly Glu Thr Ala Leu His Leu Ala Ala
 1925 1930 1935

Arg Tyr Ser Arg Ser Asp Ala Ala Lys Arg Leu Leu Glu Ala Ser Ala
1940 1945 1950

Asp Ala Asn Ile Gln Asp Asn Met Gly Arg Thr Pro Leu His Ala Ala
1955 1960 1965

Val Ser Ala Asp Ala Gln Gly Val Phe Gln Ile Leu Ile Arg Asn Arg
1970 1975 1980

Ala Thr Asp Leu Asp Ala Arg Met His Asp Gly Thr Thr Pro Leu Ile
1985 1990 1995 2000

Leu Ala Ala Arg Leu Ala Val Glu Gly Met Leu Glu Asp Leu Ile Asn
2005 2010 2015

Ser His Ala Asp Val Asn Ala Val Asp Asp Leu Gly Lys Ser Ala Leu
2020 2025 2030

His Trp Ala Ala Ala Val Asn Asn Val Asp Ala Ala Val Val Leu Leu
2035 2040 2045

Lys Asn Gly Ala Asn Lys Asp Met Gln Asn Asn Arg Glu Glu Thr Pro
2050 2055 2060

Leu Phe Leu Ala Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Glu Thr Ala Lys Val Leu
2065 2070 2075 2080

Leu Asp His Phe Ala Asn Arg Asp Ile Thr Asp His Met Asp Arg Leu
2085 2090 2095

Pro Arg Asp Ile Ala Gln Glu Arg Met His His Asp Ile Val Arg Leu
2100 2105 2110

Leu Asp Glu Tyr Asn Leu Val Arg Ser Pro Gln Leu His Gly Ala Pro
2115 2120 2125

Leu Gly Gly Thr Pro Thr Leu Ser Pro Pro Leu Cys Ser Pro Asn Gly
2130 2135 2140

Tyr Leu Gly Ser Leu Lys Pro Gly Val Gln Gly Lys Lys Val Arg Lys
2145 2150 2155 2160

Pro Ser Ser Lys Gly Leu Ala Cys Gly Ser Lys Glu Ala Lys Asp Leu
2165 2170 2175

Lys Ala Arg Arg Lys Lys Ser Gln Asp Gly Lys Gly Cys Leu Leu Asp

| | | | |
|---|------|------|------|
| 2180 | 2185 | 2190 | |
| Ser Ser Gly Met Leu Ser Pro Val Asp Ser Leu Glu Ser Pro His Gly | | | |
| 2195 | 2200 | 2205 | |
| Tyr Leu Ser Asp Val Ala Ser Pro Pro Leu Leu Pro Ser Pro Phe Gln | | | |
| 2210 | 2215 | 2220 | |
| Gln Ser Pro Ser Val Pro Leu Asn His Leu Pro Gly Met Pro Asp Thr | | | |
| 2225 | 2230 | 2235 | 2240 |
| His Leu Gly Ile Gly His Leu Asn Val Ala Ala Lys Pro Glu Met Ala | | | |
| 2245 | 2250 | 2255 | |
| | | | |
| Ala Leu Gly Gly Gly Gly Arg Leu Ala Phe Glu Thr Gly Pro Pro Arg | | | |
| 2260 | 2265 | 2270 | |
| Leu Ser His Leu Pro Val Ala Ser Gly Thr Ser Thr Val Leu Gly Ser | | | |
| 2275 | 2280 | 2285 | |
| Ser Ser Gly Gly Ala Leu Asn Phe Thr Val Gly Gly Ser Thr Ser Leu | | | |
| 2290 | 2295 | 2300 | |
| Asn Gly Gln Cys Glu Trp Leu Ser Arg Leu Gln Ser Gly Met Val Pro | | | |
| 2305 | 2310 | 2315 | 2320 |
| Asn Gln Tyr Asn Pro Leu Arg Gly Ser Val Ala Pro Gly Pro Leu Ser | | | |
| | | | |
| 2325 | 2330 | 2335 | |
| Thr Gln Ala Pro Ser Leu Gln His Gly Met Val Gly Pro Leu His Ser | | | |
| 2340 | 2345 | 2350 | |
| Ser Leu Ala Ala Ser Ala Leu Ser Gln Met Met Ser Tyr Gln Gly Leu | | | |
| 2355 | 2360 | 2365 | |
| Pro Ser Thr Arg Leu Ala Thr Gln Pro His Leu Val Gln Thr Gln Gln | | | |
| 2370 | 2375 | 2380 | |
| Val Gln Pro Gln Asn Leu Gln Met Gln Gln Gln Asn Leu Gln Pro Ala | | | |
| 2385 | 2390 | 2395 | 2400 |
| | | | |
| Asn Ile Gln Gln Gln Gln Ser Leu Gln Pro Pro Pro Pro Pro Pro Gln | | | |
| 2405 | 2410 | 2415 | |
| Pro His Leu Gly Val Ser Ser Ala Ala Ser Gly His Leu Gly Arg Ser | | | |
| 2420 | 2425 | 2430 | |
| Phe Leu Ser Gly Glu Pro Ser Gln Ala Asp Val Gln Pro Leu Gly Pro | | | |

2435 2440 2445
Ser Ser Leu Ala Val His Thr Ile Leu Pro Gln Glu Ser Pro Ala Leu

2450 2455 2460
Pro Thr Ser Leu Pro Ser Ser Leu Val Pro Pro Val Thr Ala Ala Gln

2465 2470 2475 2480
Phe Leu Thr Pro Pro Ser Gln His Ser Tyr Ser Ser Pro Val Asp Asn

2485 2490 2495
Thr Pro Ser His Gln Leu Gln Val Pro Glu His Pro Phe Leu Thr Pro

2500 2505 2510
Ser Pro Glu Ser Pro Asp Gln Trp Ser Ser Ser Ser Pro His Ser Asn

2515 2520 2525
Val Ser Asp Trp Ser Glu Gly Val Ser Ser Pro Pro Thr Ser Met Gln

2530 2535 2540

Ser Gln Ile Ala Arg Ile Pro Glu Ala Phe Lys

2545 2550 2555

<210> 2

<211> 2531

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 2

Met Pro Arg Leu Leu Thr Pro Leu Leu Cys Leu Thr Leu Leu Pro Ala

1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Gly Leu Arg Cys Ser Gln Pro Ser Gly Thr Cys Leu

20 25 30

Asn Gly Gly Arg Cys Glu Val Ala Asn Gly Thr Glu Ala Cys Val Cys

35 40 45

Ser Gly Ala Phe Val Gly Gln Arg Cys Gln Asp Ser Asn Pro Cys Leu

50 55 60

Ser Thr Pro Cys Lys Asn Ala Gly Thr Cys His Val Val Asp His Gly

65 70 75 80

Gly Thr Val Asp Tyr Ala Cys Ser Cys Pro Leu Gly Phe Ser Gly Pro

85 90 95

Leu Cys Leu Thr Pro Leu Asp Asn Ala Cys Leu Ala Asn Pro Cys Arg
 100 105 110
 Asn Gly Gly Thr Cys Asp Leu Leu Thr Leu Thr Glu Tyr Lys Cys Arg
 115 120 125
 Cys Pro Pro Gly Trp Ser Gly Lys Ser Cys Gln Gln Ala Asp Pro Cys
 130 135 140
 Ala Ser Asn Pro Cys Ala Asn Gly Gly Gln Cys Leu Pro Phe Glu Ser
 145 150 155 160
 Ser Tyr Ile Cys Arg Cys Pro Pro Gly Phe His Gly Pro Thr Cys Arg
 165 170 175
 Gln Asp Val Asn Glu Cys Ser Gln Asn Pro Gly Leu Cys Arg His Gly
 180 185 190
 Gly Thr Cys His Asn Glu Ile Gly Ser Tyr Arg Cys Ala Cys Arg Ala
 195 200 205
 Thr His Thr Gly Pro His Cys Glu Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Pro
 210 215 220
 Ser Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Arg Pro Thr Gly Asp Thr Thr
 225 230 235 240
 His Glu Cys Ala Cys Leu Pro Gly Phe Ala Gly Gln Asn Cys Glu Glu
 245 250 255
 Asn Val Asp Asp Cys Pro Gly Asn Asn Cys Lys Asn Gly Gly Ala Cys
 260 265 270
 Val Asp Gly Val Asn Thr Tyr Asn Cys Arg Cys Pro Pro Glu Trp Thr
 275 280 285
 Gly Gln Tyr Cys Thr Glu Asp Val Asp Glu Cys Gln Leu Met Pro Asn
 290 295 300
 Ala Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys His Asn Thr His Gly Gly Tyr Asn
 305 310 315 320
 Cys Val Cys Val Asn Gly Trp Thr Gly Glu Asp Cys Ser Glu Asn Ile
 325 330 335
 Asp Asp Cys Ala Ser Ala Ala Cys Phe Gln Gly Ala Thr Cys His Asp

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

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

 Gly Tyr Glu Gly Val Tyr Cys Glu Ile Asn Thr Asp Glu Cys Ala Ser
 485 490 495
 Ser Pro Cys Leu His Asn Gly His Cys Met Asp Lys Ile Asn Glu Phe
 500 505 510
 Gln Cys Gln Cys Pro Lys Gly Phe Asn Gly His Leu Cys Gln Tyr Asp
 515 520 525
 Val Asp Glu Cys Ala Ser Thr Pro Cys Lys Asn Gly Ala Lys Cys Leu
 530 535 540
 Asp Gly Pro Asn Thr Tyr Thr Cys Val Cys Thr Glu Gly Tyr Thr Gly

 545 550 555 560
 Thr His Cys Glu Val Asp Ile Asp Glu Cys Asp Pro Asp Pro Cys His
 565 570 575
 Tyr Gly Ser Cys Lys Asp Gly Val Ala Thr Phe Thr Cys Leu Cys Gln
 580 585 590
 Pro Gly Tyr Thr Gly His His Cys Glu Thr Asn Ile Asn Glu Cys His

595 600 605
 Ser Gln Pro Cys Arg His Gly Gly Thr Cys Gln Asp Arg Asp Asn Ser
 610 615 620

 Tyr Leu Cys Leu Cys Leu Lys Gly Thr Thr Gly Pro Asn Cys Glu Ile
 625 630 635 640
 Asn Leu Asp Asp Cys Ala Ser Asn Pro Cys Asp Ser Gly Thr Cys Leu
 645 650 655
 Asp Lys Ile Asp Gly Tyr Glu Cys Ala Cys Glu Pro Gly Tyr Thr Gly
 660 665 670
 Ser Met Cys Asn Val Asn Ile Asp Glu Cys Ala Gly Ser Pro Cys His
 675 680 685
 Asn Gly Gly Thr Cys Glu Asp Gly Ile Ala Gly Phe Thr Cys Arg Cys

 690 695 700
 Pro Glu Gly Tyr His Asp Pro Thr Cys Leu Ser Glu Val Asn Glu Cys
 705 710 715 720
 Asn Ser Asn Pro Cys Ile His Gly Ala Cys Arg Asp Gly Leu Asn Gly
 725 730 735
 Tyr Lys Cys Asp Cys Ala Pro Gly Trp Ser Gly Thr Asn Cys Asp Ile
 740 745 750
 Asn Asn Asn Glu Cys Glu Ser Asn Pro Cys Val Asn Gly Gly Thr Cys
 755 760 765

 Lys Asp Met Thr Ser Gly Tyr Val Cys Thr Cys Arg Glu Gly Phe Ser
 770 775 780
 Gly Pro Asn Cys Gln Thr Asn Ile Asn Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys
 785 790 795 800
 Leu Asn Gln Gly Thr Cys Ile Asp Asp Val Ala Gly Tyr Lys Cys Asn
 805 810 815
 Cys Pro Leu Pro Tyr Thr Gly Ala Thr Cys Glu Val Val Leu Ala Pro
 820 825 830
 Cys Ala Thr Ser Pro Cys Lys Asn Ser Gly Val Cys Lys Glu Ser Glu

 835 840 845

Asp Tyr Glu Ser Phe Ser Cys Val Cys Pro Thr Gly Trp Gln Gly Gln
 850 855 860
 Thr Cys Glu Val Asp Ile Asn Glu Cys Val Lys Ser Pro Cys Arg His
 865 870 875 880
 Gly Ala Ser Cys Gln Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Arg Cys Leu Cys Gln
 885 890 895
 Ala Gly Tyr Thr Gly Arg Asn Cys Glu Ser Asp Ile Asp Asp Cys Arg
 900 905 910

 Pro Asn Pro Cys His Asn Gly Gly Ser Cys Thr Asp Gly Ile Asn Thr
 915 920 925
 Ala Phe Cys Asp Cys Leu Pro Gly Phe Gln Gly Ala Phe Cys Glu Glu
 930 935 940
 Asp Ile Asn Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys Gln Asn Gly Ala Asn Cys
 945 950 955 960
 Thr Asp Cys Val Asp Ser Tyr Thr Cys Thr Cys Pro Val Gly Phe Asn
 965 970 975
 Gly Ile His Cys Glu Asn Asn Thr Pro Asp Cys Thr Glu Ser Ser Cys

 980 985 990
 Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Ile Asn Ser Phe Thr Cys Leu
 995 1000 1005
 Cys Pro Pro Gly Phe Thr Gly Ser Tyr Cys Gln Tyr Asp Val Asn Glu
 1010 1015 1020
 Cys Asp Ser Arg Pro Cys Leu His Gly Gly Thr Cys Gln Asp Ser Tyr
 1025 1030 1035 1040
 Gly Thr Tyr Lys Cys Thr Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Gly Leu Asn Cys
 1045 1050 1055

 Gln Asn Leu Val Arg Trp Cys Asp Ser Ala Pro Cys Lys Asn Gly Gly
 1060 1065 1070
 Arg Cys Trp Gln Thr Asn Thr Gln Tyr His Cys Glu Cys Arg Ser Gly
 1075 1080 1085
 Trp Thr Gly Val Asn Cys Asp Val Leu Ser Val Ser Cys Glu Val Ala
 1090 1095 1100

Ala Gln Lys Arg Gly Ile Asp Val Thr Leu Leu Cys Gln His Gly Gly
1105 1110 1115 1120
Leu Cys Val Asp Glu Gly Asp Lys His Tyr Cys His Cys Gln Ala Gly
1125 1130 1135
Tyr Thr Gly Ser Tyr Cys Glu Asp Glu Val Asp Glu Cys Ser Pro Asn
1140 1145 1150
Pro Cys Gln Asn Gly Ala Thr Cys Thr Asp Tyr Leu Gly Gly Phe Ser
1155 1160 1165
Cys Lys Cys Val Ala Gly Tyr His Gly Ser Asn Cys Ser Glu Glu Ile
1170 1175 1180
Asn Glu Cys Leu Ser Gln Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Ile Asp
1185 1190 1195 1200
Leu Thr Asn Ser Tyr Lys Cys Ser Cys Pro Arg Gly Thr Gln Gly Val
1205 1210 1215
His Cys Glu Ile Asn Val Asp Asp Cys His Pro Pro Leu Asp Pro Ala
1220 1225 1230
Ser Arg Ser Pro Lys Cys Phe Asn Asn Gly Thr Cys Val Asp Gln Val
1235 1240 1245
Gly Gly Tyr Thr Cys Thr Cys Pro Pro Gly Phe Val Gly Glu Arg Cys
1250 1255 1260
Glu Gly Asp Val Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Asp Pro Arg Gly
1265 1270 1275 1280
Thr Gln Asn Cys Val Gln Arg Val Asn Asp Phe His Cys Glu Cys Arg
1285 1290 1295
Ala Gly His Thr Gly Arg Arg Cys Glu Ser Val Ile Asn Gly Cys Arg
1300 1305 1310
Gly Lys Pro Cys Lys Asn Gly Gly Val Cys Ala Val Ala Ser Asn Thr
1315 1320 1325
Ala Arg Gly Phe Ile Cys Arg Cys Pro Ala Gly Phe Glu Gly Ala Thr
1330 1335 1340
Cys Glu Asn Asp Ala Arg Thr Cys Gly Ser Leu Arg Cys Leu Asn Gly

1345 1350 1355 1360
 Gly Thr Cys Ile Ser Gly Pro Arg Ser Pro Thr Cys Leu Cys Leu Gly
 1365 1370 1375
 Ser Phe Thr Gly Pro Glu Cys Gln Phe Pro Ala Ser Ser Pro Cys Val
 1380 1385 1390
 Gly Ser Asn Pro Cys Tyr Asn Gln Gly Thr Cys Glu Pro Thr Ser Glu
 1395 1400 1405
 Asn Pro Phe Tyr Arg Cys Leu Cys Pro Ala Lys Phe Asn Gly Leu Leu

 1410 1415 1420
 Cys His Ile Leu Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Gly Ala Gly Arg Asp Ile
 1425 1430 1435 1440
 Pro Pro Pro Gln Ile Glu Glu Ala Cys Glu Leu Pro Glu Cys Gln Val
 1445 1450 1455
 Asp Ala Gly Asn Lys Val Cys Asn Leu Gln Cys Asn Asn His Ala Cys
 1460 1465 1470
 Gly Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Phe Asn Asp Pro Trp Lys
 1475 1480 1485

 Asn Cys Thr Gln Ser Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Ser Asp Gly His
 1490 1495 1500
 Cys Asp Ser Gln Cys Asn Ser Ala Gly Cys Leu Phe Asp Gly Phe Asp
 1505 1510 1515 1520
 Cys Gln Leu Thr Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp Gln Tyr Cys
 1525 1530 1535
 Lys Asp His Phe Ser Asp Gly His Cys Asp Gln Gly Cys Asn Ser Ala
 1540 1545 1550
 Glu Cys Glu Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Glu His Val Pro Glu Arg

 1555 1560 1565
 Leu Ala Ala Gly Thr Leu Val Leu Val Val Leu Leu Pro Pro Asp Gln
 1570 1575 1580
 Leu Arg Asn Asn Ser Phe His Phe Leu Arg Glu Leu Ser His Val Leu
 1585 1590 1595 1600
 His Thr Asn Val Val Phe Lys Arg Asp Ala Gln Gly Gln Gln Met Ile

1605 1610 1615
 Phe Pro Tyr Tyr Gly His Glu Glu Glu Leu Arg Lys His Pro Ile Lys
 1620 1625 1630

 Arg Ser Thr Val Gly Trp Ala Thr Ser Ser Leu Leu Pro Gly Thr Ser
 1635 1640 1645
 Gly Gly Arg Gln Arg Arg Glu Leu Asp Pro Met Asp Ile Arg Gly Ser
 1650 1655 1660
 Ile Val Tyr Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys Val Gln Ser Ser Ser
 1665 1670 1675 1680
 Gln Cys Phe Gln Ser Ala Thr Asp Val Ala Ala Phe Leu Gly Ala Leu
 1685 1690 1695
 Ala Ser Leu Gly Ser Leu Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Glu Ala Val Lys

 1700 1705 1710
 Ser Glu Pro Val Glu Pro Pro Leu Pro Ser Gln Leu His Leu Met Tyr
 1715 1720 1725
 Val Ala Ala Ala Ala Phe Val Leu Leu Phe Phe Val Gly Cys Gly Val
 1730 1735 1740
 Leu Leu Ser Arg Lys Arg Arg Arg Gln His Gly Gln Leu Trp Phe Pro
 1745 1750 1755 1760
 Glu Gly Phe Lys Val Ser Glu Ala Ser Lys Lys Lys Arg Arg Glu Pro
 1765 1770 1775

 Leu Gly Glu Asp Ser Val Gly Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ala Ser Asp
 1780 1785 1790
 Gly Ala Leu Met Asp Asp Asn Gln Asn Glu Trp Gly Asp Glu Asp Leu
 1795 1800 1805
 Glu Thr Lys Lys Phe Arg Phe Glu Glu Pro Val Val Leu Pro Asp Leu
 1810 1815 1820
 Ser Asp Gln Thr Asp His Arg Gln Trp Thr Gln Gln His Leu Asp Ala
 1825 1830 1835 1840
 Ala Asp Leu Arg Met Ser Ala Met Ala Pro Thr Pro Pro Gln Gly Glu

 1845 1850 1855

Val Asp Ala Asp Cys Met Asp Val Asn Val Arg Gly Pro Asp Gly Phe
1860 1865 1870

Thr Pro Leu Met Ile Ala Ser Cys Ser Gly Gly Gly Leu Glu Thr Gly
1875 1880 1885

Asn Ser Glu Glu Glu Glu Asp Ala Pro Ala Val Ile Ser Asp Phe Ile
1890 1895 1900

Tyr Gln Gly Ala Ser Leu His Asn Gln Thr Asp Arg Thr Gly Glu Thr
1905 1910 1915 1920

Ala Leu His Leu Ala Ala Arg Tyr Ser Arg Ser Asp Ala Ala Lys Arg
1925 1930 1935

Leu Leu Glu Ala Ser Ala Asp Ala Asn Ile Gln Asp Asn Met Gly Arg
1940 1945 1950

Thr Pro Leu His Ala Ala Val Ser Ala Asp Ala Gln Gly Val Phe Gln
1955 1960 1965

Ile Leu Leu Arg Asn Arg Ala Thr Asp Leu Asp Ala Arg Met His Asp
1970 1975 1980

Gly Thr Thr Pro Leu Ile Leu Ala Ala Arg Leu Ala Val Glu Gly Met
1985 1990 1995 2000

Leu Glu Asp Leu Ile Asn Ser His Ala Asp Val Asn Ala Val Asp Asp
2005 2010 2015

Leu Gly Lys Ser Ala Leu His Trp Ala Ala Ala Val Asn Asn Val Asp
2020 2025 2030

Ala Ala Val Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asn Lys Asp Met Gln Asn
2035 2040 2045

Asn Lys Glu Glu Thr Pro Leu Phe Leu Ala Ala Arg Glu Gly Ser Tyr
2050 2055 2060

Glu Thr Ala Lys Val Leu Leu Asp His Phe Ala Asn Arg Asp Ile Thr
2065 2070 2075 2080

Asp His Met Asp Arg Leu Pro Arg Asp Ile Ala Gln Glu Arg Met His
2085 2090 2095

His Asp Ile Val Arg Leu Leu Asp Glu Tyr Asn Leu Val Arg Ser Pro
2100 2105 2110

Gln Leu His Gly Thr Ala Leu Gly Gly Thr Pro Thr Leu Ser Pro Thr
2115 2120 2125
Leu Cys Ser Pro Asn Gly Tyr Leu Gly Asn Leu Lys Ser Ala Thr Gln
2130 2135 2140
Gly Lys Lys Ala Arg Lys Pro Ser Thr Lys Gly Leu Ala Cys Gly Ser
2145 2150 2155 2160
Lys Glu Ala Lys Asp Leu Lys Ala Arg Arg Lys Lys Ser Gln Asp Gly
2165 2170 2175
Lys Gly Cys Leu Leu Asp Ser Ser Ser Met Leu Ser Pro Val Asp Ser
2180 2185 2190
Leu Glu Ser Pro His Gly Tyr Leu Ser Asp Val Ala Ser Pro Pro Leu
2195 2200 2205
Leu Pro Ser Pro Phe Gln Gln Ser Pro Ser Met Pro Leu Ser His Leu
2210 2215 2220
Pro Gly Met Pro Asp Thr His Leu Gly Ile Ser His Leu Asn Val Ala
2225 2230 2235 2240
Ala Lys Pro Glu Met Ala Ala Leu Ala Gly Gly Ser Arg Leu Ala Phe
2245 2250 2255
Glu Pro Pro Pro Pro Arg Leu Ser His Leu Pro Val Ala Ser Ser Ala
2260 2265 2270
Ser Thr Val Leu Ser Thr Asn Gly Thr Gly Ala Met Asn Phe Thr Val
2275 2280 2285
Gly Ala Pro Ala Ser Leu Asn Gly Gln Cys Glu Trp Leu Pro Arg Leu
2290 2295 2300
Gln Asn Gly Met Val Pro Ser Gln Tyr Asn Pro Leu Arg Pro Gly Val
2305 2310 2315 2320
Thr Pro Gly Thr Leu Ser Thr Gln Ala Ala Gly Leu Gln His Ser Met
2325 2330 2335
Met Gly Pro Leu His Ser Ser Leu Ser Thr Asn Thr Leu Ser Pro Ile
2340 2345 2350
Ile Tyr Gln Gly Leu Pro Asn Thr Arg Leu Ala Thr Gln Pro His Leu

2355 2360 2365
Val Gln Thr Gln Gln Val Gln Pro Gln Asn Leu Gln Leu Gln Pro Gln
2370 2375 2380
Asn Leu Gln Pro Pro Ser Gln Pro His Leu Ser Val Ser Ser Ala Ala
2385 2390 2395 2400
Asn Gly His Leu Gly Arg Ser Phe Leu Ser Gly Glu Pro Ser Gln Ala
2405 2410 2415
Asp Val Gln Pro Leu Gly Pro Ser Ser Leu Pro Val His Thr Ile Leu

2420 2425 2430
Pro Gln Glu Ser Gln Ala Leu Pro Thr Ser Leu Pro Ser Ser Met Val
2435 2440 2445
Pro Pro Met Thr Thr Thr Gln Phe Leu Thr Pro Pro Ser Gln His Ser
2450 2455 2460
Tyr Ser Ser Ser Pro Val Asp Asn Thr Pro Ser His Gln Leu Gln Val
2465 2470 2475 2480
Pro Glu His Pro Phe Leu Thr Pro Ser Pro Glu Ser Pro Asp Gln Trp
2485 2490 2495

Ser Ser Ser Ser Pro His Ser Asn Ile Ser Asp Trp Ser Glu Gly Ile
2500 2505 2510
Ser Ser Pro Pro Thr Thr Met Pro Ser Gln Ile Thr His Ile Pro Glu
2515 2520 2525
Ala Phe Lys

2530

<210> 3

<211> 1429

<212> PRT

<213> *Caenorhabditis elegans*

<400> 3

Met Arg Ile Pro Thr Ile Cys Phe Leu Phe Leu Leu Ile Ser Leu Ser

1 5 10 15

Lys Ser Leu His Ile Gly Ser Cys Leu Gly Leu Ile Cys Gly Arg Asn

20 25 30

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

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

 165 170 175
 Ile Cys Val Cys Pro Gln Gly Phe Leu Pro Pro Asp Cys Leu Lys Pro
 180 185 190
 Gly Asn Thr Ser Thr Val Glu Phe Lys Gln Pro Val Cys Phe Leu Glu
 195 200 205
 Ile Ser Ala Asp His Pro Asp Gly Arg Ser Met Tyr Cys Gln Asn Gly
 210 215 220
 Gly Phe Cys Asp Lys Ala Ser Ser Lys Cys Gln Cys Pro Pro Gly Tyr
 225 230 235 240

 His Gly Ser Thr Cys Glu Leu Leu Glu Lys Glu Asp Ser Cys Ala Ser
 245 250 255
 Asn Pro Cys Ser His Gly Val Cys Ile Ser Phe Ser Gly Gly Phe Gln
 260 265 270
 Cys Ile Cys Asp Asp Gly Tyr Ser Gly Ser Tyr Cys Gln Glu Gly Lys
 275 280 285

Asp Asn Cys Val Asn Asn Lys Cys Glu Ala Gly Ser Lys Cys Ile Asn
 290 295 300
 Gly Val Asn Ser Tyr Phe Cys Asp Cys Pro Pro Glu Arg Thr Gly Pro
 305 310 315 320
 Tyr Cys Glu Lys Met Asp Cys Ser Ala Ile Pro Asp Ile Cys Asn His
 325 330 335
 Gly Thr Cys Ile Asp Ser Pro Leu Ser Glu Lys Ala Phe Glu Cys Gln
 340 345 350
 Cys Glu Pro Gly Tyr Glu Gly Ile Leu Cys Glu Gln Asp Lys Asn Glu
 355 360 365
 Cys Leu Ser Glu Asn Met Cys Leu Asn Asn Gly Thr Cys Val Asn Leu
 370 375 380
 Pro Gly Ser Phe Arg Cys Asp Cys Ala Arg Gly Phe Gly Gly Lys Trp
 385 390 395 400
 Cys Asp Glu Pro Leu Asn Met Cys Gln Asp Phe His Cys Glu Asn Asp
 405 410 415
 Gly Thr Cys Met His Thr Ser Asp His Ser Pro Val Cys Gln Cys Lys
 420 425 430
 Asn Gly Phe Ile Gly Lys Arg Cys Glu Lys Glu Cys Pro Ile Gly Phe
 435 440 445
 Gly Gly Val Arg Cys Asp Leu Arg Leu Glu Ile Gly Ile Cys Ser Arg
 450 455 460
 Gln Gly Gly Lys Cys Phe Asn Gly Gly Lys Cys Leu Ser Gly Phe Cys
 465 470 475 480
 Val Cys Pro Pro Asp Phe Thr Gly Asn Gln Cys Glu Val Asn Arg Lys
 485 490 495
 Asn Gly Lys Ser Ser Leu Ser Glu Asn Leu Cys Leu Ser Asp Pro Cys
 500 505 510
 Met Asn Asn Ala Thr Cys Ile Asp Val Asp Ala His Ile Gly Tyr Ala
 515 520 525
 Cys Ile Cys Lys Gln Gly Phe Glu Gly Asp Ile Cys Glu Arg His Lys

530 535 540
 Asp Leu Cys Leu Glu Asn Pro Cys Ser Asn Gly Gly Val Cys His Gln
 545 550 555 560
 His Arg Glu Ser Phe Ser Cys Asp Cys Pro Pro Gly Phe Tyr Gly Asn
 565 570 575
 Gly Cys Glu Gln Glu Lys Met Phe Arg Cys Leu Lys Ser Thr Cys Gln
 580 585 590
 Asn Gly Gly Val Cys Ile Asn Glu Glu Glu Lys Gly Arg Lys Cys Glu

 595 600 605
 Cys Ser Tyr Gly Phe Ser Gly Ala Arg Cys Glu Glu Lys Ile Asn Leu
 610 615 620
 Thr Gly Phe Thr Glu Lys Asp Ser Leu Leu Arg Ser Val Cys Glu Lys
 625 630 635 640
 Arg Lys Cys Ser Glu Arg Ala Asn Asp Gly Asn Cys Asp Ala Asp Cys
 645 650 655
 Asn Tyr Ala Ala Cys Lys Phe Asp Gly Gly Asp Cys Ser Gly Lys Arg
 660 665 670

 Glu Pro Phe Ser Lys Cys Arg Tyr Gly Asn Met Cys Ala Asp Phe Phe
 675 680 685
 Ala Asn Gly Val Cys Asn Gln Ala Cys Asn Asn Glu Glu Cys Leu Tyr
 690 695 700
 Asp Gly Met Asp Cys Leu Pro Ala Val Val Arg Cys Pro Val Lys Ile
 705 710 715 720
 Arg Glu His Cys Ala Ser Arg Phe Ala Asn Gly Ile Cys Asp Pro Glu
 725 730 735
 Cys Asn Thr Asn Gly Cys Gly Phe Asp Gly Gly Asp Cys Asp Asn Glu

 740 745 750
 Thr Asn Ala Thr Ile Ile Thr Asn Ile Arg Ile Thr Val Gln Met Asp
 755 760 765
 Pro Lys Glu Phe Gln Val Thr Gly Gly Gln Ser Leu Met Glu Ile Ser
 770 775 780
 Ser Ala Leu Arg Val Thr Val Arg Ile Gln Arg Asp Glu Glu Gly Pro

785 790 795 800
 Leu Val Phe Gln Trp Asn Gly Glu Ser Glu Met Asp Arg Val Lys Met
 805 810 815

 Asn Glu Arg Gln Leu Thr Glu Gln His Val Leu Ser Thr Ser Ile Ser
 820 825 830
 Arg Lys Ile Lys Arg Ser Ala Thr Asn Ile Gly Val Val Val Tyr Leu
 835 840 845
 Glu Val Gln Glu Asn Cys Asp Thr Gly Lys Cys Leu Tyr Lys Asp Ala
 850 855 860
 Gln Ser Val Val Asp Ser Ile Ser Ala Arg Leu Ala Lys Lys Gly Ile
 865 870 875 880
 Asp Ser Phe Gly Ile Pro Ile Ser Glu Ala Leu Val Ala Glu Pro Arg

 885 890 895
 Lys Ser Gly Asn Asn Thr Gly Phe Leu Ser Trp Asn Ala Leu Leu Leu
 900 905 910
 Ile Gly Ala Gly Cys Leu Ile Val Met Val Val Leu Met Leu Gly Ala
 915 920 925
 Leu Pro Gly Asn Arg Thr Arg Lys Arg Arg Met Ile Asn Ala Ser Val
 930 935 940
 Trp Met Pro Pro Met Glu Asn Glu Glu Lys Asn Arg Lys Asn His Gln
 945 950 955 960

 Ser Ile Thr Ser Ser Gln His Ser Leu Leu Glu Ala Ser Tyr Asp Gly
 965 970 975
 Tyr Ile Lys Arg Gln Arg Asn Glu Leu Gln His Tyr Ser Leu Tyr Pro
 980 985 990
 Asn Pro Gln Gly Tyr Gly Asn Gly Asn Asp Phe Leu Gly Asp Phe Asn
 995 1000 1005
 His Thr Asn Leu Gln Ile Pro Thr Glu Pro Glu Pro Glu Ser Pro Ile
 1010 1015 1020
 Lys Leu His Thr Glu Ala Ala Gly Ser Tyr Ala Ile Thr Glu Pro Ile

 1025 1030 1035 1040

Thr Arg Glu Ser Val Asn Ile Ile Asp Pro Arg His Asn Arg Thr Val
1045 1050 1055

Leu His Trp Ile Ala Ser Asn Ser Ser Ala Glu Lys Ser Glu Asp Leu
1060 1065 1070

Ile Val His Glu Ala Lys Glu Cys Ile Ala Ala Gly Ala Asp Val Asn
1075 1080 1085

Ala Met Asp Cys Asp Glu Asn Thr Pro Leu Met Leu Ala Val Leu Ala
1090 1095 1100

Arg Arg Arg Arg Leu Val Ala Tyr Leu Met Lys Ala Gly Ala Asp Pro
1105 1110 1115 1120

Thr Ile Tyr Asn Lys Ser Glu Arg Ser Ala Leu His Gln Ala Ala Ala
1125 1130 1135

Asn Arg Asp Phe Gly Met Met Val Tyr Met Leu Asn Ser Thr Lys Leu
1140 1145 1150

Lys Gly Asp Ile Glu Glu Leu Asp Arg Asn Gly Met Thr Ala Leu Met
1155 1160 1165

Ile Val Ala His Asn Glu Gly Arg Asp Gln Val Ala Ser Ala Lys Leu
1170 1175 1180

Leu Val Glu Lys Gly Ala Lys Val Asp Tyr Asp Gly Ala Ala Arg Lys
1185 1190 1195 1200

Asp Ser Glu Lys Tyr Lys Gly Arg Thr Ala Leu His Tyr Ala Ala Gln
1205 1210 1215

Val Ser Asn Met Pro Ile Val Lys Tyr Leu Val Gly Glu Lys Gly Ser
1220 1225 1230

Asn Lys Asp Lys Gln Asp Glu Asp Gly Lys Thr Pro Ile Met Leu Ala
1235 1240 1245

Ala Gln Glu Gly Arg Ile Glu Val Val Met Tyr Leu Ile Gln Gln Gly
1250 1255 1260

Ala Ser Val Glu Ala Val Asp Ala Thr Asp His Thr Ala Arg Gln Leu
1265 1270 1275 1280

Ala Gln Ala Asn Asn His His Asn Ile Val Asp Ile Phe Asp Arg Cys
1285 1290 1295

Arg Pro Glu Arg Glu Tyr Ser Met Asp Leu His Ile Gln His Thr His
1300 1305 1310

Gln Pro Gln Pro Ser Arg Lys Val Thr Arg Ala Pro Lys Lys Gln Thr
1315 1320 1325

Ser Arg Ser Lys Lys Glu Ser Ala Ser Asn Ser Arg Asp Ser Thr His
1330 1335 1340

Leu Thr Pro Pro Pro Ser Asp Gly Ser Thr Ser Thr Pro Ser Pro Gln
1345 1350 1355 1360

His Phe Met Asn Thr Thr His Thr Thr Pro Thr Ser Leu Asn Tyr Leu
1365 1370 1375

Ser Pro Glu Tyr Gln Thr Glu Ala Gly Ser Ser Glu Ala Phe Gln Pro
1380 1385 1390

Gln Cys Gly Ala Phe Gly Asn Gly Glu Met Trp Tyr Thr Arg Ala Ser
1395 1400 1405

Thr Ser Tyr Thr Gln Met Gln Asn Glu Pro Met Thr Arg Tyr Ser Glu
1410 1415 1420

Pro Ala His Tyr Phe
1425

<210> 4
<211> 2703
<212> PRT
<213> Drosophila melanogaster
<400> 4

Met Gln Ser Gln Arg Ser Arg Arg Arg Ser Arg Ala Pro Asn Thr Trp
1 5 10 15

Ile Cys Phe Trp Ile Asn Lys Met His Ala Val Ala Ser Leu Pro Ala
20 25 30

Ser Leu Pro Leu Leu Leu Leu Thr Leu Ala Phe Ala Asn Leu Pro Asn
35 40 45

Thr Val Arg Gly Thr Asp Thr Ala Leu Val Ala Ala Ser Cys Thr Ser
50 55 60

Val Gly Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Val Thr Gln Leu Asn Gly Lys

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|
| 65 | 70 | | | | | | | 75 | | | | | | | 80 | | | |
| Thr | Tyr | Cys | Ala | Cys | Asp | Ser | His | Tyr | Val | Gly | Asp | Tyr | Cys | Glu | His | | | |
| | | | | 85 | | | | | | | 90 | | | 95 | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Arg | Asn | Pro | Cys | Asn | Ser | Met | Arg | Cys | Gln | Asn | Gly | Gly | Thr | Cys | Gln | | | |
| | | | | 100 | | | | | | | 105 | | | 110 | | | | |
| Val | Thr | Phe | Arg | Asn | Gly | Arg | Pro | Gly | Ile | Ser | Cys | Lys | Cys | Pro | Leu | | | |
| | | | | 115 | | | | | | | 120 | | | 125 | | | | |
| Gly | Phe | Asp | Glu | Ser | Leu | Cys | Glu | Ile | Ala | Val | Pro | Asn | Ala | Cys | Asp | | | |
| | | | | 130 | | | | | | | 135 | | | 140 | | | | |
| His | Val | Thr | Cys | Leu | Asn | Gly | Gly | Thr | Cys | Gln | Leu | Lys | Thr | Leu | Glu | | | |
| 145 | | | | 150 | | | | | | | 155 | | | 160 | | | | |
| Glu | Tyr | Thr | Cys | Ala | Cys | Ala | Asn | Gly | Tyr | Thr | Gly | Glu | Arg | Cys | Glu | | | |
| | | | | 165 | | | | | | | 170 | | | 175 | | | | |
| Thr | Lys | Asn | Leu | Cys | Ala | Ser | Ser | Pro | Cys | Arg | Asn | Gly | Ala | Thr | Cys | | | |
| | | | | 180 | | | | | | | 185 | | | 190 | | | | |
| Thr | Ala | Leu | Ala | Gly | Ser | Ser | Ser | Phe | Thr | Cys | Ser | Cys | Pro | Pro | Gly | | | |
| | | | | 195 | | | | | | | 200 | | | 205 | | | | |
| Phe | Thr | Gly | Asp | Thr | Cys | Ser | Tyr | Asp | Ile | Glu | Glu | Cys | Gln | Ser | Asn | | | |
| 210 | | | | 215 | | | | | | | 220 | | | | | | | |
| Pro | Cys | Lys | Tyr | Gly | Gly | Thr | Cys | Val | Asn | Thr | His | Gly | Ser | Tyr | Gln | | | |
| 225 | | | | 230 | | | | | | | 235 | | | 240 | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cys | Met | Cys | Pro | Thr | Gly | Tyr | Thr | Gly | Lys | Asp | Cys | Asp | Thr | Lys | Tyr | | | |
| | | | | 245 | | | | | | | 250 | | | 255 | | | | |
| Lys | Pro | Cys | Ser | Pro | Ser | Pro | Cys | Gln | Asn | Gly | Gly | Ile | Cys | Arg | Ser | | | |
| | | | | 260 | | | | | | | 265 | | | 270 | | | | |
| Asn | Gly | Leu | Ser | Tyr | Glu | Cys | Lys | Cys | Pro | Lys | Gly | Phe | Glu | Gly | Lys | | | |
| | | | | 275 | | | | | | | 280 | | | 285 | | | | |
| Asn | Cys | Glu | Gln | Asn | Tyr | Asp | Asp | Cys | Leu | Gly | His | Leu | Cys | Gln | Asn | | | |
| 290 | | | | 295 | | | | | | | 300 | | | | | | | |
| Gly | Gly | Thr | Cys | Ile | Asp | Gly | Ile | Ser | Asp | Tyr | Thr | Cys | Arg | Cys | Pro | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 305 | | | | 310 | | | | | | | 315 | | | 320 | | | | |

Pro Asn Phe Thr Gly Arg Phe Cys Gln Asp Asp Val Asp Glu Cys Ala
325 330 335

Gln Arg Asp His Pro Val Cys Gln Asn Gly Ala Thr Cys Thr Asn Thr
340 345 350

His Gly Ser Tyr Ser Cys Ile Cys Val Asn Gly Trp Ala Gly Leu Asp
355 360 365

Cys Ser Asn Asn Thr Asp Asp Cys Lys Gln Ala Ala Cys Phe Tyr Gly
370 375 380

Ala Thr Cys Ile Asp Gly Val Gly Ser Phe Tyr Cys Gln Cys Thr Lys
385 390 395 400

Gly Lys Thr Gly Leu Leu Cys His Leu Asp Asp Ala Cys Thr Ser Asn
405 410 415

Pro Cys His Ala Asp Ala Ile Cys Asp Thr Ser Pro Ile Asn Gly Ser
420 425 430

Tyr Ala Cys Ser Cys Ala Thr Gly Tyr Lys Gly Val Asp Cys Ser Glu
435 440 445

Asp Ile Asp Glu Cys Asp Gln Gly Ser Pro Cys Glu His Asn Gly Ile
450 455 460

Cys Val Asn Thr Pro Gly Ser Tyr Arg Cys Asn Cys Ser Gln Gly Phe
465 470 475 480

Thr Gly Pro Arg Cys Glu Thr Asn Ile Asn Glu Cys Glu Ser His Pro
485 490 495

Cys Gln Asn Glu Gly Ser Cys Leu Asp Asp Pro Gly Thr Phe Arg Cys
500 505 510

Val Cys Met Pro Gly Phe Thr Gly Thr Gln Cys Glu Ile Asp Ile Asp
515 520 525

Glu Cys Gln Ser Asn Pro Cys Leu Asn Asp Gly Thr Cys His Asp Lys
530 535 540

Ile Asn Gly Phe Lys Cys Ser Cys Ala Leu Gly Phe Thr Gly Ala Arg
545 550 555 560

Cys Gln Ile Asn Ile Asp Asp Cys Gln Ser Gln Pro Cys Arg Asn Arg
565 570 575

Gly Ile Cys His Asp Ser Ile Ala Gly Tyr Ser Cys Glu Cys Pro Pro
580 585 590

Gly Tyr Thr Gly Thr Ser Cys Glu Ile Asn Ile Asn Asp Cys Asp Ser
595 600 605

Asn Pro Cys His Arg Gly Lys Cys Ile Asp Asp Val Asn Ser Phe Lys
610 615 620

Cys Leu Cys Asp Pro Gly Tyr Thr Gly Tyr Ile Cys Gln Lys Gln Ile
625 630 635 640

Asn Glu Cys Glu Ser Asn Pro Cys Gln Phe Asp Gly His Cys Gln Asp
645 650 655

Arg Val Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Cys Gln Ala Gly Thr Ser Gly Lys
660 665 670

Asn Cys Glu Val Asn Val Asn Glu Cys His Ser Asn Pro Cys Asn Asn
675 680 685

Gly Ala Thr Cys Ile Asp Gly Ile Asn Ser Tyr Lys Cys Gln Cys Val
690 695 700

Pro Gly Phe Thr Gly Gln His Cys Glu Lys Asn Val Asp Glu Cys Ile
705 710 715 720

Ser Ser Pro Cys Ala Asn Asn Gly Val Cys Ile Asp Gln Val Asn Gly
725 730 735

Tyr Lys Cys Glu Cys Pro Arg Gly Phe Tyr Asp Ala His Cys Leu Ser
740 745 750

Asp Val Asp Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys Val Asn Glu Gly Arg Cys
755 760 765

Glu Asp Gly Ile Asn Glu Phe Ile Cys His Cys Pro Pro Gly Tyr Thr
770 775 780

Gly Lys Arg Cys Glu Leu Asp Ile Asp Glu Cys Ser Ser Asn Pro Cys
785 790 795 800

Gln His Gly Gly Thr Cys Tyr Asp Lys Leu Asn Ala Phe Ser Cys Gln
805 810 815

Cys Met Pro Gly Tyr Thr Gly Gln Lys Cys Glu Thr Asn Ile Asp Asp

820 825 830
 Cys Val Thr Asn Pro Cys Gly Asn Gly Gly Thr Cys Ile Asp Lys Val
 835 840 845
 Asn Gly Tyr Lys Cys Val Cys Lys Val Pro Phe Thr Gly Arg Asp Cys
 850 855 860
 Glu Ser Lys Met Asp Pro Cys Ala Ser Asn Arg Cys Lys Asn Glu Ala
 865 870 875 880
 Lys Cys Thr Pro Ser Ser Asn Phe Leu Asp Phe Ser Cys Thr Cys Lys

 885 890 895
 Leu Gly Tyr Thr Gly Arg Tyr Cys Asp Glu Asp Ile Asp Glu Cys Ser
 900 905 910
 Leu Ser Ser Pro Cys Arg Asn Gly Ala Ser Cys Leu Asn Val Pro Gly
 915 920 925
 Ser Tyr Arg Cys Leu Cys Thr Lys Gly Tyr Glu Gly Arg Asp Cys Ala
 930 935 940
 Ile Asn Thr Asp Asp Cys Ala Ser Phe Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr
 945 950 955 960

 Cys Leu Asp Gly Ile Gly Asp Tyr Ser Cys Leu Cys Val Asp Gly Phe
 965 970 975
 Asp Gly Lys His Cys Glu Thr Asp Ile Asn Glu Cys Leu Ser Gln Pro
 980 985 990
 Cys Gln Asn Gly Ala Thr Cys Ser Gln Tyr Val Asn Ser Tyr Thr Cys
 995 1000 1005
 Thr Cys Pro Leu Gly Phe Ser Gly Ile Asn Cys Gln Thr Asn Asp Glu
 1010 1015 1020
 Asp Cys Thr Glu Ser Ser Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Ile Asp Gly

 1025 1030 1035 1040
 Ile Asn Gly Tyr Asn Cys Ser Cys Leu Ala Gly Tyr Ser Gly Ala Asn
 1045 1050 1055
 Cys Gln Tyr Lys Leu Asn Lys Cys Asp Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly
 1060 1065 1070
 Ala Thr Cys His Glu Gln Asn Asn Glu Tyr Thr Cys His Cys Pro Ser

| | | | |
|---|------|------|------|
| 1075 | 1080 | 1085 | |
| Gly Phe Thr Gly Lys Gln Cys Ser Glu Tyr Val Asp Trp Cys Gly Gln | | | |
| 1090 | 1095 | 1100 | |
| Ser Pro Cys Glu Asn Gly Ala Thr Cys Ser Gln Met Lys His Gln Phe | | | |
| 1105 | 1110 | 1115 | 1120 |
| Ser Cys Lys Cys Ser Ala Gly Trp Thr Gly Lys Leu Cys Asp Val Gln | | | |
| 1125 | 1130 | 1135 | |
| Thr Ile Ser Cys Gln Asp Ala Ala Asp Arg Lys Gly Leu Ser Leu Arg | | | |
| 1140 | 1145 | 1150 | |
| Gln Leu Cys Asn Asn Gly Thr Cys Lys Asp Tyr Gly Asn Ser His Val | | | |
| 1155 | 1160 | 1165 | |
| Cys Tyr Cys Ser Gln Gly Tyr Ala Gly Ser Tyr Cys Gln Lys Glu Ile | | | |
| 1170 | 1175 | 1180 | |
| Asp Glu Cys Gln Ser Gln Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Arg Asp | | | |
| 1185 | 1190 | 1195 | 1200 |
| Leu Ile Gly Ala Tyr Glu Cys Gln Cys Arg Gln Gly Phe Gln Gly Gln | | | |
| 1205 | 1210 | 1215 | |
| Asn Cys Glu Leu Asn Ile Asp Asp Cys Ala Pro Asn Pro Cys Gln Asn | | | |
| 1220 | 1225 | 1230 | |
| Gly Gly Thr Cys His Asp Arg Val Met Asn Phe Ser Cys Ser Cys Pro | | | |
| 1235 | 1240 | 1245 | |
| Pro Gly Thr Met Gly Ile Ile Cys Glu Ile Asn Lys Asp Asp Cys Lys | | | |
| 1250 | 1255 | 1260 | |
| Pro Gly Ala Cys His Asn Asn Gly Ser Cys Ile Asp Arg Val Gly Gly | | | |
| 1265 | 1270 | 1275 | 1280 |
| Phe Glu Cys Val Cys Gln Pro Gly Phe Val Gly Ala Arg Cys Glu Gly | | | |
| 1285 | 1290 | 1295 | |
| Asp Ile Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Ser Asn Ala Gly Thr Leu | | | |
| 1300 | 1305 | 1310 | |
| Asp Cys Val Gln Leu Val Asn Asn Tyr His Cys Asn Cys Arg Pro Gly | | | |
| 1315 | 1320 | 1325 | |

His Met Gly Arg His Cys Glu His Lys Val Asp Phe Cys Ala Gln Ser
1330 1335 1340

Pro Cys Gln Asn Gly Gly Asn Cys Asn Ile Arg Gln Ser Gly His His
1345 1350 1355 1360

Cys Ile Cys Asn Asn Gly Phe Tyr Gly Lys Asn Cys Glu Leu Ser Gly
1365 1370 1375

Gln Asp Cys Asp Ser Asn Pro Cys Arg Val Gly Asn Cys Val Val Ala
1380 1385 1390

Asp Glu Gly Phe Gly Tyr Arg Cys Glu Cys Pro Arg Gly Thr Leu Gly
1395 1400 1405

Glu His Cys Glu Ile Asp Thr Leu Asp Glu Cys Ser Pro Asn Pro Cys
1410 1415 1420

Ala Gln Gly Ala Ala Cys Glu Asp Leu Leu Gly Asp Tyr Glu Cys Leu
1425 1430 1435 1440

Cys Pro Ser Lys Trp Lys Gly Lys Arg Cys Asp Ile Tyr Asp Ala Asn
1445 1450 1455

Tyr Pro Gly Trp Asn Gly Gly Ser Gly Ser Gly Asn Asp Arg Tyr Ala
1460 1465 1470

Ala Asp Leu Glu Gln Gln Arg Ala Met Cys Asp Lys Arg Gly Cys Thr
1475 1480 1485

Glu Lys Gln Gly Asn Gly Ile Cys Asp Ser Asp Cys Asn Thr Tyr Ala
1490 1495 1500

Cys Asn Phe Asp Gly Asn Asp Cys Ser Leu Gly Ile Asn Pro Trp Ala
1505 1510 1515 1520

Asn Cys Thr Ala Asn Glu Cys Trp Asn Lys Phe Lys Asn Gly Lys Cys
1525 1530 1535

Asn Glu Glu Cys Asn Asn Ala Ala Cys His Tyr Asp Gly His Asp Cys
1540 1545 1550

Glu Arg Lys Leu Lys Ser Cys Asp Ser Leu Phe Asp Ala Tyr Cys Gln
1555 1560 1565

Lys His Tyr Gly Asp Gly Phe Cys Asp Tyr Gly Cys Asn Asn Ala Glu
1570 1575 1580

Cys Ser Trp Asp Gly Leu Asp Cys Glu Asn Lys Thr Gln Ser Pro Val
 1585 1590 1595 1600
 Leu Ala Glu Gly Ala Met Ser Val Val Met Leu Met Asn Val Glu Ala
 1605 1610 1615
 Phe Arg Glu Ile Gln Ala Gln Phe Leu Arg Asn Met Ser His Met Leu
 1620 1625 1630
 Arg Thr Thr Val Arg Leu Lys Lys Asp Ala Leu Gly His Asp Ile Ile
 1635 1640 1645
 Ile Asn Trp Lys Asp Asn Val Arg Val Pro Glu Ile Glu Asp Thr Asp
 1650 1655 1660
 Phe Ala Arg Lys Asn Lys Ile Leu Tyr Thr Gln Gln Val His Gln Thr
 1665 1670 1675 1680
 Gly Ile Gln Ile Tyr Leu Glu Ile Asp Asn Arg Lys Cys Thr Glu Cys
 1685 1690 1695
 Phe Thr His Ala Val Glu Ala Ala Glu Phe Leu Ala Ala Thr Ala Ala
 1700 1705 1710
 Lys His Gln Leu Arg Asn Asp Phe Gln Ile His Ser Val Arg Gly Ile
 1715 1720 1725
 Lys Asn Pro Gly Asp Glu Asp Asn Gly Glu Pro Pro Ala Asn Val Lys
 1730 1735 1740
 Tyr Val Ile Thr Gly Ile Ile Leu Val Ile Ile Ala Leu Ala Phe Phe
 1745 1750 1755 1760
 Gly Met Val Leu Ser Thr Gln Arg Lys Arg Ala His Gly Val Thr Trp
 1765 1770 1775
 Phe Pro Glu Gly Phe Arg Ala Pro Ala Ala Val Met Ser Arg Arg Arg
 1780 1785 1790
 Arg Asp Pro His Gly Gln Glu Met Arg Asn Leu Asn Lys Gln Val Ala
 1795 1800 1805
 Met Gln Ser Gln Gly Val Gly Gln Pro Gly Ala His Trp Ser Asp Asp
 1810 1815 1820
 Glu Ser Asp Met Pro Leu Pro Lys Arg Gln Arg Ser Asp Pro Val Ser

1825 1830 1835 1840
 Gly Val Gly Leu Gly Asn Asn Gly Gly Tyr Ala Ser Asp His Thr Met
 1845 1850 1855
 Val Ser Glu Tyr Glu Glu Ala Asp Gln Arg Val Trp Ser Gln Ala His
 1860 1865 1870
 Leu Asp Val Val Asp Val Arg Ala Ile Met Thr Pro Pro Ala His Gln
 1875 1880 1885
 Asp Gly Gly Lys His Asp Val Asp Ala Arg Gly Pro Cys Gly Leu Thr

 1890 1895 1900
 Pro Leu Met Ile Ala Ala Val Arg Gly Gly Gly Leu Asp Thr Gly Glu
 1905 1910 1915 1920
 Asp Ile Glu Asn Asn Glu Asp Ser Thr Ala Gln Val Ile Ser Asp Leu
 1925 1930 1935
 Leu Ala Gln Gly Ala Glu Leu Asn Ala Thr Met Asp Lys Thr Gly Glu
 1940 1945 1950
 Thr Ser Leu His Leu Ala Ala Arg Phe Ala Arg Ala Asp Ala Ala Lys
 1955 1960 1965

 Arg Leu Leu Asp Ala Gly Ala Asp Ala Asn Cys Gln Asp Asn Thr Gly
 1970 1975 1980
 Arg Thr Pro Leu His Ala Ala Val Ala Ala Asp Ala Met Gly Val Phe
 1985 1990 1995 2000
 Gln Ile Leu Leu Arg Asn Arg Ala Thr Asn Leu Asn Ala Arg Met His
 2005 2010 2015
 Asp Gly Thr Thr Pro Leu Ile Leu Ala Ala Arg Leu Ala Ile Glu Gly
 2020 2025 2030
 Met Val Glu Asp Leu Ile Thr Ala Asp Ala Asp Ile Asn Ala Ala Asp

 2035 2040 2045
 Asn Ser Gly Lys Thr Ala Leu His Trp Ala Ala Ala Val Asn Asn Thr
 2050 2055 2060
 Glu Ala Val Asn Ile Leu Leu Met His His Ala Asn Arg Asp Ala Gln
 2065 2070 2075 2080
 Asp Asp Lys Asp Glu Thr Pro Leu Phe Leu Ala Ala Arg Glu Gly Ser

| | | | |
|---|------|------|------|
| 2085 | 2090 | 2095 | |
| Tyr Glu Ala Cys Lys Ala Leu Leu Asp Asn Phe Ala Asn Arg Glu Ile | | | |
| 2100 | 2105 | 2110 | |
| Thr Asp His Met Asp Arg Leu Pro Arg Asp Val Ala Ser Glu Arg Leu | | | |
| 2115 | 2120 | 2125 | |
| His His Asp Ile Val Arg Leu Leu Asp Glu His Val Pro Arg Ser Pro | | | |
| 2130 | 2135 | 2140 | |
| Gln Met Leu Ser Met Thr Pro Gln Ala Met Ile Gly Ser Pro Pro Pro | | | |
| 2145 | 2150 | 2155 | 2160 |
| Gly Gln Gln Gln Pro Gln Leu Ile Thr Gln Pro Thr Val Ile Ser Ala | | | |
| 2165 | 2170 | 2175 | |
| Gly Asn Gly Gly Asn Asn Gly Asn Gly Asn Ala Ser Gly Lys Gln Ser | | | |
| 2180 | 2185 | 2190 | |
| Asn Gln Thr Ala Lys Gln Lys Ala Ala Lys Lys Ala Lys Leu Ile Glu | | | |
| 2195 | 2200 | 2205 | |
| Gly Ser Pro Asp Asn Gly Leu Asp Ala Thr Gly Ser Leu Arg Arg Lys | | | |
| 2210 | 2215 | 2220 | |
| Ala Ser Ser Lys Lys Thr Ser Ala Ala Ser Lys Lys Ala Ala Asn Leu | | | |
| 2225 | 2230 | 2235 | 2240 |
| Asn Gly Leu Asn Pro Gly Gln Leu Thr Gly Gly Val Ser Gly Val Pro | | | |
| 2245 | 2250 | 2255 | |
| Gly Val Pro Pro Thr Asn Ser Ala Ala Gln Ala Ala Ala Ala Ala Ala | | | |
| 2260 | 2265 | 2270 | |
| Ala Ala Val Ala Ala Met Ser His Glu Leu Glu Gly Ser Pro Val Gly | | | |
| 2275 | 2280 | 2285 | |
| Val Gly Met Gly Gly Asn Leu Pro Ser Pro Tyr Asp Thr Ser Ser Met | | | |
| 2290 | 2295 | 2300 | |
| Tyr Ser Asn Ala Met Ala Ala Pro Leu Ala Asn Gly Asn Pro Asn Thr | | | |
| 2305 | 2310 | 2315 | 2320 |
| Gly Ala Lys Gln Pro Pro Ser Tyr Glu Asp Cys Ile Lys Asn Ala Gln | | | |
| 2325 | 2330 | 2335 | |

Ser Met Gln Ser Leu Gln Gly Asn Gly Leu Asp Met Ile Lys Leu Asp
2340 2345 2350

Asn Tyr Ala Tyr Ser Met Gly Ser Pro Phe Gln Gln Glu Leu Leu Asn
2355 2360 2365

Gly Gln Gly Leu Gly Met Asn Gly Asn Gly Gln Arg Asn Gly Val Gly
2370 2375 2380

Pro Gly Val Leu Pro Gly Gly Leu Cys Gly Met Gly Gly Leu Ser Gly
2385 2390 2395 2400

Ala Gly Asn Gly Asn Ser His Glu Gln Gly Leu Ser Pro Pro Tyr Ser
2405 2410 2415

Asn Gln Ser Pro Pro His Ser Val Gln Ser Ser Leu Ala Leu Ser Pro
2420 2425 2430

His Ala Tyr Leu Gly Ser Pro Ser Pro Ala Lys Ser Arg Pro Ser Leu
2435 2440 2445

Pro Thr Ser Pro Thr His Ile Gln Ala Met Arg His Ala Thr Gln Gln
2450 2455 2460

Lys Gln Phe Gly Gly Ser Asn Leu Asn Ser Leu Leu Gly Gly Ala Asn
2465 2470 2475 2480

Gly Gly Gly Val Val Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Val Gly
2485 2490 2495

Gln Gly Pro Gln Asn Ser Pro Val Ser Leu Gly Ile Ile Ser Pro Thr
2500 2505 2510

Gly Ser Asp Met Gly Ile Met Leu Ala Pro Pro Gln Ser Ser Lys Asn
2515 2520 2525

Ser Ala Ile Met Gln Thr Ile Ser Pro Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
2530 2535 2540

Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
2545 2550 2555 2560

Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Leu Gly Gly Leu Glu Phe Gly Ser
2565 2570 2575

Ala Gly Leu Asp Leu Asn Gly Phe Cys Gly Ser Pro Asp Ser Phe His
2580 2585 2590

Ser Gly Gln Met Asn Pro Pro Ser Ile Gln Ser Ser Met Ser Gly Ser
2595 2600 2605

Ser Pro Ser Thr Asn Met Leu Ser Pro Ser Ser Gln His Asn Gln Gln
2610 2615 2620

Ala Phe Tyr Gln Tyr Leu Thr Pro Ser Ser Gln His Ser Gly Gly His
2625 2630 2635 2640

Thr Pro Gln His Leu Val Gln Thr Leu Asp Ser Tyr Pro Thr Pro Ser
2645 2650 2655

Pro Glu Ser Pro Gly His Trp Ser Ser Ser Ser Pro Arg Ser Asn Ser
2660 2665 2670

Asp Trp Ser Glu Gly Val Gln Ser Pro Ala Ala Asn Asn Leu Tyr Ile
2675 2680 2685

Ser Gly Gly His Gln Ala Asn Lys Gly Ser Glu Ala Ile Tyr Ile
2690 2695 2700

<210> 5
<211> 2900
<212> PRT
<213> Bos taurus
<400> 5

Met Thr Pro Val Cys Thr Pro Thr Arg Pro Gly Pro Cys Ala His Pro
1 5 10 15

Ala Leu Pro Arg Ser Thr Pro His Ser Ile Thr Asp Ser Ser Arg Ala
20 25 30

Glu Pro Ile Glu Ser Phe Leu Val Leu Ser Pro Ala Leu Glu Leu Arg
35 40 45

Leu Leu Leu Ala Val Val Gly Gln Asp Thr Pro Leu Gly Asp Val Trp
50 55 60

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

Glu Gly Ser Lys Glu Gly Glu Ala Ala Thr Gly Pro Gln Ala Pro Gly
85 90 95

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

100 105 110
 Arg Pro Glu Ala Val Pro Pro Ser Leu Pro Cys Arg Ser Pro Gly Trp

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

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

 260 265 270
 Thr Phe Pro Arg Leu Gln Gly Met Ala Leu Pro Glu Pro Glu Gly Glu
 275 280 285
 Gly Pro Pro Thr Thr Ser Ala Gln Gly Cys Gly Pro Ser Val Arg Ala
 290 295 300
 Ala Phe Pro Gly Arg Cys Gln Leu Gly Ala Val Gly Ala Phe His Pro
 305 310 315 320
 Arg Gly Ser Ala Ala Gly Lys Arg Glu Ala Trp Leu Val Pro Glu Pro
 325 330 335

 Leu Leu Gly Phe Pro Ser Ser Ser Arg Leu Arg Gly Asp Pro Gly Gly
 340 345 350

His Val Pro Pro Arg Leu Lys Lys Pro Arg Gln Gln Val Ala Lys Gly
355 360 365

Gly Pro Gly Ala Gly Val Ala Gly Ala Glu Pro Phe Pro Val Gly Ser
370 375 380

Ala Gly Asp Gln Ala Trp Gly Trp Ala Gly Gly Lys Ala Pro Pro Thr
385 390 395 400

Pro Gly Ser Pro Ala Thr Val Ala Ala Arg Glu Pro Ala Gln Gly Leu
405 410 415

Pro Asp Cys Gly Gly Ala Phe Ala Gly Gln Gln Cys Gln Ala Pro Asn
420 425 430

Pro Cys Leu Ser Ala Pro Cys Lys Asn Gly Gly Thr Cys His Thr Thr
435 440 445

Glu Arg Glu Gly Leu Val Asp Tyr Val Cys Gly Cys Arg Leu Gly Phe
450 455 460

Ser Gly Pro Leu Cys Leu Thr Pro Arg Asp His Ala Cys Leu Ala Ser
465 470 475 480

Pro Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Asp Leu Leu Thr Leu Thr Glu Tyr
485 490 495

Lys Cys Leu Cys Thr Pro Gly Trp Ser Gly Lys Thr Cys Gln Gln Ala
500 505 510

Asp Pro Cys Ala Ser Asn Pro Cys Ala Asn Gly Gly Gln Cys Leu Pro
515 520 525

Phe Glu Ala Ser Tyr Ile Cys His Cys Pro Pro Gly Phe His Gly Pro
530 535 540

Thr Cys Arg Gln Asp Val Asn Glu Cys Ser Gln Ser Pro Gly Leu Cys
545 550 555 560

His His Gly Gly Thr Cys Leu Asn Glu Val Gly Ser Tyr Arg Cys Val
565 570 575

Cys Arg Pro Thr His Thr Gly Pro His Cys Glu Leu Pro Tyr Val Pro
580 585 590

Cys Ser Pro Ser Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Arg Pro Thr Gly
595 600 605

Asp Thr Thr His Glu Cys Ala Cys Leu Pro Gly Phe Thr Gly Gln Asn
 610 615 620

 Cys Glu Glu Asn Ile Asp Asp Cys Pro Gly Asn Ser Cys Lys Asn Gly
 625 630 635 640
 Gly Ala Cys Val Asp Gly Val Asn Thr Tyr Asn Cys Arg Cys Pro Pro
 645 650 655
 Glu Trp Thr Gly Gln Tyr Cys Thr Glu Asp Val Asp Glu Cys Gln Leu
 660 665 670
 Met Pro Asn Ala Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys His Asn Thr His Gly
 675 680 685
 Gly Tyr Asn Cys Val Cys Val Asn Gly Trp Thr Gly Glu Asp Cys Ser

 690 695 700
 Glu Asn Ile Asp Asp Cys Ala Ser Ala Ser Cys Phe Gln Gly Ala Thr
 705 710 715 720
 Cys His Asp Arg Val Ala Ser Phe Tyr Cys Glu Cys Pro His Gly Arg
 725 730 735
 Thr Gly Leu Leu Cys His Leu Asn Asp Ala Cys Ile Ser Asn Pro Cys
 740 745 750
 Asn Glu Gly Ser Asn Cys Asp Thr Asn Pro Val Asn Gly Lys Ala Ile
 755 760 765

 Cys Thr Cys Pro Ser Gly Tyr Thr Gly Pro Ala Cys Ser Gln Asp Val
 770 775 780
 Asp Glu Cys Ser Leu Gly Ala Asn Pro Cys Glu His Ala Gly Lys Cys
 785 790 795 800
 Ile Asn Thr Leu Gly Ser Phe Glu Cys Gln Cys Leu Gln Gly Tyr Thr
 805 810 815
 Gly Pro Arg Cys Glu Ile Asp Val Asn Glu Cys Val Ser Asn Pro Cys
 820 825 830
 Gln Asn Asp Ala Thr Cys Leu Asp Gln Ile Gly Glu Phe Gln Cys Ile

 835 840 845
 Cys Met Pro Gly Tyr Glu Gly Leu His Cys Glu Val Asn Thr Asp Glu

850 855 860
 Cys Ala Ser Ser Pro Cys Leu Gln Asn Gly Arg Cys Leu Asp Lys Ile
 865 870 875 880
 Asn Glu Phe Val Cys Glu Cys Pro Thr Gly Phe Thr Gly His Leu Cys
 885 890 895
 Gln Tyr Asp Val Asp Glu Cys Ala Ser Thr Pro Cys Lys Asn Gly Ala
 900 905 910

 Lys Cys Leu Asp Gly Pro Asn Thr Tyr Thr Cys Val Cys Thr Glu Gly
 915 920 925
 Tyr Thr Gly Pro His Cys Glu Val Asp Ile Asp Glu Cys Asp Pro Asp
 930 935 940
 Pro Cys His Tyr Gly Ser Cys Lys Asp Gly Val Ala Thr Phe Thr Cys
 945 950 955 960
 Leu Cys Gln Pro Gly Tyr Thr Gly His His Cys Glu Ser Asn Ile Asn
 965 970 975
 Glu Cys His Ser Gln Pro Cys Arg His Gly Gly Thr Cys Gln Asp Arg

 980 985 990
 Asp Asn Ala Tyr Leu Cys Phe Cys Leu Lys Gly Thr Thr Gly Pro Asn
 995 1000 1005
 Cys Glu Ile Asn Leu Asp Asp Cys Ala Ser Asn Pro Cys Asp Ser Gly
 1010 1015 1020
 Thr Cys Leu Asp Lys Ile Asp Gly Tyr Glu Cys Ala Cys Glu Pro Gly
 1025 1030 1035 1040
 Tyr Thr Gly Ser Met Cys Asn Ile Asn Ile Asp Glu Cys Ala Asp Ser
 1045 1050 1055

 Pro Cys His Asn Gly Gly Thr Cys Glu Asp Gly Ile Asn Gly Phe Thr
 1060 1065 1070
 Cys Arg Cys Pro Glu Gly Tyr His Asp Pro Thr Cys Leu Ser Glu Val
 1075 1080 1085
 Asn Glu Cys Ser Ser Asn Pro Cys Ile His Gly Ala Cys Arg Asp Ser
 1090 1095 1100
 Leu Asn Gly Tyr Lys Cys Asp Cys Asp Pro Gly Trp Ser Gly Ala Asn

1105 1110 1115 1120
 Cys Asp Val Asn Asn Asp Glu Cys Glu Ser Asn Pro Cys Ile Asn Gly

 1125 1130 1135
 Gly Thr Cys Lys Asp Met Thr Ser Gly Tyr Val Cys Ala Cys Arg Glu
 1140 1145 1150
 Gly Phe Ser Gly Pro Asn Cys Gln Thr Asn Ile Asn Glu Cys Ala Ser
 1155 1160 1165
 Asn Pro Cys Leu Asn Gln Gly Thr Cys Ile Asp Asp Val Ala Gly Tyr
 1170 1175 1180
 Lys Cys Asn Cys Leu Leu Pro Tyr Thr Gly Ala Thr Cys Glu Val Val
 1185 1190 1195 1200

 Leu Ala Pro Cys Ala Pro Gly Pro Cys Arg Asn Gly Gly Glu Cys Arg
 1205 1210 1215
 Glu Ser Glu Asp Tyr Glu Ser Phe Ser Cys Ala Cys Pro Ala Gly Trp
 1220 1225 1230
 Gln Gly Gln Thr Cys Glu Ile Asp Ile Asn Glu Cys Val Lys Ser Pro
 1235 1240 1245
 Cys Arg Ala Gly Ala Ser Cys Gln Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Arg Cys
 1250 1255 1260
 His Cys Gln Ala Gly Tyr Thr Gly Arg Asn Cys Glu Thr Asp Ile Asp

 1265 1270 1275 1280
 Asp Cys Arg Pro Asn Pro Cys His Asn Gly Gly Ser Cys Thr Asp Gly
 1285 1290 1295
 Ile Asn Thr Ala Phe Cys Asp Cys Leu Pro Gly Phe Gln Gly Ala Phe
 1300 1305 1310
 Cys Glu Glu Asp Ile Asn Glu Cys Ala Ser Ser Pro Cys Arg Asn Gly
 1315 1320 1325
 Ala Asn Cys Thr Asp Cys Val Asp Ser Tyr Thr Cys Thr Cys Pro Thr
 1330 1335 1340

 Gly Phe Ser Gly Ile His Cys Glu Asn Asn Thr Pro Asp Cys Thr Glu
 1345 1350 1355 1360

Ser Ser Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Ile Asn Ser Phe
1365 1370 1375

Thr Cys Leu Cys Pro Pro Gly Phe Thr Gly Ser Tyr Cys Gln His Asp
1380 1385 1390

Val Asn Glu Cys Asp Ser Arg Pro Cys Leu His Gly Gly Thr Cys His
1395 1400 1405

Asp Ser Tyr Gly Thr Tyr Thr Cys Thr Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Gly
1410 1415 1420

Leu Asn Cys Gln Thr Leu Val Arg Trp Cys Asp Ser Ser Pro Cys Lys
1425 1430 1435 1440

Asn Asp Gly Arg Cys Trp Gln Thr Asn Ala Leu Tyr Arg Cys Glu Cys
1445 1450 1455

His Ser Gly Trp Thr Gly Leu Tyr Cys Asp Val Pro Ser Val Ser Cys
1460 1465 1470

Glu Val Ala Ala Arg Gln Gln Gly Val Asn Val Thr His Leu Cys Arg
1475 1480 1485

Asn Gly Gly Leu Cys Met Asn Ala Gly Asn Thr His Arg Cys His Cys
1490 1495 1500

Gln Ala Gly Tyr Thr Gly Ser Tyr Cys Glu Glu Gln Val Asp Glu Cys
1505 1510 1515 1520

Ser Pro Ser Pro Cys Gln Asn Gly Ala Thr Cys Thr Asp Tyr Pro Gly
1525 1530 1535

Gly Tyr Ser Cys Glu Cys Val Ala Gly Tyr His Gly Val Asn Cys Ser
1540 1545 1550

Glu Glu Val Asn Glu Cys Leu Ser Gln Pro Cys Arg Asn Gly Gly Thr
1555 1560 1565

Cys Ile Asp Leu Thr Asn Thr Tyr Lys Cys Ser Cys Pro Arg Gly Thr
1570 1575 1580

Gln Gly Val His Cys Glu Ile Asn Val Asp Asp Cys Asn Pro Pro Ile
1585 1590 1595 1600

Asp Pro Val Ser Arg Gly Pro Lys Cys Phe Asn Asn Gly Thr Cys Val
1605 1610 1615

Asp Gln Val Gly Gly Tyr Ser Cys Ser Cys Pro Pro Gly Phe Val Gly
1620 1625 1630

Glu Arg Cys Glu Gly Asp Val Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Asp
1635 1640 1645

Ala Arg Gly Thr Gln Asn Cys Val Gln His Val Asn Ala Phe His Cys
1650 1655 1660

Glu Cys Arg Ala Gly His Thr Gly Arg Arg Cys Glu Ser Val Ile Asn
1665 1670 1675 1680

Gly Cys Lys Asp Arg Pro Cys Lys Asn Gly Gly Ser Cys Ala Val Ala
1685 1690 1695

Ser Asn Thr Ala Arg Gly Phe Ile Cys Lys Cys Pro Ala Gly Phe Glu
1700 1705 1710

Gly Ala Thr Cys Glu Asn Asp Ala Arg Ser Cys Gly Ser Leu Arg Cys
1715 1720 1725

Leu Asn Gly Gly Thr Cys Ile Ala Gly Pro Arg Ser Pro Thr Cys Leu
1730 1735 1740

Cys Leu Gly Pro Phe Thr Gly Pro Glu Cys Gln Phe Pro Ala Ser Ser
1745 1750 1755 1760

Pro Cys Val Gly Gly Asn Pro Cys Tyr Asn Gln Gly Val Cys Glu Pro
1765 1770 1775

Thr Ala Glu Ser Pro Phe Tyr Arg Cys Arg Cys Pro Ala Lys Phe Asn
1780 1785 1790

Gly Leu Leu Cys His Ile Leu Asp Tyr Ser Phe Gly Gly Gly Val Gly
1795 1800 1805

Leu Asp Ile Pro Pro Pro Gln Ile Glu Glu Thr Cys Glu Leu Pro Gly
1810 1815 1820

Cys Arg Glu Glu Ala Gly Asn Lys Val Cys Ser Leu Gln Cys Asn Ser
1825 1830 1835 1840

His Ala Cys Gly Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asp Phe Asp Asp
1845 1850 1855

Pro Trp Gln Asn Cys Thr Gln Ser Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Ser

1860 1865 1870
 Asn Gly Arg Cys Asp Ser Gln Cys Asn Ser Ala Gly Cys Leu Phe Asp
 1875 1880 1885
 Gly Phe Asp Cys Gln Arg Ala Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp
 1890 1895 1900
 Gln Tyr Cys Lys Asp His Phe Arg Asp Gly His Cys Asp Gln Gly Cys
 1905 1910 1915 1920

 Asn Ser Ala Glu Cys Glu Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Glu His Val
 1925 1930 1935
 Pro Glu Arg Leu Ala Ala Gly Thr Leu Val Leu Val Val Leu Met Pro
 1940 1945 1950
 Pro Glu Gln Leu Arg Asn Arg Ser Leu His Phe Leu Arg Glu Leu Ser
 1955 1960 1965
 Arg Leu Leu His Thr Asn Val Val Phe Lys Arg Asp Ala Ser Gly Gln
 1970 1975 1980
 Gln Met Ile Phe Pro Tyr Tyr Gly Arg Ala Pro Leu Pro Ala Gly Glu

 1985 1990 1995 2000
 Arg Ser Glu Glu Cys Arg Cys Glu His His Ala Cys Pro Ala Gly Ala
 2005 2010 2015
 Gly Gln Gly Glu Pro Ser Gly Pro Leu Cys Thr Ser Arg Ser Ile Val
 2020 2025 2030
 Tyr Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys Val Gln Ser Ser Ser Gln Cys
 2035 2040 2045
 Phe Gln Ser Ala Thr Asp Val Ala Ala Phe Leu Gly Ala Leu Ala Ser
 2050 2055 2060

 Leu Gly Ser Leu Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Glu Ala Val Gln Ser Glu
 2065 2070 2075 2080
 Thr Val Glu Pro Pro Pro Pro Pro Pro Leu His Phe Met Tyr Val Ala
 2085 2090 2095
 Val Val Ala Phe Val Leu Leu Phe Phe Val Gly Cys Gly Val Leu Leu
 2100 2105 2110
 Ser Arg Lys Arg Arg Arg Gln His Gly Gln Leu Trp Phe Pro Glu Gly

2115 2120 2125
Phe Lys Val Ser Glu Ala Ser Lys Lys Lys Arg Arg Glu Pro Leu Gly

2130 2135 2140
Glu Asp Ser Val Gly Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Ser Asp Gly Ala
2145 2150 2155 2160

Leu Met Asp Asp Asn Gln Asn Glu Trp Gly Asp Glu Gly Leu Glu Ala
2165 2170 2175

Lys Lys Phe Arg Phe Glu Glu Pro Val Val Leu Pro Asp Leu Asp Asp
2180 2185 2190

Gln Thr Asp His Arg Gln Trp Thr Gln Gln His Leu Asp Ala Ala Asp
2195 2200 2205

Leu Arg Val Ser Ala Met Ala Pro Thr Pro Pro Gln Gly Glu Ala Asp
2210 2215 2220

Ala Asp Cys Met Asp Val Asn Val Arg Gly Pro Asp Gly Phe Thr Pro
2225 2230 2235 2240

Leu Met Ile Ala Ser Cys Ser Gly Gly Gly Leu Glu Thr Gly Asn Ser
2245 2250 2255

Glu Glu Glu Glu Asp Ala Pro Ala Val Ile Ser Asp Phe Ile Tyr Gln
2260 2265 2270

Gly Ala Ser Leu His Asn Gln Thr Asp Arg Thr Gly Glu Thr Ala Leu

2275 2280 2285
His Leu Ala Ala Arg Tyr Ser Arg Ser Asp Ala Ala Lys Arg Leu Leu

2290 2295 2300
Glu Ala Ser Ala Asp Ala Asn Ile Gln Asp Asn Met Gly Arg Thr Pro

2305 2310 2315 2320
Leu His Ala Ala Val Ser Ala Asp Ala Gln Gly Val Phe Gln Ile Leu

2325 2330 2335
Ile Arg Asn Arg Ala Thr Asp Leu Asp Ala Arg Met His Asp Gly Thr

2340 2345 2350

Thr Pro Leu Ile Leu Ala Ala Arg Leu Ala Val Glu Gly Met Leu Glu
2355 2360 2365

Asp Leu Ile Asn Ser His Ala Asp Val Asn Ala Val Asp Asp Leu Gly
 2370 2375 2380
 Lys Ser Ala Leu His Trp Ala Ala Ala Val Asn Asn Val Glu Ala Ala
 2385 2390 2395 2400
 Val Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asn Lys Asp Met Gln Asn Asn Lys
 2405 2410 2415
 Glu Glu Thr Pro Leu Phe Leu Ala Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Glu Thr
 2420 2425 2430
 Ala Lys Val Leu Leu Asp His Phe Ala Asn Arg Asp Ile Thr Asp His
 2435 2440 2445
 Met Asp Arg Leu Pro Arg Asp Ile Ala Gln Glu Arg Met His His Asp
 2450 2455 2460
 Ile Val Arg Leu Leu Asp Glu Tyr Ser Leu Val Arg Ser Pro Pro Leu
 2465 2470 2475 2480
 His Gly Ala Thr Leu Gly Gly Thr Pro Thr Leu Ser Pro Pro Leu Cys
 2485 2490 2495
 Ser Pro Asn Gly Tyr Leu Gly Asn Leu Lys Pro Pro Met Gln Gly Lys
 2500 2505 2510
 Lys Ala Arg Lys Pro Ser Thr Lys Gly Leu Ala Cys Gly Gly Lys Glu
 2515 2520 2525
 Pro Lys Asp Leu Lys Ala Arg Arg Lys Lys Ser Gln Asp Gly Lys Gly
 2530 2535 2540
 Cys Leu Leu Asp Ser Gly Ser Val Met Ser Pro Val Asp Ser Leu Glu
 2545 2550 2555 2560
 Ser Pro His Gly Tyr Leu Ser Asp Val Ala Ser Pro Pro Leu Leu Pro
 2565 2570 2575
 Ser Pro Phe Gln Pro Ser Pro Ser Val Pro Leu Asn His Leu Pro Gly
 2580 2585 2590
 Met Pro Glu Thr His Leu Gly Val Ser His Leu Ser Val Ala Ala Lys
 2595 2600 2605
 Pro Glu Met Ala Val Leu Ser Gly Gly Ser Arg Leu Ala Phe Glu Ala
 2610 2615 2620

Gly Pro Pro Arg Leu Ser His Leu Pro Val Ala Ser Ser Thr Ser Thr
2625 2630 2635 2640

Ile Leu Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ala Val Asn Phe Thr
2645 2650 2655

Val Gly Gly Ala Ala Gly Leu Asn Gly Gln Cys Glu Trp Leu Ser Arg
2660 2665 2670

Leu Gln Asn Gly Leu Val Pro Asn Gln Tyr Asn Pro Leu Arg Gly Gly
2675 2680 2685

Val Thr Pro Gly Thr Leu Ser Thr Gln Ala Ala Gly Leu Gln His Gly
2690 2695 2700

Thr Val Gly Pro Leu His Ala Pro Ala Leu Ser Gln Val Met Thr Tyr

2705 2710 2715 2720

Gln Ala Leu Pro Ser Thr Arg Leu Ala Ser Gln Pro His Leu Val Gln
2725 2730 2735

Pro Gln Gln Asn Leu Gln Met Gln Pro Pro Ser Met Pro Pro Gln Pro
2740 2745 2750

Asn Leu Gln Pro His Leu Gly Val Ser Ser Ala Ala Ser Gly His Leu
2755 2760 2765

Gly Arg Ser Phe Leu Gly Gly Glu Leu Ser Gln Ala Asp Met Gln Pro
2770 2775 2780

Leu Gly Pro Gly Asn Leu Ala Ala His Thr Val Leu Pro Gln Asp Gly
2785 2790 2795 2800

Gln Val Leu Pro Thr Ser Leu Pro Ser Thr Leu Ala Pro Pro Thr Met
2805 2810 2815

Ala Pro Pro Met Thr Thr Ala Gln Phe Leu Thr Pro Pro Ser Gln His
2820 2825 2830

Ser Tyr Ser Ser Ser Pro Val Asp Asn Thr Pro Ser His Gln Leu Gln
2835 2840 2845

Val Pro Glu His Pro Phe Leu Thr Pro Ser Pro Glu Ser Pro Asp Gln

2850 2855 2860

Trp Ser Ser Ser Ser Pro His Ser Asn Ile Ser Asp Trp Ser Glu Gly

2865 2870 2875 2880
 Ile Ser Ser Pro Pro Thr Ser Val Pro Ser Gln Ile Ala His Val Pro
 2885 2890 2895
 Glu Ala Phe Lys
 2900
 <210> 6
 <211> 2561
 <212> PRT
 <213> Gallus gallus
 <400> 6
 Met Gly Arg Cys Ser Ala Ala His Pro Arg Gly Gly Val His Cys Pro
 1 5 10 15

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

 85 90 95
 Cys Val Cys Arg Leu Gly Phe Thr Asp Glu Leu Cys Leu Thr Pro Leu
 100 105 110
 Asp Asn Ala Cys Leu Asn Asn Pro Cys Arg Asn Gly Gly Thr Cys Asp
 115 120 125
 Leu Val Thr Leu Ser Glu Tyr Lys Cys Arg Cys Pro Pro Gly Trp Ser
 130 135 140
 Gly Lys Thr Cys Gln Gln Ala Asp Pro Cys Ala Ser Asn Pro Cys Ala
 145 150 155 160

 Asn Gly Gly Gln Cys Val Pro Phe Glu Ala His Tyr Ile Cys Arg Cys
 165 170 175

Thr Ala Gly Phe His Gly Ala Asn Cys Lys Gln Asp Val Asn Glu Cys
180 185 190

Asn Ile Ser Pro Pro Val Cys Lys Asn Gly Gly Ser Cys Thr Asn Glu
195 200 205

Val Gly Thr Tyr Gln Cys Ser Cys Lys Pro Ala Tyr Thr Gly Gln Asn
210 215 220

Cys Glu His Leu Tyr Val Pro Cys Asn Pro Ser Pro Cys Gln Asn Gly

225 230 235 240

Gly Thr Cys Arg Gln Thr Gly Asp Thr Thr Tyr Asp Cys Thr Cys Leu
245 250 255

Pro Gly Phe Thr Gly Gln Asn Cys Glu Glu Asn Ile Asp Asp Cys Pro
260 265 270

Gly Asn Asn Cys Arg Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Val Asn Thr
275 280 285

Tyr Asn Cys Gln Cys Pro Pro Glu Trp Thr Gly Gln Tyr Cys Thr Glu
290 295 300

Asp Val Asp Glu Cys Gln Leu Met Pro Asn Ala Cys Gln Asn Gly Gly
305 310 315 320

Thr Cys His Asn Asn His Gly Gly Tyr Asn Cys Val Cys Val Asn Gly
325 330 335

Trp Thr Gly Glu Asp Cys Ser Glu Asn Ile Asp Asp Cys Ala Met Ala
340 345 350

Ala Cys Phe Gln Gly Ala Thr Cys His Asp Arg Val Ala Ser Phe Tyr
355 360 365

Cys Glu Cys Pro His Gly Arg Thr Gly Leu Leu Cys His Leu Asp Asp

370 375 380

Ala Cys Ile Ser Asn Pro Cys Asn Glu Gly Ser Asn Cys Asp Thr Asn
385 390 395 400

Pro Val Asn Gly Lys Ala Ile Cys Thr Cys Pro Ser Gly Tyr Met Gly
405 410 415

Pro Ala Cys Asn Gln Asp Val Asp Glu Cys Ser Leu Gly Ala Asn Pro
420 425 430

Cys Glu His Ala Gly Lys Cys Ile Asn Thr Gln Gly Ser Phe Gln Cys
 435 440 445

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

 515 520 525
 Gly Phe Asn Gly His Leu Cys Gln Phe Asp Ile Asp Glu Cys Ala Ser
 530 535 540
 Thr Pro Cys Lys Asn Gly Ala Lys Cys Val Asp Gly Pro Asn Thr Tyr
 545 550 555 560
 Ser Cys Glu Cys Thr Glu Gly Phe Ser Gly Val His Cys Glu Ile Asp
 565 570 575
 Ile Asp Glu Cys Asn Pro Asp Pro Cys His Tyr Gly Thr Cys Lys Asp
 580 585 590

 Ser Ile Ala Ala Phe Thr Cys Leu Cys Gln Pro Gly Tyr Thr Gly His
 595 600 605
 Arg Cys Asp Ile Asn Ile Asn Glu Cys Gln Ser Gln Pro Cys Arg Asn
 610 615 620
 Gly Gly Thr Cys Gln Asp Arg Asp Asn Ala Tyr Asn Cys Leu Cys Leu
 625 630 635 640
 Lys Gly Thr Thr Gly Pro Asn Cys Glu Ile Asn Leu Asp Asp Cys Ala
 645 650 655
 Ser Asn Pro Cys Asp Tyr Gly Lys Cys Ile Asp Lys Ile Asn Gly Tyr

 660 665 670
 Glu Cys Thr Cys Glu Pro Gly Tyr Thr Gly Arg Met Cys Asn Ile Asn

675 680 685
 Ile Asp Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys His Asn Gly Gly Thr Cys Lys
 690 695 700
 Asp Gly Ile Asn Gly Phe Thr Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe His Asp
 705 710 715 720
 Pro Lys Cys Leu Ser Glu Val Asn Glu Cys Asn Ser Asn Pro Cys Ile
 725 730 735

 His Gly Arg Cys His Asp Gly Leu Asn Gly Tyr Arg Cys Asp Cys Asp
 740 745 750
 Pro Gly Trp Ser Gly Thr Asn Cys Asp Ile Asn Asn Asn Glu Cys Glu
 755 760 765
 Ser Asn Pro Cys Met Asn Gly Gly Thr Cys Lys Asp Met Thr Ser Gly
 770 775 780
 Tyr Ile Cys Thr Cys Arg Glu Gly Phe Ser Gly Pro Asn Cys Gln Thr
 785 790 795 800
 Asn Ile Asn Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gln Gly Thr Cys

 805 810 815
 Ile Asp Asp Val Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Cys Leu Leu Pro Tyr Thr
 820 825 830
 Gly Ala Thr Cys Glu Asp Val Leu Ala Pro Cys Ala Gly Gly Pro Cys
 835 840 845
 Lys Asn Gly Gly Glu Cys Arg Glu Ser Glu Asp Tyr Lys Arg Phe Ser
 850 855 860
 Cys Ser Cys Pro Pro Gly Trp Gln Gly Gln Thr Cys Glu Ile Asp Ile
 865 870 875 880

 Asn Glu Cys Val Lys Ser Pro Cys Arg Asn Gly Ala Thr Cys Gln Asn
 885 890 895
 Thr Asn Gly Ser Tyr Arg Cys Leu Cys Arg Val Gly Phe Ala Gly Arg
 900 905 910
 Asn Cys Asp Thr Asp Ile Asp Asp Cys Gln Pro Asn Pro Cys His Asn
 915 920 925
 Gly Gly Ser Cys Ser Asp Gly Ile Gly Thr Phe Phe Cys Glu Cys Leu

930 935 940
 Ala Gly Phe Arg Gly Leu Lys Cys Glu Glu Asp Ile Asn Glu Cys Ala

 945 950 955 960
 Ser Asn Pro Cys Lys Asn Gly Ala Asn Cys Thr Asp Cys Val Asn Ser

 965 970 975
 Tyr Thr Cys Thr Cys Pro Ser Gly Phe Ser Gly Ile His Cys Glu Asn

 980 985 990
 Asn Thr Pro Asp Cys Thr Glu Ser Ser Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys

 995 1000 1005
 Val Asp Gly Ile Asn Thr Phe Thr Cys Leu Cys Pro Ser Gly Phe Thr

 1010 1015 1020

 Gly Ser Tyr Cys Glu His Asn Ile Asn Glu Cys Asp Ser Lys Pro Cys
 1025 1030 1035 1040
 Leu Asn Gly Gly Thr Cys Gln Asp Ser Tyr Gly Thr Tyr Lys Cys Thr

 1045 1050 1055
 Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Gly Leu Asn Cys Gln Asn Leu Val Arg Trp

 1060 1065 1070
 Cys Asp Ser Ser Pro Cys Lys Asn Gly Gly Lys Cys Trp Gln Thr Asn

 1075 1080 1085
 Asn Leu Tyr Arg Cys Glu Cys Asn Ser Gly Trp Thr Gly Leu Tyr Cys

 1090 1095 1100
 Asp Val Pro Ser Val Ser Cys Glu Val Ala Ala Lys Gln Gln Gly Ile
 1105 1110 1115 1120
 Asp Val Ala His Leu Cys Arg Asn Ser Gly Leu Cys Val Asp Ser Gly

 1125 1130 1135
 Asn Thr His Phe Cys Arg Cys Gln Ala Gly Tyr Thr Gly Ser Tyr Cys

 1140 1145 1150
 Glu Glu Gln Val Asp Glu Cys Ser Pro Asn Pro Cys Gln Asn Gly Ala

 1155 1160 1165

 Thr Cys Thr Asp Tyr Leu Gly Gly Tyr Ser Cys Glu Cys Val Ala Gly

 1170 1175 1180

Tyr His Gly Val Asn Cys Ser Glu Glu Ile Asn Glu Cys Leu Ser His
 1185 1190 1195 1200
 Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Ile Asp Leu Ile Asn Thr Tyr Lys
 1205 1210 1215
 Cys Ser Cys Pro Arg Gly Thr Gln Gly Val His Cys Glu Ile Asn Val
 1220 1225 1230
 Asp Asp Cys Ser Pro Phe Phe Asp Pro Val Thr Leu Gly Pro Lys Cys
 1235 1240 1245
 Phe Asn Asn Gly Lys Cys Thr Asp Arg Val Gly Gly Tyr Ser Cys Ile
 1250 1255 1260
 Cys Pro Pro Gly Phe Val Gly Glu Arg Cys Glu Gly Asp Val Asn Glu
 1265 1270 1275 1280
 Cys Leu Ser Asn Pro Cys Asp Ala Arg Gly Thr Gln Asn Cys Val Gln
 1285 1290 1295
 Arg Val Asn Asp Tyr Lys Cys Glu Cys Arg Pro Gly Tyr Ala Gly Arg
 1300 1305 1310
 Arg Cys Asp Thr Val Val Asp Gly Cys Lys Gly Lys Pro Cys Arg Asn
 1315 1320 1325
 Gly Gly Thr Cys Ala Val Ala Ser Asn Thr Gly Arg Gly Phe Ile Cys
 1330 1335 1340
 Lys Cys Pro Pro Gly Phe Val Gly Ala Thr Cys Glu Asn Asp Ser His
 1345 1350 1355 1360
 Thr Cys Gly Thr Leu His Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Ile Ser Met
 1365 1370 1375
 His Lys Ser Ser Lys Cys Val Cys Ala Ala Ala Phe Thr Gly Pro Glu
 1380 1385 1390
 Cys Gln Tyr Pro Ala Ser Ser Pro Cys Ile Ser Asn Pro Cys Tyr Asn
 1395 1400 1405
 Gly Gly Thr Cys Glu Phe Leu Ser Asp Ala Ser Pro Tyr Tyr His Cys
 1410 1415 1420
 Asn Cys Pro Ala Asn Phe Asn Gly Leu Asn Cys His Ile Leu Asp Phe
 1425 1430 1435 1440

Asp Phe Gln Gly Gly Phe Gly Gln Asp Ile Ile Pro Pro Lys Ile Glu
1445 1450 1455

Glu Lys Cys Glu Ile Ala Val Cys Ala Ser Tyr Ala Gly Asn Lys Ile
1460 1465 1470

Cys Asp Gly Lys Cys Asn Asn His Ala Cys Gly Trp Asp Gly Gly Asp
1475 1480 1485

Cys Ser Leu Asn Phe Asn Asp Pro Trp Lys Asn Cys Ser Gln Ser Leu
1490 1495 1500

Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Asn Asp Gly Lys Cys Asp Ser Gln Cys Asn
1505 1510 1515 1520

Asn Ala Gly Cys Leu Tyr Asp Gly Phe Asp Cys Gln Lys Tyr Glu Gly
1525 1530 1535

Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp Gln Tyr Cys Lys Asp His Phe Ser Asp
1540 1545 1550

Gly His Cys Asp Gln Gly Cys Asn Asn Phe Glu Cys Glu Trp Asp Gly
1555 1560 1565

Leu Asp Cys Ala Asn Asn Met Pro Glu Lys Leu Ala Asp Gly Thr Leu
1570 1575 1580

Val Val Val Val Leu Ile Thr Pro Glu Asn Leu Lys Asn Asn Ser Phe
1585 1590 1595 1600

Asn Phe Leu Arg Glu Leu Ser Arg Val Leu His Thr Asn Val Val Phe
1605 1610 1615

Lys Lys Asn Ala Lys Gly Glu Tyr Met Ile Phe Pro Tyr Tyr Gly Asn
1620 1625 1630

Glu Glu Glu Leu Lys Lys His Tyr Ile Lys Arg Ser Thr Glu Asp Trp
1635 1640 1645

Ala Asp Met Ser Ser Ala Val Ile Asn Lys Val Lys Ser Ser Leu Tyr
1650 1655 1660

Ser Arg Ala Gly Arg Arg Gln Lys Arg Glu Leu Asp Gln Met Asp Ile
1665 1670 1675 1680

Arg Gly Ser Ile Val Tyr Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys Ile Gln

| | | |
|---|------|------|
| 1685 | 1690 | 1695 |
| Ser Ser Ser Gln Cys Phe Gln Ser Ala Thr Asp Val Ala Ala Phe Leu | | |
| 1700 | 1705 | 1710 |
| Gly Ala Leu Ala Ser Leu Gly Asn Leu Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Glu | | |
| 1715 | 1720 | 1725 |
| Ala Val Lys Ser Glu Thr Ala Glu Pro Ala Arg Asn Ser Gln Leu Tyr | | |
| 1730 | 1735 | 1740 |
| | | |
| Pro Met Tyr Val Val Val Ala Ala Leu Val Leu Leu Ala Phe Ile Gly | | |
| 1745 | 1750 | 1755 |
| Val Gly Val Leu Val Ser Arg Lys Arg Arg Arg Glu His Gly Gln Leu | | |
| 1765 | 1770 | 1775 |
| Trp Phe Pro Glu Gly Phe Lys Val Thr Glu Ser Ser Lys Lys Lys Arg | | |
| 1780 | 1785 | 1790 |
| Arg Glu Pro Leu Gly Glu Asp Ser Val Gly Leu Lys Pro Leu Lys Asn | | |
| 1795 | 1800 | 1805 |
| Ala Ser Asp Gly Thr Leu Met Asp Asp Asn Gln Asn Glu Trp Gly Asp | | |
| | | |
| 1810 | 1815 | 1820 |
| Glu Glu Thr Leu Asp Thr Lys Lys Phe Arg Phe Glu Glu Gln Ala Met | | |
| 1825 | 1830 | 1835 |
| Leu Pro Asp Thr Asp Asp Gln Thr Asp His Arg Gln Trp Thr Gln Gln | | |
| 1845 | 1850 | 1855 |
| His Leu Asp Ala Ala Asp Leu Arg Ile Ser Ser Met Ala Pro Thr Pro | | |
| 1860 | 1865 | 1870 |
| Pro Gln Gly Glu Ile Asp Ala Asp Cys Met Asp Val Asn Val Arg Gly | | |
| 1875 | 1880 | 1885 |
| | | |
| Pro Asp Gly Phe Thr Pro Leu Met Ile Ala Ser Cys Ser Gly Gly Gly | | |
| 1890 | 1895 | 1900 |
| Leu Glu Thr Gly Asn Ser Glu Glu Glu Asp Asp Ala Pro Ala Val Ile | | |
| 1905 | 1910 | 1915 |
| Ser Asp Phe Ile Tyr Gln Gly Ala Ser Leu His Asn Gln Thr Asp Arg | | |
| 1925 | 1930 | 1935 |
| Thr Gly Glu Thr Ala Leu His Leu Ala Ala Arg Tyr Ser Arg Ser Asp | | |

1940 1945 1950
Ala Ala Lys Arg Leu Leu Glu Ala Ser Ala Asp Ala Asn Ile Gln Asp

1955 1960 1965
Asn Met Gly Arg Thr Pro Leu His Ala Ala Val Ser Ala Asp Ala Gln

1970 1975 1980
Gly Val Phe Gln Ile Leu Ile Arg Asn Arg Ala Thr Asp Leu Asp Ala

1985 1990 1995 2000
Arg Met His Asp Gly Thr Thr Pro Leu Ile Leu Ala Ala Arg Leu Ala

2005 2010 2015
Val Glu Gly Met Leu Glu Asp Leu Ile Asn Cys His Ala Asp Val Asn

2020 2025 2030

Ala Val Asp Asp Leu Gly Lys Ser Ala Leu His Trp Ala Ala Ala Val

2035 2040 2045

Asn Asn Val Glu Ala Ala Val Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asn Lys

2050 2055 2060

Asp Met Gln Asn Asn Lys Glu Glu Thr Pro Leu Phe Leu Ala Ala Arg

2065 2070 2075 2080

Glu Gly Ser Tyr Glu Thr Ala Lys Val Leu Leu Asp His Phe Ala Asn

2085 2090 2095

Arg Asp Ile Thr Asp His Met Asp Arg Leu Pro Arg Asp Ile Ala Gln

2100 2105 2110

Glu Arg Met His His Asp Ile Val Arg Leu Leu Asp Glu Tyr Asn Leu

2115 2120 2125

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

2130 2135 2140

Ser Pro Pro Leu Cys Ser Pro Ser Ser Tyr Ile Gly Asn Leu Lys Pro

2145 2150 2155 2160

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

2165 2170 2175

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

2180 2185 2190

Gln Asp Gly Lys Gly Cys Leu Leu Asp Asn Ser Ser Val Leu Ser Pro
2195 2200 2205

Val Asp Ser Leu Glu Ser Pro His Gly Tyr Leu Ser Asp Val Ala Ser
2210 2215 2220

Pro Pro Leu Met Thr Ser Pro Phe Gln Gln Ser Pro Ser Met Pro Leu
2225 2230 2235 2240

Asn His Leu Pro Gly Met Pro Asp Ala His Met Ser Ile Asn His Leu
2245 2250 2255

Asn Met Ala Gly Lys Gln Glu Met Ala Leu Gly Gly Ser Gly Arg Met
2260 2265 2270

Ala Phe Glu Ala Val Pro Pro Arg Leu Ser His Leu Pro Val Ser Ser
2275 2280 2285

Pro Ser Thr Ala Met Ser Asn Ala Pro Met Asn Phe Ser Val Gly Gly
2290 2295 2300

Ala Ala Gly Leu Ser Gly Gln Cys Asp Trp Leu Ser Arg Leu Gln Ser
2305 2310 2315 2320

Gly Met Val Gln Asn Gln Tyr Gly Ala Met Arg Gly Gly Met Gln Pro
2325 2330 2335

Gly Thr His Gln Gln Ala Gln Asn Leu Gln His Gly Met Met Ser Ser
2340 2345 2350

Leu His Asn Gly Leu Pro Ser Thr Ser Leu Ser Gln Met Met Ser Tyr
2355 2360 2365

Gln Ala Met Pro Ser Thr Arg Leu Ala Ser Gln Pro His Leu Leu Gln
2370 2375 2380

Asn Gln Gln Met Gln Gln Met Gln Gln Pro Gly Met Gln Pro Gln Pro
2385 2390 2395 2400

Gly Met Gln Pro Gln Pro Gly Met Gln Gln Pro Gln Gln Gln Pro Gln
2405 2410 2415

Gln Gln Pro Gln Pro Gln Gln His His Asn Pro Gly Ser Asn Ala Ser
2420 2425 2430

Gly His Met Gly Gln Asn Phe Leu Gly Thr Glu Leu Ser Gln Pro Asp
2435 2440 2445

Met Gln Pro Val Ser Ser Ser Ala Met Ala Val His Thr Ile Leu Pro
2450 2455 2460

Gln Asp Ser Gln Leu Leu Pro Thr Ser Leu Pro Ser Ser Leu Ala Gln
2465 2470 2475 2480

Pro Met Thr Thr Thr Gln Phe Leu Thr Pro Pro Ser Gln His Ser Tyr
2485 2490 2495

Ser Ser Pro Leu Asp Asn Thr Pro Ser His Gln Leu Gln Val Pro Asp
2500 2505 2510

His Pro Phe Leu Thr Pro Ser Pro Glu Ser Pro Asp Gln Trp Ser Ser
2515 2520 2525

Ser Ser Pro His Ser Asn Val Ser Asp Trp Ser Glu Gly Ile Ser Ser

2530 2535 2540

Pro Pro Thr Ser Met Gln Ser Gln Met Gly His Ile Pro Glu Ala Phe
2545 2550 2555 2560

Lys

<210> 7

<211> 2531

<212> PRT

<213> Rattus rattus

<400> 7

Met Pro Arg Leu Leu Ala Pro Leu Leu Cys Leu Thr Leu Leu Pro Ala
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Gly Leu Arg Cys Ser Gln Pro Ser Gly Thr Cys Leu
20 25 30

Asn Gly Gly Arg Cys Glu Val Ala Asn Gly Thr Glu Ala Cys Val Cys
35 40 45

Ser Gly Ala Phe Val Gly Gln Arg Cys Gln Asp Pro Ser Pro Cys Leu
50 55 60

Ser Thr Pro Cys Lys Asn Ala Gly Thr Cys Tyr Val Val Asp His Gly
65 70 75 80

Gly Ile Val Asp Tyr Ala Cys Ser Cys Pro Leu Gly Phe Ser Gly Pro

85 90 95
 Leu Cys Leu Thr Pro Leu Ala Asn Ala Cys Leu Ala Asn Pro Cys Arg

 100 105 110
 Asn Gly Gly Thr Cys Asp Leu Leu Thr Leu Thr Glu Tyr Lys Cys Arg
 115 120 125
 Cys Pro Pro Gly Trp Ser Gly Lys Ser Cys Gln Gln Ala Asp Pro Cys
 130 135 140
 Ala Ser Asn Pro Cys Ala Asn Gly Gly Gln Cys Leu Pro Phe Glu Ser
 145 150 155 160
 Ser Tyr Ile Cys Gly Cys Pro Pro Gly Phe His Gly Pro Thr Cys Arg
 165 170 175

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

 245 250 255
 Asn Val Asp Asp Cys Pro Gly Asn Asn Cys Lys Asn Gly Gly Ala Cys
 260 265 270
 Val Asp Gly Val Asn Thr Tyr Asn Cys Arg Cys Pro Pro Glu Trp Thr
 275 280 285
 Gly Gln Tyr Cys Thr Glu Asp Val Asp Glu Cys Gln Leu Met Pro Asn
 290 295 300
 Ala Cys Gln Asn Ala Gly Thr Cys His Asn Ser His Gly Gly Tyr Asn
 305 310 315 320

 Cys Val Cys Val Asn Gly Trp Thr Gly Glu Asp Cys Ser Asp Asn Ile
 325 330 335

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

 385 390 395 400
 Pro Arg Gly Tyr Thr Gly Pro Ala Cys Ser Gln Asp Val Asp Glu Cys
 405 410 415
 Ala Leu Gly Ala Asn Pro Cys Glu His Ala Gly Lys Cys Leu Asn Thr
 420 425 430
 Leu Gly Ser Phe Glu Cys Gln Cys Leu Gln Gly Tyr Thr Gly Pro Arg
 435 440 445
 Cys Glu Ile Asp Val Asn Glu Cys Ile Ser Asn Pro Cys Gln Asn Asp
 450 455 460

 Ala Thr Cys Leu Asp Gln Ile Gly Glu Phe Gln Cys Ile Cys Met Pro
 465 470 475 480
 Gly Tyr Glu Gly Val Tyr Cys Glu Ile Asn Thr Asp Glu Cys Ala Ser
 485 490 495
 Ser Pro Cys Leu His Asn Gly Arg Cys Val Asp Lys Ile Asn Glu Phe
 500 505 510
 Leu Cys Gln Cys Pro Lys Gly Phe Ser Gly His Leu Cys Gln Tyr Asp
 515 520 525
 Val Asp Glu Cys Ala Ser Thr Pro Cys Lys Asn Gly Ala Lys Cys Leu

 530 535 540
 Asp Gly Pro Asn Thr Tyr Thr Cys Val Cys Thr Glu Gly Tyr Thr Gly
 545 550 555 560
 Thr His Cys Glu Val Asp Ile Asp Glu Cys Asp Pro Asp Pro Cys His
 565 570 575
 Ile Gly Leu Cys Lys Asp Gly Val Ala Thr Phe Thr Cys Leu Cys Gln
 580 585 590

Pro Gly Tyr Thr Gly His His Cys Glu Thr Asn Ile Asn Glu Cys His
595 600 605

Ser Gln Pro Cys Arg His Gly Gly Thr Cys Gln Asp Arg Asp Asn Tyr
610 615 620

Tyr Leu Cys Leu Cys Leu Lys Gly Thr Thr Gly Pro Asn Cys Glu Ile
625 630 635 640

Asn Leu Asp Asp Cys Ala Ser Asn Pro Cys Asp Ser Gly Thr Cys Leu
645 650 655

Asp Lys Ile Asp Gly Tyr Glu Cys Ala Cys Glu Pro Gly Tyr Thr Gly
660 665 670

Ser Met Cys Asn Val Asn Ile Asp Glu Cys Ala Gly Ser Pro Cys His
675 680 685

Asn Gly Gly Thr Cys Glu Asp Gly Ile Ala Gly Phe Thr Cys Arg Cys
690 695 700

Pro Glu Gly Tyr His Asp Pro Thr Cys Leu Ser Glu Val Asn Glu Cys
705 710 715 720

Asn Ser Asn Pro Cys Ile His Gly Ala Cys Arg Asp Gly Leu Asn Gly
725 730 735

Tyr Lys Cys Asp Cys Ala Pro Gly Trp Ser Gly Thr Asn Cys Asp Ile
740 745 750

Asn Asn Asn Glu Cys Glu Ser Asn Pro Cys Val Asn Gly Gly Thr Cys
755 760 765

Lys Asp Met Thr Ser Gly Tyr Val Cys Thr Cys Arg Glu Gly Phe Ser
770 775 780

Gly Pro Asn Cys Gln Thr Asn Ile Asn Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys
785 790 795 800

Leu Asn Gln Gly Thr Cys Ile Asp Asp Val Ala Gly Tyr Lys Cys Asn
805 810 815

Cys Pro Leu Pro Tyr Thr Gly Ala Thr Cys Glu Val Val Leu Ala Pro
820 825 830

Cys Ala Thr Ser Pro Cys Lys Asn Ser Gly Val Cys Lys Glu Ser Glu

835 840 845
 Asp Tyr Glu Ser Phe Ser Cys Val Cys Pro Thr Gly Trp Gln Gly Gln
 850 855 860
 Thr Cys Glu Ile Asp Ile Asn Glu Cys Val Lys Ser Pro Cys Arg His
 865 870 875 880
 Gly Ala Ser Cys Gln Asn Thr Asn Gly Ser Tyr Arg Cys Leu Cys Gln
 885 890 895

 Ala Gly Tyr Thr Gly Arg Asn Cys Glu Ser Asp Ile Asp Asp Cys Arg
 900 905 910
 Pro Asn Pro Cys His Asn Gly Gly Ser Cys Thr Asp Gly Val Asn Ala
 915 920 925
 Ala Phe Cys Asp Cys Leu Pro Gly Phe Gln Gly Ala Phe Cys Glu Glu
 930 935 940
 Asp Ile Asn Glu Cys Ala Thr Asn Pro Cys Gln Asn Gly Ala Asn Cys
 945 950 955 960
 Thr Asp Cys Val Asp Ser Tyr Thr Cys Thr Cys Pro Thr Gly Phe Asn

 965 970 975
 Gly Ile His Cys Glu Asn Asn Thr Pro Asp Cys Thr Glu Ser Ser Cys
 980 985 990
 Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Ile Asn Ser Phe Thr Cys Leu
 995 1000 1005
 Cys Pro Pro Gly Phe Thr Gly Ser Tyr Cys Gln Tyr Asp Val Asn Glu
 1010 1015 1020
 Cys Asp Ser Arg Pro Cys Leu His Gly Gly Thr Cys Gln Asp Ser Tyr
 1025 1030 1035 1040

 Gly Thr Tyr Lys Cys Thr Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Gly Leu Asn Cys
 1045 1050 1055
 Gln Asn Leu Val Arg Trp Cys Asp Ser Ala Pro Cys Lys Asn Gly Gly
 1060 1065 1070
 Lys Cys Trp Gln Thr Asn Thr Gln Tyr His Cys Glu Cys Arg Ser Gly
 1075 1080 1085
 Trp Thr Gly Phe Asn Cys Asp Val Leu Ser Val Ser Cys Glu Val Ala

1090 1095 1100
 Ala Gln Lys Arg Gly Ile Asp Val Thr Leu Leu Cys Gln His Gly Gly

 1105 1110 1115 1120
 Leu Cys Val Asp Glu Glu Asp Lys His Tyr Cys His Cys Gln Ala Gly

 1125 1130 1135
 Tyr Thr Gly Ser Tyr Cys Glu Asp Glu Val Asp Glu Cys Ser Pro Asn

 1140 1145 1150
 Pro Cys Gln Asn Gly Ala Thr Cys Thr Asp Tyr Leu Gly Gly Phe Ser

 1155 1160 1165
 Cys Lys Cys Val Ala Gly Tyr His Gly Ser Asn Cys Ser Glu Glu Ile

 1170 1175 1180

 Asn Glu Cys Leu Ser Gln Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Ile Asp
 1185 1190 1195 1200
 Leu Thr Asn Thr Tyr Lys Cys Ser Cys Pro Arg Gly Thr Gln Gly Val

 1205 1210 1215
 His Cys Glu Ile Asn Val Asp Asp Cys His Pro Pro Leu Asp Pro Ala

 1220 1225 1230
 Ser Arg Ser Pro Lys Cys Phe Asn Asn Gly Thr Cys Val Asp Gln Val

 1235 1240 1245
 Gly Gly Tyr Thr Cys Thr Cys Pro Pro Gly Phe Val Gly Glu Arg Cys

 1250 1255 1260
 Glu Gly Asp Val Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Asp Pro Arg Gly
 1265 1270 1275 1280
 Thr Gln Asn Cys Val Gln Arg Val Asn Asp Phe His Cys Glu Cys Arg

 1285 1290 1295
 Ala Gly His Thr Gly Arg Arg Cys Glu Ser Val Ile Asn Gly Cys Arg

 1300 1305 1310
 Gly Lys Pro Cys Arg Asn Gly Gly Val Cys Ala Val Ala Ser Asn Thr

 1315 1320 1325

 Ala Arg Gly Phe Ile Cys Arg Cys Pro Ala Arg Phe Glu Gly Ala Thr

 1330 1335 1340

Cys Glu Asn Asp Ala Arg Thr Cys Gly Ser Leu Arg Cys Leu Asn Gly
 1345 1350 1355 1360
 Gly Thr Cys Ile Ser Gly Pro Arg Ser Pro Thr Cys Leu Cys Leu Gly
 1365 1370 1375
 Ser Phe Thr Gly Pro Glu Cys Gln Phe Pro Ala Ser Ser Pro Cys Val
 1380 1385 1390
 Gly Ser Asn Pro Cys Tyr Asn Gln Gly Thr Cys Glu Pro Thr Ser Glu
 1395 1400 1405
 Ser Pro Phe Tyr Arg Cys Leu Cys Pro Ala Lys Phe Asn Gly Leu Leu
 1410 1415 1420
 Cys His Ile Leu Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Ala Ala Gly Arg Asp Ile
 1425 1430 1435 1440
 Pro Pro Pro Gln Ile Glu Glu Ala Cys Glu Leu Pro Glu Cys Gln Glu
 1445 1450 1455
 Asp Ala Gly Asn Lys Val Cys Asn Leu Gln Cys Asn Asn His Ala Cys
 1460 1465 1470
 Gly Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Phe Asn Asp Pro Trp Lys
 1475 1480 1485
 Asn Cys Thr Gln Ser Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Ser Asp Gly His
 1490 1495 1500
 Cys Asp Ser Gln Cys Asn Ser Ala Gly Cys Leu Phe Asp Gly Phe Asp
 1505 1510 1515 1520
 Cys Gln Leu Thr Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp Gln Tyr Cys
 1525 1530 1535
 Lys Asp His Phe Ser Asp Gly His Cys Asp Gln Gly Cys Asn Ser Ala
 1540 1545 1550
 Glu Cys Glu Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Glu His Val Pro Glu Arg
 1555 1560 1565
 Leu Ala Ala Gly Thr Leu Val Leu Val Val Leu Leu Pro Pro Asp Gln
 1570 1575 1580
 Leu Arg Asn Asn Ser Phe His Phe Leu Arg Asp Val Ser His Val Leu
 1585 1590 1595 1600

His Thr Asn Val Val Phe Lys Arg Asp Ala Gln Gly Gln Gln Met Ile
1605 1610 1615

Phe Pro Tyr Tyr Gly Arg Glu Glu Glu Leu Arg Lys His Pro Ile Lys
1620 1625 1630

Arg Ser Ala Val Gly Trp Ala Thr Thr Ser Leu Leu Pro Gly Thr Asn
1635 1640 1645

Gly Gly Arg Gln Arg Arg Glu Leu Asp Pro Met Asp Ile His Gly Ser
1650 1655 1660

Ile Val Tyr Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys Val Gln Ser Ser Ser
1665 1670 1675 1680

Gln Cys Phe Gln Ser Ala Thr Asp Val Ala Ala Phe Leu Gly Ala Leu
1685 1690 1695

Ala Ser Leu Gly Ser Leu Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Glu Ala Val Lys
1700 1705 1710

Ser Glu Thr Val Glu Pro Pro Leu Pro Ser Gln Leu His Leu Met Tyr
1715 1720 1725

Val Ala Ala Ala Ala Phe Val Leu Leu Phe Phe Val Gly Cys Gly Val
1730 1735 1740

Leu Leu Ser Arg Lys Arg Arg Arg Gln His Gly Gln Leu Trp Phe Pro
1745 1750 1755 1760

Glu Gly Phe Lys Val Ser Glu Ala Ser Lys Lys Lys Arg Arg Glu Pro
1765 1770 1775

Leu Gly Glu Asp Ser Val Gly Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ala Ser Asp
1780 1785 1790

Gly Ala Leu Met Asp Asp Asn Gln Asn Glu Trp Gly Asp Glu Asp Leu
1795 1800 1805

Glu Thr Lys Lys Phe Arg Phe Glu Glu Pro Val Val Leu Pro Asp Leu
1810 1815 1820

Asp Asp Gln Thr Asp His Arg Gln Trp Thr Gln Gln His Leu Asp Ala
1825 1830 1835 1840

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

1845 1850 1855
 Val Asp Ala Asp Cys Met Asp Val Asn Val Arg Gly Pro Asp Gly Phe
 1860 1865 1870
 Thr Pro Leu Met Ile Ala Ser Cys Ser Gly Gly Gly Leu Glu Thr Gly
 1875 1880 1885
 Asn Ser Glu Glu Glu Glu Asp Ala Pro Ala Val Ile Ser Asp Phe Ile
 1890 1895 1900

 Tyr Gln Gly Ala Ser Leu His Asn Gln Thr Asp Arg Thr Gly Glu Thr
 1905 1910 1915 1920
 Ala Leu His Leu Ala Ala Arg Tyr Ser Arg Ser Asp Ala Ala Lys Arg
 1925 1930 1935
 Leu Leu Glu Ala Ser Ala Asp Ala Asn Ile Gln Asp Asn Met Gly Arg
 1940 1945 1950
 Thr Pro Leu His Ala Ala Val Ser Ala Asp Ala Gln Gly Val Phe Gln
 1955 1960 1965
 Ile Leu Leu Arg Asn Arg Ala Thr Asp Leu Asp Ala Arg Met His Asp

 1970 1975 1980
 Gly Thr Thr Pro Leu Ile Leu Ala Ala Arg Leu Ala Val Glu Gly Met
 1985 1990 1995 2000
 Leu Glu Asp Leu Ile Asn Ser His Ala Asp Val Asn Ala Val Asp Asp
 2005 2010 2015
 Leu Gly Lys Ser Ala Leu His Trp Ala Ala Ala Val Asn Asn Val Asp
 2020 2025 2030
 Ala Ala Val Val Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asn Lys Asp Met Gln Asn
 2035 2040 2045

 Asn Lys Glu Glu Thr Pro Leu Phe Leu Ala Ala Arg Glu Gly Ser Tyr
 2050 2055 2060
 Glu Thr Ala Lys Val Leu Leu Asp His Phe Ala Asn Arg Asp Ile Thr
 2065 2070 2075 2080
 Asp His Met Asp Arg Leu Pro Arg Asp Ile Ala Gln Glu Arg Met His
 2085 2090 2095
 His Asp Ile Val Arg Leu Leu Asp Glu Tyr Asn Leu Val Arg Ser Pro

2100 2105 2110
Gln Leu His Gly Thr Ala Leu Gly Gly Thr Pro Thr Leu Ser Pro Thr

2115 2120 2125
Leu Cys Ser Pro Asn Gly Tyr Leu Gly Asn Leu Lys Ser Ala Thr Gln

2130 2135 2140
Gly Lys Lys Ala Arg Lys Pro Ser Thr Lys Gly Leu Ala Cys Ser Ser

2145 2150 2155 2160
Lys Glu Ala Lys Asp Leu Lys Ala Arg Arg Lys Lys Ser Gln Asp Gly

2165 2170 2175
Lys Gly Cys Leu Leu Asp Ser Ser Ser Met Leu Ser Pro Val Asp Ser

2180 2185 2190

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

2195 2200 2205

Leu Pro Ser Pro Phe Gln Gln Ser Pro Ser Met Pro Leu Ser His Leu

2210 2215 2220

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

2225 2230 2235 2240

Ala Lys Pro Glu Met Ala Ala Leu Ala Gly Gly Ser Arg Leu Ala Phe

2245 2250 2255

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

2260 2265 2270

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

2275 2280 2285

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

2290 2295 2300

Gln Asn Gly Met Val Pro Ser Gln Tyr Asn Pro Leu Arg Pro Gly Val

2305 2310 2315 2320

Thr Pro Gly Thr Leu Ser Thr Gln Ala Ala Gly Leu Gln His Gly Met

2325 2330 2335

Met Gly Pro Ile His Ser Ser Leu Ser Thr Asn Thr Leu Ser Pro Ile

2340 2345 2350

Ile Tyr Gln Gly Leu Pro Asn Thr Arg Leu Ala Thr Gln Pro His Leu

2355 2360 2365

Val Gln Thr Gln Gln Val Gln Pro Gln Asn Leu Gln Ile Gln Pro Gln

2370 2375 2380

Asn Leu Gln Pro Pro Ser Gln Pro His Leu Ser Val Ser Ser Ala Ala

2385 2390 2395 2400

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

2405 2410 2415

Asp Val Gln Pro Leu Gly Pro Ser Ser Leu Pro Val His Thr Ile Leu

2420 2425 2430

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

2435 2440 2445

Pro Pro Met Thr Thr Thr Gln Phe Leu Thr Pro Pro Ser Gln His Ser

2450 2455 2460

Tyr Ser Ser Ser Pro Val Asp Asn Thr Pro Ser His Gln Leu Gln Val

2465 2470 2475 2480

Pro Glu His Pro Phe Leu Thr Pro Ser Pro Glu Ser Pro Asp Gln Trp

2485 2490 2495

Ser Ser Ser Ser Arg His Ser Asn Ile Ser Asp Trp Ser Glu Gly Ile

2500 2505 2510

Ser Ser Pro Pro Thr Ser Met Pro Ser Gln Ile Thr His Ile Pro Glu

2515 2520 2525

Ala Phe Lys

2530

<210> 8

<211> 2471

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Pro Ala Leu Arg Pro Ala Leu Leu Trp Ala Leu Leu Ala Leu Trp

1 5 10 15

Leu Cys Cys Ala Ala Pro Ala His Ala Leu Gln Cys Arg Asp Gly Tyr

20 25 30
 Glu Pro Cys Val Asn Glu Gly Met Cys Val Thr Tyr His Asn Gly Thr
 35 40 45
 Gly Tyr Cys Lys Cys Pro Glu Gly Phe Leu Gly Glu Tyr Cys Gln His
 50 55 60
 Arg Asp Pro Cys Glu Lys Asn Arg Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Val
 65 70 75 80

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

 145 150 155 160
 Thr Val Ala Asn Gln Phe Ser Cys Lys Cys Leu Thr Gly Phe Thr Gly
 165 170 175
 Gln Lys Cys Glu Thr Asp Val Asn Glu Cys Asp Ile Pro Gly His Cys
 180 185 190
 Gln His Gly Gly Thr Cys Leu Asn Leu Pro Gly Ser Tyr Gln Cys Gln
 195 200 205
 Cys Pro Gln Gly Phe Thr Gly Gln Tyr Cys Asp Ser Leu Tyr Val Pro
 210 215 220

 Cys Ala Pro Ser Pro Cys Val Asn Gly Gly Thr Cys Arg Gln Thr Gly
 225 230 235 240
 Asp Phe Thr Phe Glu Cys Asn Cys Leu Pro Gly Phe Glu Gly Ser Thr
 245 250 255
 Cys Glu Arg Asn Ile Asp Asp Cys Pro Asn His Arg Cys Gln Asn Gly
 260 265 270
 Gly Val Cys Val Asp Gly Val Asn Thr Tyr Asn Cys Arg Cys Pro Pro

275 280 285
Gln Trp Thr Gly Gln Phe Cys Thr Glu Asp Val Asp Glu Cys Leu Leu

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

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

435 440 445
Ala Gly Pro Arg Cys Glu Met Asp Ile Asn Glu Cys His Ser Asp Pro
450 455 460
Cys Gln Asn Asp Ala Thr Cys Leu Asp Lys Ile Gly Gly Phe Thr Cys
465 470 475 480
Leu Cys Met Pro Gly Phe Lys Gly Val His Cys Glu Leu Glu Ile Asn
485 490 495
Glu Cys Gln Ser Asn Pro Cys Val Asn Asn Gly Gln Cys Val Asp Lys
500 505 510

Val Asn Arg Phe Gln Cys Leu Cys Pro Pro Gly Phe Thr Gly Pro Val
515 520 525

Cys Gln Ile Asp Ile Asp Asp Cys Ser Ser Thr Pro Cys Leu Asn Gly
 530 535 540
 Ala Lys Cys Ile Asp His Pro Asn Gly Tyr Glu Cys Gln Cys Ala Thr
 545 550 555 560
 Gly Phe Thr Gly Val Leu Cys Glu Glu Asn Ile Asp Asn Cys Asp Pro
 565 570 575
 Asp Pro Cys His His Gly Gln Cys Gln Asp Gly Ile Asp Ser Tyr Thr
 580 585 590
 Cys Ile Cys Asn Pro Gly Tyr Met Gly Ala Ile Cys Ser Asp Gln Ile
 595 600 605
 Asp Glu Cys Tyr Ser Ser Pro Cys Leu Asn Asp Gly Arg Cys Ile Asp
 610 615 620
 Leu Val Asn Gly Tyr Gln Cys Asn Cys Gln Pro Gly Thr Ser Gly Val
 625 630 635 640
 Asn Cys Glu Ile Asn Phe Asp Asp Cys Ala Ser Asn Pro Cys Ile His
 645 650 655
 Gly Ile Cys Met Asp Gly Ile Asn Arg Tyr Ser Cys Val Cys Ser Pro
 660 665 670
 Gly Phe Thr Gly Gln Arg Cys Asn Ile Asp Ile Asp Glu Cys Ala Ser
 675 680 685
 Asn Pro Cys Arg Lys Gly Ala Thr Cys Ile Asn Gly Val Asn Gly Phe
 690 695 700
 Arg Cys Ile Cys Pro Glu Gly Pro His His Pro Ser Cys Tyr Ser Gln
 705 710 715 720
 Val Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Ile His Gly Asn Cys Thr Gly
 725 730 735
 Gly Leu Ser Gly Tyr Lys Cys Leu Cys Asp Ala Gly Trp Val Gly Ile
 740 745 750
 Asn Cys Glu Val Asp Lys Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Gln Asn
 755 760 765
 Gly Gly Thr Cys Asp Asn Leu Val Asn Gly Tyr Arg Cys Thr Cys Lys
 770 775 780

Lys Gly Phe Lys Gly Tyr Asn Cys Gln Val Asn Ile Asp Glu Cys Ala
785 790 795 800

Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gln Gly Thr Cys Phe Asp Asp Ile Ser Gly
805 810 815

Tyr Thr Cys His Cys Val Leu Pro Tyr Thr Gly Lys Asn Cys Gln Thr
820 825 830

Val Leu Ala Pro Cys Ser Pro Asn Pro Cys Glu Asn Ala Ala Val Cys
835 840 845

Lys Glu Ser Pro Asn Phe Glu Ser Tyr Thr Cys Leu Cys Ala Pro Gly
850 855 860

Trp Gln Gly Gln Arg Cys Thr Ile Asp Ile Asp Glu Cys Ile Ser Lys

865 870 875 880

Pro Cys Met Asn His Gly Leu Cys His Asn Thr Gln Gly Ser Tyr Met
885 890 895

Cys Glu Cys Pro Pro Gly Phe Ser Gly Met Asp Cys Glu Glu Asp Ile
900 905 910

Asp Asp Cys Leu Ala Asn Pro Cys Gln Asn Gly Gly Ser Cys Met Asp
915 920 925

Gly Val Asn Thr Phe Ser Cys Leu Cys Leu Pro Gly Phe Thr Gly Asp
930 935 940

Lys Cys Gln Thr Asp Met Asn Glu Cys Leu Ser Glu Pro Cys Lys Asn
945 950 955 960

Gly Gly Thr Cys Ser Asp Tyr Val Asn Ser Tyr Thr Cys Lys Cys Gln
965 970 975

Ala Gly Phe Asp Gly Val His Cys Glu Asn Asn Ile Asn Glu Cys Thr
980 985 990

Glu Ser Ser Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Ile Asn Ser
995 1000 1005

Phe Ser Cys Leu Cys Pro Val Gly Phe Thr Gly Ser Phe Cys Leu His

1010 1015 1020

Glu Ile Asn Glu Cys Ser Ser His Pro Cys Leu Asn Glu Gly Thr Cys

1025 1030 1035 1040
 Val Asp Gly Leu Gly Thr Tyr Arg Cys Ser Cys Pro Leu Gly Tyr Thr
 1045 1050 1055
 Gly Lys Asn Cys Gln Thr Leu Val Asn Leu Cys Ser Arg Ser Pro Cys
 1060 1065 1070
 Lys Asn Lys Gly Thr Cys Val Gln Lys Lys Ala Glu Ser Gln Cys Leu
 1075 1080 1085

 Cys Pro Ser Gly Trp Ala Gly Ala Tyr Cys Asp Val Pro Asn Val Ser
 1090 1095 1100
 Cys Asp Ile Ala Ala Ser Arg Arg Gly Val Leu Val Glu His Leu Cys
 1105 1110 1115 1120
 Gln His Ser Gly Val Cys Ile Asn Ala Gly Asn Thr His Tyr Cys Gln
 1125 1130 1135
 Cys Pro Leu Gly Tyr Thr Gly Ser Tyr Cys Glu Glu Gln Leu Asp Glu
 1140 1145 1150
 Cys Ala Ser Asn Pro Cys Gln His Gly Ala Thr Cys Ser Asp Phe Ile

 1155 1160 1165
 Gly Gly Tyr Arg Cys Glu Cys Val Pro Gly Tyr Gln Gly Val Asn Cys
 1170 1175 1180
 Glu Tyr Glu Val Asp Glu Cys Gln Asn Gln Pro Cys Gln Asn Gly Gly
 1185 1190 1195 1200
 Thr Cys Ile Asp Leu Val Asn His Phe Lys Cys Ser Cys Pro Pro Gly
 1205 1210 1215
 Thr Arg Gly Leu Leu Cys Glu Glu Asn Ile Asp Asp Cys Ala Arg Gly
 1220 1225 1230

 Pro His Cys Leu Asn Gly Gly Gln Cys Met Asp Arg Ile Gly Gly Tyr
 1235 1240 1245
 Ser Cys Arg Cys Leu Pro Gly Phe Ala Gly Glu Arg Cys Glu Gly Asp
 1250 1255 1260
 Ile Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Ser Ser Glu Gly Ser Leu Asp
 1265 1270 1275 1280
 Cys Ile Gln Leu Thr Asn Asp Tyr Leu Cys Val Cys Arg Ser Ala Phe

1285 1290 1295
Thr Gly Arg His Cys Glu Thr Phe Val Asp Val Cys Pro Gln Met Pro

1300 1305 1310
Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Ala Val Ala Ser Asn Met Pro Asp Gly

1315 1320 1325
Phe Ile Cys Arg Cys Pro Pro Gly Phe Ser Gly Ala Arg Cys Gln Ser

1330 1335 1340
Ser Cys Gly Gln Val Lys Cys Arg Lys Gly Glu Gln Cys Val His Thr

1345 1350 1355 1360
Ala Ser Gly Pro Arg Cys Phe Cys Pro Ser Pro Arg Asp Cys Glu Ser

1365 1370 1375

Gly Cys Ala Ser Ser Pro Cys Gln His Gly Gly Ser Cys His Pro Gln

1380 1385 1390

Arg Gln Pro Pro Tyr Tyr Ser Cys Gln Cys Ala Pro Pro Phe Ser Gly

1395 1400 1405

Ser Arg Cys Glu Leu Tyr Thr Ala Pro Pro Ser Thr Pro Pro Ala Thr

1410 1415 1420

Cys Leu Ser Gln Tyr Cys Ala Asp Lys Ala Arg Asp Gly Val Cys Asp

1425 1430 1435 1440

Glu Ala Cys Asn Ser His Ala Cys Gln Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser

1445 1450 1455

Leu Thr Met Glu Asn Pro Trp Ala Asn Cys Ser Ser Pro Leu Pro Cys

1460 1465 1470

Trp Asp Tyr Ile Asn Asn Gln Cys Asp Glu Leu Cys Asn Thr Val Glu

1475 1480 1485

Cys Leu Phe Asp Asn Phe Glu Cys Gln Gly Asn Ser Lys Thr Cys Lys

1490 1495 1500

Tyr Asp Lys Tyr Cys Ala Asp His Phe Lys Asp Asn His Cys Asp Gln

1505 1510 1515 1520

Gly Cys Asn Ser Glu Glu Cys Gly Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Ala

1525 1530 1535

Asp Gln Pro Glu Asn Leu Ala Glu Gly Thr Leu Val Ile Val Val Leu
 1540 1545 1550
 Met Pro Pro Glu Gln Leu Leu Gln Asp Ala Arg Ser Phe Leu Arg Ala
 1555 1560 1565
 Leu Gly Thr Leu Leu His Thr Asn Leu Arg Ile Lys Arg Asp Ser Gln
 1570 1575 1580
 Gly Glu Leu Met Val Tyr Pro Tyr Tyr Gly Glu Lys Ser Ala Ala Met

 1585 1590 1595 1600
 Lys Lys Gln Arg Met Thr Arg Arg Ser Leu Pro Gly Glu Gln Glu Gln
 1605 1610 1615
 Glu Val Ala Gly Ser Lys Val Phe Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys
 1620 1625 1630
 Val Gln Asp Ser Asp His Cys Phe Lys Asn Thr Asp Ala Ala Ala Ala
 1635 1640 1645
 Leu Leu Ala Ser His Ala Ile Gln Gly Thr Leu Ser Tyr Pro Leu Val
 1650 1655 1660

 Ser Val Val Ser Glu Ser Leu Thr Pro Glu Arg Thr Gln Leu Leu Tyr
 1665 1670 1675 1680
 Leu Leu Ala Val Ala Val Val Ile Ile Leu Phe Ile Ile Leu Leu Gly
 1685 1690 1695
 Val Ile Met Ala Lys Arg Lys Arg Lys His Gly Ser Leu Trp Leu Pro
 1700 1705 1710
 Glu Gly Phe Thr Leu Arg Arg Asp Ala Ser Asn His Lys Arg Arg Glu
 1715 1720 1725
 Pro Val Gly Gln Asp Ala Val Gly Leu Lys Asn Leu Ser Val Gln Val

 1730 1735 1740
 Ser Glu Ala Asn Leu Ile Gly Thr Gly Thr Ser Glu His Trp Val Asp
 1745 1750 1755 1760
 Asp Glu Gly Pro Gln Pro Lys Lys Val Lys Ala Glu Asp Glu Ala Leu
 1765 1770 1775
 Leu Ser Glu Glu Asp Asp Pro Ile Asp Arg Arg Pro Trp Thr Gln Gln
 1780 1785 1790

His Leu Glu Ala Ala Asp Ile Arg Arg Thr Pro Ser Leu Ala Leu Thr
1795 1800 1805

Pro Pro Gln Ala Glu Gln Glu Val Asp Val Leu Asp Val Asn Val Arg
1810 1815 1820

Gly Pro Asp Gly Cys Thr Pro Leu Met Leu Ala Ser Leu Arg Gly Gly
1825 1830 1835 1840

Ser Ser Asp Leu Ser Asp Glu Asp Glu Asp Ala Glu Asp Ser Ser Ala
1845 1850 1855

Asn Ile Ile Thr Asp Leu Val Tyr Gln Gly Ala Ser Leu Gln Ala Gln
1860 1865 1870

Thr Asp Arg Thr Gly Glu Met Ala Leu His Leu Ala Ala Arg Tyr Ser
1875 1880 1885

Arg Ala Asp Ala Ala Lys Arg Leu Leu Asp Ala Gly Ala Asp Ala Asn
1890 1895 1900

Ala Gln Asp Asn Met Gly Arg Cys Pro Leu His Ala Ala Val Ala Ala
1905 1910 1915 1920

Asp Ala Gln Gly Val Phe Gln Ile Leu Ile Arg Asn Arg Val Thr Asp
1925 1930 1935

Leu Asp Ala Arg Met Asn Asp Gly Thr Thr Pro Leu Ile Leu Ala Ala
1940 1945 1950

Arg Leu Ala Val Glu Gly Met Val Ala Glu Leu Ile Asn Cys Gln Ala
1955 1960 1965

Asp Val Asn Ala Val Asp Asp His Gly Lys Ser Ala Leu His Trp Ala
1970 1975 1980

Ala Ala Val Asn Asn Val Glu Ala Thr Leu Leu Leu Leu Lys Asn Gly
1985 1990 1995 2000

Ala Asn Arg Asp Met Gln Asp Asn Lys Glu Glu Thr Pro Leu Phe Leu
2005 2010 2015

Ala Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Glu Ala Ala Lys Ile Leu Leu Asp His
2020 2025 2030

Phe Ala Asn Arg Asp Ile Thr Asp His Met Asp Arg Leu Pro Arg Asp

2035 2040 2045
 Val Ala Arg Asp Arg Met His His Asp Ile Val Arg Leu Leu Asp Glu
 2050 2055 2060
 Tyr Asn Val Thr Pro Ser Pro Pro Gly Thr Val Leu Thr Ser Ala Leu
 2065 2070 2075 2080
 Ser Pro Val Ile Cys Gly Pro Asn Arg Ser Phe Leu Ser Leu Lys His
 2085 2090 2095

 Thr Pro Met Gly Lys Lys Ser Arg Arg Pro Ser Ala Lys Ser Thr Met
 2100 2105 2110
 Pro Thr Ser Leu Pro Asn Leu Ala Lys Glu Ala Lys Asp Ala Lys Gly
 2115 2120 2125
 Ser Arg Arg Lys Lys Ser Leu Ser Glu Lys Val Gln Leu Ser Glu Ser
 2130 2135 2140
 Ser Val Thr Leu Ser Pro Val Asp Ser Leu Glu Ser Pro His Thr Tyr
 2145 2150 2155 2160
 Val Ser Asp Thr Thr Ser Ser Pro Met Ile Thr Ser Pro Gly Ile Leu

 2165 2170 2175
 Gln Ala Ser Pro Asn Pro Met Leu Ala Thr Ala Ala Pro Pro Ala Pro
 2180 2185 2190
 Val His Ala Gln His Ala Leu Ser Phe Ser Asn Leu His Glu Met Gln
 2195 2200 2205
 Pro Leu Ala His Gly Ala Ser Thr Val Leu Pro Ser Val Ser Gln Leu
 2210 2215 2220
 Leu Ser His His His Ile Val Ser Pro Gly Ser Gly Ser Ala Gly Ser
 2225 2230 2235 2240

 Leu Ser Arg Leu His Pro Val Pro Val Pro Ala Asp Trp Met Asn Arg
 2245 2250 2255
 Met Glu Val Asn Glu Thr Gln Tyr Asn Glu Met Phe Gly Met Val Leu
 2260 2265 2270
 Ala Pro Ala Glu Gly Thr His Pro Gly Ile Ala Pro Gln Ser Arg Pro
 2275 2280 2285
 Pro Glu Gly Lys His Ile Thr Thr Pro Arg Glu Pro Leu Pro Pro Ile

2290 2295 2300
 Val Thr Phe Gln Leu Ile Pro Lys Gly Ser Ile Ala Gln Pro Ala Gly

 2305 2310 2315 2320
 Ala Pro Gln Pro Gln Ser Thr Cys Pro Pro Ala Val Ala Gly Pro Leu

 2325 2330 2335
 Pro Thr Met Tyr Gln Ile Pro Glu Met Ala Arg Leu Pro Ser Val Ala

 2340 2345 2350
 Phe Pro Thr Ala Met Met Pro Gln Gln Asp Gly Gln Val Ala Gln Thr

 2355 2360 2365
 Ile Leu Pro Ala Tyr His Pro Phe Pro Ala Ser Val Gly Lys Tyr Pro

 2370 2375 2380

 Thr Pro Pro Ser Gln His Ser Tyr Ala Ser Ser Asn Ala Ala Glu Arg
 2385 2390 2395 2400
 Thr Pro Ser His Ser Gly His Leu Gln Gly Glu His Pro Tyr Leu Thr

 2405 2410 2415
 Pro Ser Pro Glu Ser Pro Asp Gln Trp Ser Ser Ser Ser Pro His Ser

 2420 2425 2430
 Ala Ser Asp Trp Ser Asp Val Thr Thr Ser Pro Thr Pro Gly Gly Ala

 2435 2440 2445
 Gly Gly Gly Gln Arg Gly Pro Gly Thr His Met Ser Glu Pro Pro His

 2450 2455 2460
 Asn Asn Met Gln Val Tyr Ala
 2465 2470
 <210> 9
 <211> 2321
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 9
 Met Gly Pro Gly Ala Arg Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg Pro Met Ser
 1 5 10 15
 Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Val Arg Ala Leu Pro Leu Leu Leu Leu
 20 25 30

Leu Ala Gly Pro Gly Ala Ala Ala Pro Pro Cys Leu Asp Gly Ser Pro
 35 40 45

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

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

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

 260 265 270
 Glu Asp Val Asp Glu Cys Gln Leu Gln Pro Asn Ala Cys His Asn Gly

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

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

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

 Gly Gly Val Cys Lys Asp Arg Val Asn Gly Phe Ser Cys Thr Cys Pro
 485 490 495
 Ser Gly Phe Ser Gly Ser Thr Cys Gln Leu Asp Val Asp Glu Cys Ala
 500 505 510
 Ser Thr Pro Cys Arg Asn Gly Ala Lys Cys Val Asp Gln Pro Asp Gly
 515 520 525
 Tyr Glu Cys Arg Cys Ala Glu Gly Phe Glu Gly Thr Leu Cys Asp Arg

530 535 540
 Asn Val Asp Asp Cys Ser Pro Asp Pro Cys His His Gly Arg Cys Val

 545 550 555 560
 Asp Gly Ile Ala Ser Phe Ser Cys Ala Cys Ala Pro Gly Tyr Thr Gly

 565 570 575
 Thr Arg Cys Glu Ser Gln Val Asp Glu Cys Arg Ser Gln Pro Cys Arg

 580 585 590
 His Gly Gly Lys Cys Leu Asp Leu Val Asp Lys Tyr Leu Cys Arg Cys

 595 600 605
 Pro Ser Gly Thr Thr Gly Val Asn Cys Glu Val Asn Ile Asp Asp Cys

 610 615 620

 Ala Ser Asn Pro Cys Thr Phe Gly Val Cys Arg Asp Gly Ile Asn Arg
 625 630 635 640
 Tyr Asp Cys Val Cys Gln Pro Gly Phe Thr Gly Pro Leu Cys Asn Val

 645 650 655
 Glu Ile Asn Glu Cys Ala Ser Ser Pro Cys Gly Glu Gly Gly Ser Cys

 660 665 670
 Val Asp Gly Glu Asn Gly Phe Arg Cys Leu Cys Pro Pro Gly Ser Leu

 675 680 685
 Pro Pro Leu Cys Leu Pro Pro Ser His Pro Cys Ala His Glu Pro Cys

 690 695 700
 Ser His Gly Ile Cys Tyr Asp Ala Pro Gly Gly Phe Arg Cys Val Cys
 705 710 715 720
 Glu Pro Gly Trp Ser Gly Pro Arg Cys Ser Gln Ser Leu Ala Arg Asp

 725 730 735
 Ala Cys Glu Ser Gln Pro Cys Arg Ala Gly Gly Thr Cys Ser Ser Asp

 740 745 750
 Gly Met Gly Phe His Cys Thr Cys Pro Pro Gly Val Gln Gly Arg Gln

 755 760 765

 Cys Glu Leu Leu Ser Pro Cys Thr Pro Asn Pro Cys Glu His Gly Gly

 770 775 780

Arg Cys Glu Ser Ala Pro Gly Gln Leu Pro Val Cys Ser Cys Pro Gln
785 790 795 800
Gly Trp Gln Gly Pro Arg Cys Gln Gln Asp Val Asp Glu Cys Ala Gly
805 810 815
Pro Ala Pro Cys Gly Pro His Gly Ile Cys Thr Asn Leu Ala Gly Ser
820 825 830
Phe Ser Cys Thr Cys His Gly Gly Tyr Thr Gly Pro Ser Cys Asp Gln
835 840 845
Asp Ile Asn Asp Cys Asp Pro Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys
850 855 860
Gln Asp Gly Val Gly Ser Phe Ser Cys Ser Cys Leu Pro Gly Phe Ala
865 870 875 880
Gly Pro Arg Cys Ala Arg Asp Val Asp Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys
885 890 895
Gly Pro Gly Thr Cys Thr Asp His Val Ala Ser Phe Thr Cys Thr Cys
900 905 910
Pro Pro Gly Tyr Gly Gly Phe His Cys Glu Gln Asp Leu Pro Asp Cys
915 920 925
Ser Pro Ser Ser Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Val Asn
930 935 940
Ser Phe Ser Cys Leu Cys Arg Pro Gly Tyr Thr Gly Ala His Cys Gln
945 950 955 960
His Glu Ala Asp Pro Cys Leu Ser Arg Pro Cys Leu His Gly Gly Val
965 970 975
Cys Ser Ala Ala His Pro Gly Phe Arg Cys Thr Cys Leu Glu Ser Phe
980 985 990
Thr Gly Pro Gln Cys Gln Thr Leu Val Asp Trp Cys Ser Arg Gln Pro
995 1000 1005
Cys Gln Asn Gly Gly Arg Cys Val Gln Thr Gly Ala Tyr Cys Leu Cys
1010 1015 1020
Pro Pro Gly Trp Ser Gly Arg Leu Cys Asp Ile Arg Ser Leu Pro Cys
1025 1030 1035 1040

Arg Glu Ala Ala Ala Gln Ile Gly Val Arg Leu Glu Gln Leu Cys Gln
1045 1050 1055

Ala Gly Gly Gln Cys Val Asp Glu Asp Ser Ser His Tyr Cys Val Cys
1060 1065 1070

Pro Glu Gly Arg Thr Gly Ser His Cys Glu Gln Glu Val Asp Pro Cys
1075 1080 1085

Leu Ala Gln Pro Cys Gln His Gly Gly Thr Cys Arg Gly Tyr Met Gly
1090 1095 1100

Gly Tyr Met Cys Glu Cys Leu Pro Gly Tyr Asn Gly Asp Asn Cys Glu
1105 1110 1115 1120

Asp Asp Val Asp Glu Cys Ala Ser Gln Pro Cys Gln His Gly Gly Ser
1125 1130 1135

Cys Ile Asp Leu Val Ala Arg Tyr Leu Cys Ser Cys Pro Pro Gly Thr
1140 1145 1150

Leu Gly Val Leu Cys Glu Ile Asn Glu Asp Asp Cys Gly Pro Gly Pro
1155 1160 1165

Pro Leu Asp Ser Gly Pro Arg Cys Leu His Asn Gly Thr Cys Val Asp
1170 1175 1180

Leu Val Gly Gly Phe Arg Cys Thr Cys Pro Pro Gly Tyr Thr Gly Leu
1185 1190 1195 1200

Arg Cys Glu Ala Asp Ile Asn Glu Cys Arg Ser Gly Ala Cys His Ala
1205 1210 1215

Ala His Thr Arg Asp Cys Leu Gln Asp Pro Gly Gly Gly Phe Arg Cys
1220 1225 1230

Leu Cys His Ala Gly Phe Ser Gly Pro Arg Cys Gln Thr Val Leu Ser
1235 1240 1245

Pro Cys Glu Ser Gln Pro Cys Gln His Gly Gly Gln Cys Arg Pro Ser
1250 1255 1260

Pro Gly Pro Gly Gly Gly Leu Thr Phe Thr Cys His Cys Ala Gln Pro
1265 1270 1275 1280

Phe Trp Gly Pro Arg Cys Glu Arg Val Ala Arg Ser Cys Arg Glu Leu

| | | |
|---|------|------|
| 1285 | 1290 | 1295 |
| Gln Cys Pro Val Gly Val Pro Cys Gln Gln Thr Pro Arg Gly Pro Arg | | |
| 1300 | 1305 | 1310 |
| Cys Ala Cys Pro Pro Gly Leu Ser Gly Pro Ser Cys Arg Ser Phe Pro | | |
| 1315 | 1320 | 1325 |
| Gly Ser Pro Pro Gly Ala Ser Asn Ala Ser Cys Ala Ala Ala Pro Cys | | |
| 1330 | 1335 | 1340 |
| | | |
| Leu His Gly Gly Ser Cys Arg Pro Ala Pro Leu Ala Pro Phe Phe Arg | | |
| 1345 | 1350 | 1355 |
| Cys Ala Cys Ala Gln Gly Trp Thr Gly Pro Arg Cys Glu Ala Pro Ala | | |
| 1365 | 1370 | 1375 |
| Ala Ala Pro Glu Val Ser Glu Glu Pro Arg Cys Pro Arg Ala Ala Cys | | |
| 1380 | 1385 | 1390 |
| Gln Ala Lys Arg Gly Asp Gln Arg Cys Asp Arg Glu Cys Asn Ser Pro | | |
| 1395 | 1400 | 1405 |
| Gly Cys Gly Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Ser Val Gly Asp Pro | | |
| | | |
| 1410 | 1415 | 1420 |
| Trp Arg Gln Cys Glu Ala Leu Gln Cys Trp Arg Leu Phe Asn Asn Ser | | |
| 1425 | 1430 | 1435 |
| Arg Cys Asp Pro Ala Cys Ser Ser Pro Ala Cys Leu Tyr Asp Asn Phe | | |
| 1445 | 1450 | 1455 |
| Asp Cys His Ala Gly Gly Arg Glu Arg Thr Cys Asn Pro Val Tyr Glu | | |
| 1460 | 1465 | 1470 |
| Lys Tyr Cys Ala Asp His Phe Ala Asp Gly Arg Cys Asp Gln Gly Cys | | |
| 1475 | 1480 | 1485 |
| | | |
| Asn Thr Glu Glu Cys Gly Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Ser Glu Val | | |
| 1490 | 1495 | 1500 |
| Pro Ala Leu Leu Ala Arg Gly Val Leu Val Leu Thr Val Leu Leu Pro | | |
| 1505 | 1510 | 1515 |
| Pro Glu Glu Leu Leu Arg Ser Ser Ala Asp Phe Leu Gln Arg Leu Ser | | |
| 1525 | 1530 | 1535 |
| Ala Ile Leu Arg Thr Ser Leu Arg Phe Arg Leu Asp Ala His Gly Gln | | |

1540 1545 1550
Ala Met Val Phe Pro Tyr His Arg Pro Ser Pro Gly Ser Glu Pro Arg

1555 1560 1565
Ala Arg Arg Glu Leu Ala Pro Glu Val Ile Gly Ser Val Val Met Leu

1570 1575 1580
Glu Ile Asp Asn Arg Leu Cys Leu Gln Ser Pro Glu Asn Asp His Cys

1585 1590 1595 1600
Phe Pro Asp Ala Gln Ser Ala Ala Asp Tyr Leu Gly Ala Leu Ser Ala

1605 1610 1615
Val Glu Arg Leu Asp Phe Pro Tyr Pro Leu Arg Asp Val Arg Gly Glu

1620 1625 1630

Pro Leu Glu Pro Pro Glu Pro Ser Val Pro Leu Leu Pro Leu Leu Val

1635 1640 1645

Ala Gly Ala Val Leu Leu Leu Val Ile Leu Val Leu Gly Val Met Val

1650 1655 1660

Ala Arg Arg Lys Arg Glu His Ser Thr Leu Trp Phe Pro Glu Gly Phe

1665 1670 1675 1680

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

1685 1690 1695

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

1700 1705 1710

Leu Met Gly Glu Val Ala Thr Asp Trp Met Asp Thr Glu Cys Pro Glu

1715 1720 1725

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

1730 1735 1740

Val Asp Cys Arg Gln Trp Thr Gln His His Leu Val Ala Ala Asp Ile

1745 1750 1755 1760

Arg Val Ala Pro Ala Met Ala Leu Thr Pro Pro Gln Gly Asp Ala Asp

1765 1770 1775

Ala Asp Gly Met Asp Val Asn Val Arg Gly Pro Asp Gly Phe Thr Pro

1780 1785 1790

Leu Met Leu Ala Ser Phe Cys Gly Gly Ala Leu Glu Pro Met Pro Thr
 1795 1800 1805
 Glu Glu Asp Glu Ala Asp Asp Thr Ser Ala Ser Ile Ile Ser Asp Leu
 1810 1815 1820
 Ile Cys Gln Gly Ala Gln Leu Gly Ala Arg Thr Asp Arg Thr Gly Glu
 1825 1830 1835 1840
 Thr Ala Leu His Leu Ala Ala Arg Tyr Ala Arg Ala Asp Ala Ala Lys
 1845 1850 1855
 Arg Leu Leu Asp Ala Gly Ala Asp Thr Asn Ala Gln Asp His Ser Gly
 1860 1865 1870
 Arg Thr Pro Leu His Thr Ala Val Thr Ala Asp Ala Gln Gly Val Phe
 1875 1880 1885
 Gln Ile Leu Ile Arg Asn Arg Ser Thr Asp Leu Asp Ala Arg Met Ala
 1890 1895 1900
 Asp Gly Ser Thr Ala Leu Ile Leu Ala Ala Arg Leu Ala Val Glu Gly
 1905 1910 1915 1920
 Met Val Glu Glu Leu Ile Ala Ser His Ala Asp Val Asn Ala Val Asp
 1925 1930 1935
 Glu Leu Gly Lys Ser Ala Leu His Trp Ala Ala Ala Val Asn Asn Val
 1940 1945 1950
 Glu Ala Thr Leu Ala Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asn Lys Asp Met Gln
 1955 1960 1965
 Asp Ser Lys Glu Glu Thr Pro Leu Phe Leu Ala Ala Arg Glu Gly Ser
 1970 1975 1980
 Tyr Glu Ala Ala Lys Leu Leu Leu Asp His Phe Ala Asn Arg Glu Ile
 1985 1990 1995 2000
 Thr Asp His Leu Asp Arg Leu Pro Arg Asp Val Ala Gln Glu Arg Leu
 2005 2010 2015
 His Gln Asp Ile Val Arg Leu Leu Asp Gln Pro Ser Gly Pro Arg Ser
 2020 2025 2030
 Pro Pro Gly Pro His Gly Leu Gly Pro Leu Leu Cys Pro Pro Gly Ala
 2035 2040 2045

Phe Leu Pro Gly Leu Lys Ala Ala Gln Ser Gly Ser Lys Lys Ser Arg
 2050 2055 2060

 Arg Pro Pro Gly Lys Ala Gly Leu Gly Pro Gln Gly Pro Arg Gly Arg
 2065 2070 2075 2080
 Gly Lys Lys Leu Thr Leu Ala Cys Pro Gly Pro Leu Ala Asp Ser Ser
 2085 2090 2095
 Val Thr Leu Ser Pro Val Asp Ser Leu Asp Ser Pro Arg Pro Phe Gly
 2100 2105 2110
 Gly Pro Pro Ala Ser Pro Gly Gly Phe Pro Leu Glu Gly Pro Tyr Ala
 2115 2120 2125
 Ala Ala Thr Ala Thr Ala Val Ser Leu Ala Gln Leu Gly Gly Pro Gly

 2130 2135 2140
 Arg Ala Gly Leu Gly Arg Gln Pro Pro Gly Gly Cys Val Leu Ser Leu
 2145 2150 2155 2160
 Gly Leu Leu Asn Pro Val Ala Val Pro Leu Asp Trp Ala Arg Leu Pro
 2165 2170 2175
 Pro Pro Ala Pro Pro Gly Pro Ser Phe Leu Leu Pro Leu Ala Pro Gly
 2180 2185 2190
 Pro Gln Leu Leu Asn Pro Gly Thr Pro Val Ser Pro Gln Glu Arg Pro
 2195 2200 2205

 Pro Pro Tyr Leu Ala Val Pro Gly His Gly Glu Glu Tyr Pro Ala Ala
 2210 2215 2220
 Gly Ala His Ser Ser Pro Pro Lys Ala Arg Phe Leu Arg Val Pro Ser
 2225 2230 2235 2240
 Glu His Pro Tyr Leu Thr Pro Ser Pro Glu Ser Pro Glu His Trp Ala
 2245 2250 2255
 Ser Pro Ser Pro Pro Ser Leu Ser Asp Trp Ser Glu Ser Thr Pro Ser
 2260 2265 2270
 Pro Ala Thr Ala Thr Gly Ala Met Ala Thr Thr Thr Gly Ala Leu Pro

 2275 2280 2285
 Ala Gln Pro Leu Pro Leu Ser Val Pro Ser Ser Leu Ala Gln Ala Gln

2290 2295 2300
 Thr Gln Leu Gly Pro Gln Pro Glu Val Thr Pro Lys Arg Gln Val Leu
 2305 2310 2315 2320
 Ala

<210> 10
 <211> 2003
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 10

Met Gln Pro Pro Ser Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Cys Val Ser Val Val Arg Pro Arg Gly Leu Leu Cys Gly Ser Phe Pro
 20 25 30
 Glu Pro Cys Ala Asn Gly Gly Thr Cys Leu Ser Leu Ser Leu Gly Gln
 35 40 45
 Gly Thr Cys Gln Cys Ala Pro Gly Phe Leu Gly Glu Thr Cys Gln Phe
 50 55 60
 Pro Asp Pro Cys Gln Asn Ala Gln Leu Cys Gln Asn Gly Gly Ser Cys
 65 70 75 80
 Gln Ala Leu Leu Pro Ala Pro Leu Gly Leu Pro Ser Ser Pro Ser Pro

 85 90 95
 Leu Thr Pro Ser Phe Leu Cys Thr Cys Leu Pro Gly Phe Thr Gly Glu
 100 105 110
 Arg Cys Gln Ala Lys Leu Glu Asp Pro Cys Pro Pro Ser Phe Cys Ser
 115 120 125
 Lys Arg Gly Arg Cys His Ile Gln Ala Ser Gly Arg Pro Gln Cys Ser
 130 135 140
 Cys Met Pro Gly Trp Thr Gly Glu Gln Cys Gln Leu Arg Asp Phe Cys
 145 150 155 160

Ser Ala Asn Pro Cys Val Asn Gly Gly Val Cys Leu Ala Thr Tyr Pro
 165 170 175

Gln Ile Gln Cys His Cys Pro Pro Gly Phe Glu Gly His Ala Cys Glu
180 185 190

Arg Asp Val Asn Glu Cys Phe Gln Asp Pro Gly Pro Cys Pro Lys Gly
195 200 205

Thr Ser Cys His Asn Thr Leu Gly Ser Phe Gln Cys Leu Cys Pro Val
210 215 220

Gly Gln Glu Gly Pro Arg Cys Glu Leu Arg Ala Gly Pro Cys Pro Pro

225 230 235 240

Arg Gly Cys Ser Asn Gly Gly Thr Cys Gln Leu Met Pro Glu Lys Asp
245 250 255

Ser Thr Phe His Leu Cys Leu Cys Pro Pro Gly Phe Ile Gly Pro Asp
260 265 270

Cys Glu Val Asn Pro Asp Asn Cys Val Ser His Gln Cys Gln Asn Gly
275 280 285

Gly Thr Cys Gln Asp Gly Leu Asp Thr Tyr Thr Cys Leu Cys Pro Glu
290 295 300

Thr Trp Thr Gly Trp Asp Cys Ser Glu Asp Val Asp Glu Cys Glu Thr
305 310 315 320

Gln Gly Pro Pro His Cys Arg Asn Gly Gly Thr Cys Gln Asn Ser Ala
325 330 335

Gly Ser Phe His Cys Val Cys Val Ser Gly Trp Gly Gly Thr Ser Cys
340 345 350

Glu Glu Asn Leu Asp Asp Cys Ile Ala Ala Thr Cys Ala Pro Gly Ser
355 360 365

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

370 375 380

Arg Thr Gly Leu Leu Cys His Leu Glu Asp Met Cys Leu Ser Gln Pro
385 390 395 400

Cys His Gly Asp Ala Gln Cys Ser Thr Asn Pro Leu Thr Gly Ser Thr
405 410 415

Leu Cys Leu Cys Gln Pro Gly Tyr Ser Gly Pro Thr Cys His Gln Asp
420 425 430

Leu Asp Glu Cys Leu Met Ala Gln Gln Gly Pro Ser Pro Cys Glu His
 435 440 445

 Gly Gly Ser Cys Leu Asn Thr Pro Gly Ser Phe Asn Cys Leu Cys Pro
 450 455 460
 Pro Gly Tyr Thr Gly Ser Arg Cys Glu Ala Asp His Asn Glu Cys Leu
 465 470 475 480
 Ser Gln Pro Cys His Pro Gly Ser Thr Cys Leu Asp Leu Leu Ala Thr
 485 490 495
 Phe His Cys Leu Cys Pro Pro Gly Leu Glu Gly Gln Leu Cys Glu Val
 500 505 510
 Glu Thr Asn Glu Cys Ala Ser Ala Pro Cys Leu Asn His Ala Asp Cys
 515 520 525
 His Asp Leu Leu Asn Gly Phe Gln Cys Ile Cys Leu Pro Gly Phe Ser
 530 535 540
 Gly Thr Arg Cys Glu Glu Asp Ile Asp Glu Cys Arg Ser Ser Pro Cys
 545 550 555 560
 Ala Asn Gly Gly Gln Cys Gln Asp Gln Pro Gly Ala Phe His Cys Lys
 565 570 575
 Cys Leu Pro Gly Phe Glu Gly Pro Arg Cys Gln Thr Glu Val Asp Glu
 580 585 590

 Cys Leu Ser Asp Pro Cys Pro Val Gly Ala Ser Cys Leu Asp Leu Pro
 595 600 605
 Gly Ala Phe Phe Cys Leu Cys Pro Ser Gly Phe Thr Gly Gln Leu Cys
 610 615 620
 Glu Val Pro Leu Cys Ala Pro Asn Leu Cys Gln Pro Lys Gln Ile Cys
 625 630 635 640
 Lys Asp Gln Lys Asp Lys Ala Asn Cys Leu Cys Pro Asp Gly Ser Pro
 645 650 655
 Gly Cys Ala Pro Pro Glu Asp Asn Cys Thr Cys His His Gly His Cys
 660 665 670
 Gln Arg Ser Ser Cys Val Cys Asp Val Gly Trp Thr Gly Pro Glu Cys

675 680 685
 Glu Ala Glu Leu Gly Gly Cys Ile Ser Ala Pro Cys Ala His Gly Gly
 690 695 700
 Thr Cys Tyr Pro Gln Pro Ser Gly Tyr Asn Cys Thr Cys Pro Thr Gly
 705 710 715 720
 Tyr Thr Gly Pro Thr Cys Ser Glu Glu Met Thr Ala Cys His Ser Gly
 725 730 735

 Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Asn Pro Ser Pro Gly Gly Tyr Tyr
 740 745 750
 Cys Thr Cys Pro Pro Ser His Thr Gly Pro Gln Cys Gln Thr Ser Thr
 755 760 765
 Asp Tyr Cys Val Ser Ala Pro Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asn
 770 775 780
 Arg Pro Gly Thr Phe Ser Cys Leu Cys Ala Met Gly Phe Gln Gly Pro
 785 790 795 800
 Arg Cys Glu Gly Lys Leu Arg Pro Ser Cys Ala Asp Ser Pro Cys Arg

 805 810 815
 Asn Arg Ala Thr Cys Gln Asp Ser Pro Gln Gly Pro Arg Cys Leu Cys
 820 825 830
 Pro Thr Gly Tyr Thr Gly Gly Ser Cys Gln Thr Leu Met Asp Leu Cys
 835 840 845
 Ala Gln Lys Pro Cys Pro Arg Asn Ser His Cys Leu Gln Thr Gly Pro
 850 855 860
 Ser Phe His Cys Leu Cys Leu Gln Gly Trp Thr Gly Pro Leu Cys Asn
 865 870 875 880

 Leu Pro Leu Ser Ser Cys Gln Lys Ala Ala Leu Ser Gln Gly Ile Asp
 885 890 895
 Val Ser Ser Leu Cys His Asn Gly Gly Leu Cys Val Asp Ser Gly Pro
 900 905 910
 Ser Tyr Phe Cys His Cys Pro Pro Gly Phe Gln Gly Ser Leu Cys Gln
 915 920 925
 Asp His Val Asn Pro Cys Glu Ser Arg Pro Cys Gln Asn Gly Ala Thr

930 935 940
 Cys Met Ala Gln Pro Ser Gly Tyr Leu Cys Gln Cys Ala Pro Gly Tyr

 945 950 955 960
 Asp Gly Gln Asn Cys Ser Lys Glu Leu Asp Ala Cys Gln Ser Gln Pro

 965 970 975
 Cys His Asn His Gly Thr Cys Thr Pro Lys Pro Gly Gly Phe His Cys

 980 985 990
 Ala Cys Pro Pro Gly Phe Val Gly Leu Arg Cys Glu Gly Asp Val Asp

 995 1000 1005
 Glu Cys Leu Asp Gln Pro Cys His Pro Thr Gly Thr Ala Ala Cys His

 1010 1015 1020

 Ser Leu Ala Asn Ala Phe Tyr Cys Gln Cys Leu Pro Gly His Thr Gly
 1025 1030 1035 1040
 Gln Trp Cys Glu Val Glu Ile Asp Pro Cys His Ser Gln Pro Cys Phe

 1045 1050 1055
 His Gly Gly Thr Cys Glu Ala Thr Ala Gly Ser Pro Leu Gly Phe Ile

 1060 1065 1070
 Cys His Cys Pro Lys Gly Phe Glu Gly Pro Thr Cys Ser His Arg Ala

 1075 1080 1085
 Pro Ser Cys Gly Phe His His Cys His His Gly Gly Leu Cys Leu Pro

 1090 1095 1100
 Ser Pro Lys Pro Gly Phe Pro Pro Arg Cys Ala Cys Leu Ser Gly Tyr
 1105 1110 1115 1120
 Gly Gly Pro Asp Cys Leu Thr Pro Pro Ala Pro Lys Gly Cys Gly Pro

 1125 1130 1135
 Pro Ser Pro Cys Leu Tyr Asn Gly Ser Cys Ser Glu Thr Thr Gly Leu

 1140 1145 1150
 Gly Gly Pro Gly Phe Arg Cys Ser Cys Pro His Ser Ser Pro Gly Pro

 1155 1160 1165

 Arg Cys Gln Lys Pro Gly Ala Lys Gly Cys Glu Gly Arg Ser Gly Asp
 1170 1175 1180

Gly Ala Cys Asp Ala Gly Cys Ser Gly Pro Gly Gly Asn Trp Asp Gly
 1185 1190 1195 1200
 Gly Asp Cys Ser Leu Gly Val Pro Asp Pro Trp Lys Gly Cys Pro Ser
 1205 1210 1215
 His Ser Arg Cys Trp Leu Leu Phe Arg Asp Gly Gln Cys His Pro Gln
 1220 1225 1230
 Cys Asp Ser Glu Glu Cys Leu Phe Asp Gly Tyr Asp Cys Glu Thr Pro
 1235 1240 1245
 Pro Ala Cys Thr Pro Ala Tyr Asp Gln Tyr Cys His Asp His Phe His
 1250 1255 1260
 Asn Gly His Cys Glu Lys Gly Cys Asn Thr Ala Glu Cys Gly Trp Asp
 1265 1270 1275 1280
 Gly Gly Asp Cys Arg Pro Glu Asp Gly Asp Pro Glu Trp Gly Pro Ser
 1285 1290 1295
 Leu Ala Leu Leu Val Val Leu Ser Pro Pro Ala Leu Asp Gln Gln Leu
 1300 1305 1310
 Phe Ala Leu Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Leu Arg Val Gly Leu Trp
 1315 1320 1325
 Val Arg Lys Asp Arg Asp Gly Arg Asp Met Val Tyr Pro Tyr Pro Gly
 1330 1335 1340
 Ala Arg Ala Glu Glu Lys Leu Gly Gly Thr Arg Asp Pro Thr Tyr Gln
 1345 1350 1355 1360
 Glu Arg Ala Ala Pro Gln Thr Gln Pro Leu Gly Lys Glu Thr Asp Ser
 1365 1370 1375
 Leu Ser Ala Gly Phe Val Val Val Met Gly Val Asp Leu Ser Arg Cys
 1380 1385 1390
 Gly Pro Asp His Pro Ala Ser Arg Cys Pro Trp Asp Pro Gly Leu Leu
 1395 1400 1405
 Leu Arg Phe Leu Ala Ala Met Ala Ala Val Gly Ala Leu Glu Pro Leu
 1410 1415 1420
 Leu Pro Gly Pro Leu Leu Ala Val His Pro His Ala Gly Thr Ala Pro
 1425 1430 1435 1440

Pro Ala Asn Gln Leu Pro Trp Pro Val Leu Cys Ser Pro Val Ala Gly
1445 1450 1455

Val Ile Leu Leu Ala Leu Gly Ala Leu Leu Val Leu Gln Leu Ile Arg
1460 1465 1470

Arg Arg Arg Arg Glu His Gly Ala Leu Trp Leu Pro Pro Gly Phe Thr
1475 1480 1485

Arg Arg Pro Arg Thr Gln Ser Ala Pro His Arg Arg Arg Pro Pro Leu
1490 1495 1500

Gly Glu Asp Ser Ile Gly Leu Lys Ala Leu Lys Pro Lys Ala Glu Val
1505 1510 1515 1520

Asp Glu Asp Gly Val Val Met Cys Ser Gly Pro Glu Glu Gly Glu Glu
1525 1530 1535

Val Gly Gln Ala Glu Glu Thr Gly Pro Pro Ser Thr Cys Gln Leu Trp
1540 1545 1550

Ser Leu Ser Gly Gly Cys Gly Ala Leu Pro Gln Ala Ala Met Leu Thr
1555 1560 1565

Pro Pro Gln Glu Ser Glu Met Glu Ala Pro Asp Leu Asp Thr Arg Gly
1570 1575 1580

Pro Asp Gly Val Thr Pro Leu Met Ser Ala Val Cys Cys Gly Glu Val
1585 1590 1595 1600

Gln Ser Gly Thr Phe Gln Gly Ala Trp Leu Gly Cys Pro Glu Pro Trp
1605 1610 1615

Glu Pro Leu Leu Asp Gly Gly Ala Cys Pro Gln Ala His Thr Val Gly
1620 1625 1630

Thr Gly Glu Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Phe Ser Arg Pro Thr
1635 1640 1645

Ala Ala Arg Arg Leu Leu Glu Ala Gly Ala Asn Pro Asn Gln Pro Asp
1650 1655 1660

Arg Ala Gly Arg Thr Pro Leu His Ala Ala Val Ala Ala Asp Ala Arg
1665 1670 1675 1680

Glu Val Cys Gln Leu Leu Leu Arg Ser Arg Gln Thr Ala Val Asp Ala

1685 1690 1695
 Arg Thr Glu Asp Gly Thr Thr Pro Leu Met Leu Ala Ala Arg Leu Ala
 1700 1705 1710
 Val Glu Asp Leu Val Glu Glu Leu Ile Ala Ala Gln Ala Asp Val Gly
 1715 1720 1725
 Ala Arg Asp Lys Trp Gly Lys Thr Ala Leu His Trp Ala Ala Ala Val
 1730 1735 1740

 Asn Asn Ala Arg Ala Ala Arg Ser Leu Leu Gln Ala Gly Ala Asp Lys
 1745 1750 1755 1760
 Asp Ala Gln Asp Asn Arg Glu Gln Thr Pro Leu Phe Leu Ala Ala Arg
 1765 1770 1775
 Glu Gly Ala Val Glu Val Ala Gln Leu Leu Leu Gly Leu Gly Ala Ala
 1780 1785 1790
 Arg Glu Leu Arg Asp Gln Ala Gly Leu Ala Pro Ala Asp Val Ala His
 1795 1800 1805
 Gln Arg Asn His Trp Asp Leu Leu Thr Leu Leu Glu Gly Ala Gly Pro

 1810 1815 1820
 Pro Glu Ala Arg His Lys Ala Thr Pro Gly Arg Glu Ala Gly Pro Phe
 1825 1830 1835 1840
 Pro Arg Ala Arg Thr Val Ser Val Ser Val Pro Pro His Gly Gly Gly
 1845 1850 1855
 Ala Leu Pro Arg Cys Arg Thr Leu Ser Ala Gly Ala Gly Pro Arg Gly
 1860 1865 1870
 Gly Gly Ala Cys Leu Gln Ala Arg Thr Trp Ser Val Asp Leu Ala Ala
 1875 1880 1885

 Arg Gly Gly Gly Ala Tyr Ser His Cys Arg Ser Leu Ser Gly Val Gly
 1890 1895 1900
 Ala Gly Gly Gly Pro Thr Pro Arg Gly Arg Arg Phe Ser Ala Gly Met
 1905 1910 1915 1920
 Arg Gly Pro Arg Pro Asn Pro Ala Ile Met Arg Gly Arg Tyr Gly Val
 1925 1930 1935
 Ala Ala Gly Arg Gly Gly Arg Val Ser Thr Asp Asp Trp Pro Cys Asp

1940 1945 1950
Trp Val Ala Leu Gly Ala Cys Gly Ser Ala Ser Asn Ile Pro Ile Pro

1955 1960 1965
Pro Pro Cys Leu Thr Pro Ser Pro Glu Arg Gly Ser Pro Gln Leu Asp

1970 1975 1980
Cys Gly Pro Pro Ala Leu Gln Glu Met Pro Ile Asn Gln Gly Gly Glu

1985 1990 1995 2000
Gly Lys Lys

<210> 11
<211> 2470
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 11

Met Pro Asp Leu Arg Pro Ala Ala Leu Arg Ala Leu Leu Trp Leu Trp
1 5 10 15

Leu Cys Gly Ala Gly Pro Ala His Ala Leu Gln Cys Arg Gly Gly Gln
20 25 30

Glu Pro Cys Val Asn Glu Gly Thr Cys Val Thr Tyr His Asn Gly Thr
35 40 45

Gly Phe Cys Arg Cys Pro Glu Gly Phe Leu Gly Glu Tyr Cys Gln His
50 55 60

Arg Asp Pro Cys Glu Lys Asn Arg Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Val
65 70 75 80

Pro Gln Gly Met Leu Gly Lys Ala Thr Cys Arg Cys Ala Pro Gly Phe

85 90 95
Thr Gly Glu Asp Cys Gln Tyr Ser Thr Ser His Pro Cys Phe Val Ser

100 105 110
Arg Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys His Met Leu Ser Arg Asp Thr

115 120 125
Tyr Glu Cys Thr Cys Gln Val Gly Phe Thr Gly Lys Gln Cys Gln Trp

130 135 140

Thr Asp Ala Cys Leu Ser His Pro Cys Glu Asn Gly Ser Thr Cys Thr
145 150 155 160

Ser Val Ala Ser Gln Phe Ser Cys Lys Cys Pro Ala Gly Leu Thr Gly
165 170 175

Gln Lys Cys Glu Ala Asp Ile Asn Glu Cys Asp Ile Pro Gly Arg Cys
180 185 190

Gln His Gly Gly Thr Cys Leu Asn Leu Pro Gly Ser Tyr Arg Cys Gln
195 200 205

Cys Gly Gln Gly Phe Thr Gly Gln His Cys Asp Ser Pro Tyr Val Arg
210 215 220

Gly Leu Pro Cys Val Asn Gly Gly Thr Cys Arg Gln Thr Gly Asp Phe

225 230 235 240

Thr Leu Glu Cys Asn Cys Leu Pro Gly Phe Glu Gly Ser Thr Cys Glu
245 250 255

Arg Asn Ile Asp Asp Cys Pro Asn His Lys Cys Gln Asn Gly Gly Val
260 265 270

Cys Val Asp Gly Val Asn Thr Tyr Asn Cys Arg Cys Pro Pro Gln Trp
275 280 285

Thr Gly Gln Phe Cys Thr Glu Asp Val Asp Glu Cys Leu Leu Gln Pro
290 295 300

Asn Ala Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Thr Asn Arg Asn Gly Gly Tyr
305 310 315 320

Gly Cys Val Cys Val Asn Gly Trp Ser Gly Asp Asp Cys Ser Glu Asn
325 330 335

Ile Asp Asp Cys Ala Tyr Ala Ser Cys Thr Pro Gly Ser Thr Cys Ile
340 345 350

Asp Arg Val Ala Ser Phe Ser Cys Leu Cys Pro Glu Gly Lys Ala Gly
355 360 365

Leu Leu Cys His Leu Asp Asp Ala Cys Ile Ser Asn Pro Cys His Lys

370 375 380

Gly Ala Leu Cys Asp Thr Asn Pro Leu Asn Gly Gln Tyr Ile Cys Thr

385 390 395 400
 Cys Pro Gln Gly Tyr Lys Gly Ala Asp Cys Thr Glu Asp Val Asp Glu
 405 410 415
 Cys Ala Met Ala Asn Ser Asn Pro Cys Glu His Ala Gly Lys Cys Val
 420 425 430
 Asn Thr Asp Gly Ala Phe His Cys Glu Cys Leu Lys Gly Tyr Ala Gly
 435 440 445

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

 515 520 525
 Ile Asp Ile Asp Asp Cys Ser Ser Thr Pro Cys Leu Asn Gly Ala Lys
 530 535 540
 Cys Ile Asp His Pro Asn Gly Tyr Glu Cys Gln Cys Ala Thr Gly Phe
 545 550 555 560
 Thr Gly Ile Leu Cys Asp Glu Asn Ile Asp Asn Cys Asp Pro Asp Pro
 565 570 575
 Cys His His Gly Gln Cys Gln Asp Gly Ile Asp Ser Tyr Thr Cys Ile
 580 585 590

 Cys Asn Pro Gly Tyr Met Gly Ala Ile Cys Ser Asp Gln Ile Asp Glu
 595 600 605
 Cys Tyr Ser Ser Pro Cys Leu Asn Asp Gly Arg Cys Ile Asp Leu Val
 610 615 620
 Asn Gly Tyr Gln Cys Asn Cys Gln Pro Gly Thr Ser Gly Leu Asn Cys
 625 630 635 640
 Glu Ile Asn Phe Asp Asp Cys Ala Ser Asn Pro Cys Met His Gly Val

645 650 655
Cys Val Asp Gly Ile Asn Arg Tyr Ser Cys Val Cys Ser Pro Gly Phe

660 665 670
Thr Gly Gln Arg Cys Asn Ile Asp Ile Asp Glu Cys Ala Ser Asn Pro

675 680 685
Cys Arg Lys Gly Ala Thr Cys Ile Asn Asp Val Asn Gly Phe Arg Cys

690 695 700
Ile Cys Pro Glu Gly Pro His His Pro Ser Cys Tyr Ser Gln Val Asn

705 710 715 720
Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Ile His Gly Asn Cys Thr Gly Gly Leu

725 730 735

Ser Gly Tyr Lys Cys Leu Cys Asp Ala Gly Trp Val Gly Val Asn Cys
740 745 750

Glu Val Asp Lys Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Gln Asn Gly Gly
755 760 765

Thr Cys Asn Asn Leu Val Asn Gly Tyr Arg Cys Thr Cys Lys Lys Gly
770 775 780

Phe Lys Gly Tyr Asn Cys Gln Val Asn Ile Asp Glu Cys Ala Ser Asn
785 790 795 800

Pro Cys Leu Asn Gln Gly Thr Cys Phe Asp Asp Val Ser Gly Tyr Thr

805 810 815
Cys His Cys Met Leu Pro Tyr Thr Gly Lys Asn Cys Gln Thr Val Leu

820 825 830
Ala Pro Cys Ser Pro Asn Pro Cys Glu Asn Ala Ala Val Cys Lys Glu

835 840 845
Ala Pro Asn Phe Glu Ser Phe Ser Cys Leu Cys Ala Pro Gly Trp Gln

850 855 860
Gly Lys Arg Cys Thr Val Asp Val Asp Glu Cys Ile Ser Lys Pro Cys

865 870 875 880

Met Asn Asn Gly Val Cys His Asn Thr Gln Gly Ser Tyr Val Cys Glu
885 890 895

Cys Pro Pro Gly Phe Ser Gly Met Asp Cys Glu Glu Asp Ile Asn Asp
 900 905 910
 Cys Leu Ala Asn Pro Cys Gln Asn Gly Gly Ser Cys Val Asp His Val
 915 920 925
 Asn Thr Phe Ser Cys Gln Cys His Pro Gly Phe Ile Gly Asp Lys Cys
 930 935 940
 Gln Thr Asp Met Asn Glu Cys Leu Ser Glu Pro Cys Lys Asn Gly Gly

 945 950 955 960
 Thr Cys Ser Asp Tyr Val Asn Ser Tyr Thr Cys Thr Cys Pro Ala Gly
 965 970 975
 Phe His Gly Val His Cys Glu Asn Asn Ile Asp Glu Cys Thr Glu Ser
 980 985 990
 Ser Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Ile Asn Ser Phe Ser
 995 1000 1005
 Cys Leu Cys Pro Val Gly Phe Thr Gly Pro Phe Cys Leu His Asp Ile
 1010 1015 1020

 Asn Glu Cys Ser Ser Asn Pro Cys Leu Asn Ala Gly Thr Cys Val Asp
 1025 1030 1035 1040
 Gly Leu Gly Thr Tyr Arg Cys Ile Cys Pro Leu Gly Tyr Thr Gly Lys
 1045 1050 1055
 Asn Cys Gln Thr Leu Val Asn Leu Cys Ser Arg Ser Pro Cys Lys Asn
 1060 1065 1070
 Lys Gly Thr Cys Val Gln Glu Lys Ala Arg Pro His Cys Leu Cys Pro
 1075 1080 1085
 Pro Gly Trp Asp Gly Ala Tyr Cys Asp Val Leu Asn Val Ser Cys Lys

 1090 1095 1100
 Ala Ala Ala Leu Gln Lys Gly Val Pro Val Glu His Leu Cys Gln His
 1105 1110 1115 1120
 Ser Gly Ile Cys Ile Asn Ala Gly Asn Thr His His Cys Gln Cys Pro
 1125 1130 1135
 Leu Gly Tyr Thr Gly Ser Tyr Cys Glu Glu Gln Leu Asp Glu Cys Ala
 1140 1145 1150

Ser Asn Pro Cys Gln His Gly Ala Thr Cys Asn Asp Phe Ile Gly Gly

1155

1160

1165

Tyr Arg Cys Glu Cys Val Pro Gly Tyr Gln Gly Val Asn Cys Glu Tyr

1170

1175

1180

Glu Val Asp Glu Cys Gln Asn Gln Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys

1185

1190

1195

1200

Ile Asp Leu Val Asn His Phe Lys Cys Ser Cys Pro Pro Gly Thr Arg

1205

1210

1215

Gly Leu Leu Cys Glu Glu Asn Ile Asp Glu Cys Ala Gly Gly Pro His

1220

1225

1230

Cys Leu Asn Gly Gly Gln Cys Val Asp Arg Ile Gly Gly Tyr Thr Cys

1235

1240

1245

Arg Cys Leu Pro Gly Phe Ala Gly Glu Arg Cys Glu Gly Asp Ile Asn

1250

1255

1260

Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Ser Ser Glu Gly Ser Leu Asp Cys Val

1265

1270

1275

1280

Gln Leu Lys Asn Asn Tyr Asn Cys Ile Cys Arg Ser Ala Phe Thr Gly

1285

1290

1295

Arg His Cys Glu Thr Phe Leu Asp Val Cys Pro Gln Lys Pro Cys Leu

1300

1305

1310

Asn Gly Gly Thr Cys Ala Val Ala Ser Asn Met Pro Asp Gly Phe Ile

1315

1320

1325

Cys Arg Cys Pro Pro Gly Phe Ser Gly Ala Arg Leu Gln Ser Ser Cys

1330

1335

1340

Gly Gln Val Lys Cys Arg Arg Gly Glu Gln Cys Ile His Thr Asp Ser

1345

1350

1355

1360

Gly Pro Arg Cys Phe Cys Leu Asn Pro Lys Asp Cys Glu Ser Gly Cys

1365

1370

1375

Ala Ser Asn Pro Cys Gln His Gly Gly Thr Cys Tyr Pro Gln Arg Gln

1380

1385

1390

Pro Pro His Tyr Ser Cys Arg Cys Pro Pro Ser Phe Gly Gly Ser His

1395 1400 1405
 Cys Glu Leu Tyr Thr Ala Pro Thr Ser Thr Pro Pro Ala Thr Cys Gln
 1410 1415 1420
 Ser Gln Tyr Cys Ala Asp Lys Ala Arg Asp Gly Ile Cys Asp Glu Ala
 1425 1430 1435 1440
 Cys Asn Ser His Ala Cys Gln Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Thr
 1445 1450 1455

 Met Glu Asp Pro Trp Ala Asn Cys Thr Ser Thr Leu Arg Cys Trp Glu
 1460 1465 1470
 Tyr Ile Asn Asn Gln Cys Asp Glu Gln Cys Asn Thr Ala Glu Cys Leu
 1475 1480 1485
 Phe Asp Asn Phe Glu Cys Gln Arg Asn Ser Lys Thr Cys Lys Tyr Asp
 1490 1495 1500
 Lys Tyr Cys Ala Asp His Phe Lys Asp Asn His Cys Asp Gln Gly Cys
 1505 1510 1515 1520
 Asn Ser Glu Glu Cys Gly Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Ser Asp Gln

 1525 1530 1535
 Pro Glu Asn Leu Ala Glu Gly Thr Leu Ile Ile Val Val Leu Leu Pro
 1540 1545 1550
 Pro Glu Gln Leu Leu Gln Asp Ser Arg Ser Phe Leu Arg Ala Leu Gly
 1555 1560 1565
 Thr Leu Leu His Thr Asn Leu Arg Ile Lys Gln Asp Ser Gln Gly Ala
 1570 1575 1580
 Leu Met Val Tyr Pro Tyr Phe Gly Glu Lys Ser Ala Ala Met Lys Lys
 1585 1590 1595 1600

 Gln Lys Met Thr Arg Arg Ser Leu Pro Glu Glu Gln Glu Gln Glu Gln
 1605 1610 1615
 Glu Val Ile Gly Ser Lys Ile Phe Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys
 1620 1625 1630
 Val Gln Asp Ser Asp Gln Cys Phe Lys Asn Thr Asp Ala Ala Ala Ala
 1635 1640 1645
 Leu Leu Ala Ser His Ala Ile Gln Gly Thr Leu Ser Tyr Pro Leu Val

1650 1655 1660
Ser Val Phe Ser Glu Leu Glu Ser Pro Arg Asn Ala Gln Leu Leu Tyr

1665 1670 1675 1680
Leu Leu Ala Val Ala Val Val Ile Ile Leu Phe Phe Ile Leu Leu Gly

1685 1690 1695
Val Ile Met Ala Lys Arg Lys Gln Ala Trp Leu Pro Leu Ala Ala Gly

1700 1705 1710
Arg Phe Thr Leu Arg Arg Asp Ser Ser Asn His Lys Arg Arg Glu Pro

1715 1720 1725
Val Gly Gln Asp Ala Val Gly Leu Lys Asn Leu Ser Val Gln Val Ser

1730 1735 1740

Glu Ala Asn Leu Ile Gly Ser Gly Thr Ser Glu His Trp Val Asp Asp

1745 1750 1755 1760
Glu Gly Pro Gln Pro Lys Lys Ala Lys Ala Glu Asp Glu Ala Leu Leu

1765 1770 1775
Ser Glu Asp Asp Pro Ile Asp Arg Arg Pro Trp Thr Gln Gln His Leu

1780 1785 1790
Glu Ala Ala Asp Ile Ser His Thr Pro Ser Leu Ala Leu Thr Pro Pro

1795 1800 1805
Gln Ala Glu Gln Glu Val Asp Val Leu Asp Val Asn Val Arg Gly Pro

1810 1815 1820
Asp Gly Cys Thr Pro Leu Met Leu Ala Ser Leu Arg Gly Gly Ser Ser

1825 1830 1835 1840
Asp Leu Ser Asp Glu Asp Glu Asp Ala Glu Asp Ser Ser Ala Asn Ile

1845 1850 1855
Ile Thr Asp Leu Val Tyr Gln Gly Ala Ser Leu Gln Ala Gln Thr Asp

1860 1865 1870
Arg Thr Gly Glu Met Ala Leu His Leu Ala Ala Arg Tyr Ser Arg Ala

1875 1880 1885

Asp Ala Ala Lys Arg Leu Leu Asp Ala Gly Ala Asp Arg Asn Ala Gln

1890 1895 1900

Asp Asn Met Gly Arg Cys Pro Leu His Ala Ala Val Ala Gly Asp Ala
 1905 1910 1915 1920
 Gln Gly Val Phe Gln Ile Leu Ile Arg Asn Arg Val Thr Asp Leu Asp
 1925 1930 1935
 Ala Arg Met Asn Asp Gly Thr Thr Pro Leu Ile Leu Ala Ala Arg Leu
 1940 1945 1950
 Ala Val Glu Gly Met Val Ala Glu Leu Ile Asn Cys Gln Ala Asp Val
 1955 1960 1965
 Asn Ala Val Asp Asp His Gly Lys Ser Ala Leu His Trp Ala Ala Ala
 1970 1975 1980
 Val Asn Asn Val Glu Ala Thr Leu Leu Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asn
 1985 1990 1995 2000
 Arg Asp Met Gln Asp Asn Lys Glu Glu Thr Pro Leu Phe Leu Ala Ala
 2005 2010 2015
 Arg Glu Gly Ser Tyr Glu Ala Ala Lys Ile Leu Leu Asp His Phe Ala
 2020 2025 2030
 Asn Arg Asp Ile Thr Asp His Met Asp Arg Leu Pro Arg Asp Val Ala
 2035 2040 2045
 Arg Asp Arg Met His His Asp Ile Val Arg Leu Leu Asp Glu Tyr Asn
 2050 2055 2060
 Val Thr Pro Ser Pro Pro Gly Thr Val Leu Thr Ser Ala Leu Ser Pro
 2065 2070 2075 2080
 Val Leu Cys Gly Pro Asn Arg Ser Phe Leu Ser Leu Lys His Thr Pro
 2085 2090 2095
 Met Gly Lys Lys Ala Arg Arg Pro Asn Thr Lys Ser Thr Met Pro Thr
 2100 2105 2110
 Ser Leu Pro Asn Leu Ala Lys Glu Ala Lys Asp Ala Lys Gly Ser Arg
 2115 2120 2125
 Arg Lys Lys Cys Leu Asn Glu Lys Val Gln Leu Ser Glu Ser Ser Val
 2130 2135 2140
 Thr Leu Ser Pro Val Asp Ser Leu Glu Ser Pro His Thr Tyr Val Ser
 2145 2150 2155 2160

Asp Ala Thr Ser Ser Pro Met Ile Thr Ser Pro Gly Ile Leu Gln Ala
2165 2170 2175

Ser Pro Thr Pro Leu Leu Ala Ala Ala Ala Pro Ala Ala Pro Val His
2180 2185 2190

Thr Gln His Ala Leu Ser Phe Ser Asn Leu His Asp Met Gln Pro Leu
2195 2200 2205

Ala Pro Gly Ala Ser Thr Val Leu Pro Ser Val Ser Gln Leu Leu Ser
2210 2215 2220

His His His Ile Ala Pro Pro Gly Ser Ser Ser Ala Gly Ser Leu Gly
2225 2230 2235 2240

Arg Leu His Pro Val Pro Val Pro Ala Asp Trp Met Asn Arg Val Glu
2245 2250 2255

Met Asn Glu Thr Gln Tyr Ser Glu Met Phe Gly Met Val Leu Ala Pro
2260 2265 2270

Ala Glu Gly Ala His Pro Gly Ile Ala Ala Pro Gln Ser Arg Pro Pro
2275 2280 2285

Glu Gly Lys His Met Ser Thr Gln Arg Glu Pro Leu Pro Pro Ile Val
2290 2295 2300

Thr Phe Gln Leu Ile Pro Lys Arg Ser Ile Ala Gln Ala Ala Gly Ala
2305 2310 2315 2320

Pro Gln Thr Gln Ser Ser Cys Pro Pro Ala Val Ala Gly Pro Leu Pro
2325 2330 2335

Ser Met Tyr Gln Ile Pro Glu Met Pro Arg Leu Pro Ser Val Ala Phe
2340 2345 2350

Pro Pro Thr Met Met Pro Gln Gln Glu Gly Gln Val Ala Gln Thr Ile
2355 2360 2365

Val Pro Thr Tyr His Pro Phe Pro Ala Ser Val Gly Lys Tyr Pro Thr
2370 2375 2380

Pro Pro Ser Gln His Ser Tyr Ala Ser Ser Asn Ala Ala Glu Arg Thr
2385 2390 2395 2400

Pro Ser His Gly Gly His Leu Gln Gly Glu His Pro Tyr Leu Thr Pro

2405 2410 2415
 Ser Pro Glu Ser Pro Asp Gln Trp Ser Ser Ser Ser Pro His Ser Ala
 2420 2425 2430
 Ser Asp Trp Ser Asp Val Thr Thr Ser Pro Thr Pro Gly Gly Gly Gly
 2435 2440 2445
 Gly Gly Gln Arg Gly Pro Gly Thr His Met Ser Glu Pro Pro His Ser
 2450 2455 2460

Asn Met Gln Val Tyr Ala

2465 2470

<210> 12

<211> 1964

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 12

Met Gln Pro Gln Leu Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Asn Phe Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gln Cys Ala Pro Gly Phe Leu Gly Glu Thr Cys Gln Phe Pro Asp Pro

50 55 60

Cys Arg Asp Thr Gln Leu Cys Lys Asn Gly Gly Ser Cys Gln Ala Leu

65 70 75 80

Leu Pro Thr Pro Pro Ser Ser Arg Ser Pro Thr Ser Pro Leu Thr Pro

85 90 95

His Phe Ser Cys Thr Cys Pro Ser Gly Phe Thr Gly Asp Arg Cys Gln

100 105 110

Thr His Leu Glu Glu Leu Cys Pro Pro Ser Phe Cys Ser Asn Gly Gly

115 120 125

His Cys Tyr Val Gln Ala Ser Gly Arg Pro Gln Cys Ser Cys Glu Pro

130 135 140

Gly Trp Thr Gly Glu Gln Cys Gln Leu Arg Asp Phe Cys Ser Ala Asn
 145 150 155 160
 Pro Cys Ala Asn Gly Gly Val Cys Leu Ala Thr Tyr Pro Gln Ile Gln
 165 170 175
 Cys Arg Cys Pro Pro Gly Phe Glu Gly His Thr Cys Glu Arg Asp Ile
 180 185 190
 Asn Glu Cys Phe Leu Glu Pro Gly Pro Cys Pro Gln Gly Thr Ser Cys

 195 200 205
 His Asn Thr Leu Gly Ser Tyr Gln Cys Leu Cys Pro Val Gly Gln Glu
 210 215 220
 Gly Pro Gln Cys Lys Leu Arg Lys Gly Ala Cys Pro Pro Gly Ser Cys
 225 230 235 240
 Leu Asn Gly Gly Thr Cys Gln Leu Val Pro Glu Gly His Ser Thr Phe
 245 250 255
 His Leu Cys Leu Cys Pro Pro Gly Phe Thr Gly Leu Asp Cys Glu Met
 260 265 270

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

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

Asn Ala Gln Cys Ser Thr Asn Pro Leu Thr Gly Ser Thr Leu Cys Ile
405 410 415

Cys Gln Pro Gly Tyr Ser Gly Ser Thr Cys His Gln Asp Leu Asp Glu
420 425 430

Cys Gln Met Ala Gln Gln Gly Pro Ser Pro Cys Glu His Gly Gly Ser
435 440 445

Cys Ile Asn Thr Pro Gly Ser Phe Asn Cys Leu Cys Leu Pro Gly Tyr
450 455 460

Thr Gly Ser Arg Cys Glu Ala Asp His Asn Glu Cys Leu Ser Gln Pro
465 470 475 480

Cys His Pro Gly Ser Thr Cys Leu Asp Leu Leu Ala Thr Phe His Cys
485 490 495

Leu Cys Pro Pro Gly Leu Glu Gly Arg Leu Cys Glu Val Glu Val Asn
500 505 510

Glu Cys Thr Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gln Ala Ala Cys His Asp Leu
515 520 525

Leu Asn Gly Phe Gln Cys Leu Cys Leu Pro Gly Phe Thr Gly Ala Arg
530 535 540

Cys Glu Lys Asp Met Asp Glu Cys Ser Ser Thr Pro Cys Ala Asn Gly
545 550 555 560

Gly Arg Cys Arg Asp Gln Pro Gly Ala Phe Tyr Cys Glu Cys Leu Pro
565 570 575

Gly Phe Glu Gly Pro His Cys Glu Lys Glu Val Asp Glu Cys Leu Ser
580 585 590

Asp Pro Cys Pro Val Gly Ala Ser Cys Leu Asp Leu Pro Gly Ala Phe
595 600 605

Phe Cys Leu Cys Arg Pro Gly Phe Thr Gly Gln Leu Cys Glu Val Pro
610 615 620

Leu Cys Thr Pro Asn Met Cys Gln Pro Gly Gln Gln Cys Gln Gly Gln
625 630 635 640

Glu His Arg Ala Pro Cys Leu Cys Pro Asp Gly Ser Pro Gly Cys Val

645 650 655
 Pro Ala Glu Asp Asn Cys Pro Cys His His Gly His Cys Gln Arg Ser
 660 665 670
 Leu Cys Val Cys Asp Glu Gly Trp Thr Gly Pro Glu Cys Glu Thr Glu
 675 680 685
 Leu Gly Gly Cys Ile Ser Thr Pro Cys Ala His Gly Gly Thr Cys His
 690 695 700

 Pro Gln Pro Ser Gly Tyr Asn Cys Thr Cys Pro Ala Gly Tyr Met Gly
 705 710 715 720
 Leu Thr Cys Ser Glu Glu Val Thr Ala Cys His Ser Gly Pro Cys Leu
 725 730 735
 Asn Gly Gly Ser Cys Ser Ile Arg Pro Glu Gly Tyr Ser Cys Thr Cys
 740 745 750
 Leu Pro Ser His Thr Gly Arg His Cys Gln Thr Ala Val Asp His Cys
 755 760 765
 Val Ser Ala Ser Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Val Asn Lys Pro Gly

 770 775 780
 Thr Phe Phe Cys Leu Cys Ala Thr Gly Phe Gln Gly Leu His Cys Glu
 785 790 795 800
 Glu Lys Thr Asn Pro Ser Cys Ala Asp Ser Pro Cys Arg Asn Lys Ala
 805 810 815
 Thr Cys Gln Asp Thr Pro Arg Gly Ala Arg Cys Leu Cys Ser Pro Gly
 820 825 830
 Tyr Thr Gly Ser Ser Cys Gln Thr Leu Ile Asp Leu Cys Ala Arg Lys
 835 840 845

 Pro Cys Pro His Thr Ala Arg Cys Leu Gln Ser Gly Pro Ser Phe Gln
 850 855 860
 Cys Leu Cys Leu Gln Gly Trp Thr Gly Ala Leu Cys Asp Phe Pro Leu
 865 870 875 880
 Ser Cys Gln Met Ala Ala Met Ser Gln Gly Ile Glu Ile Ser Gly Leu
 885 890 895
 Cys Gln Asn Gly Gly Leu Cys Ile Asp Thr Gly Ser Ser Tyr Phe Cys

900 905 910
Arg Cys Pro Pro Gly Phe Gln Gly Lys Leu Cys Gln Asp Asn Met Asn

915 920 925
Pro Cys Glu Pro Asn Pro Cys His His Gly Ser Thr Cys Val Pro Gln

930 935 940
Pro Ser Gly Tyr Val Cys Gln Cys Ala Pro Gly Tyr Glu Gly Gln Asn

945 950 955 960
Cys Ser Lys Val Leu Glu Ala Cys Gln Ser Gln Pro Cys His Asn His

965 970 975
Gly Thr Cys Thr Ser Arg Pro Gly Gly Phe His Cys Ala Cys Pro Pro

980 985 990
Gly Phe Val Gly Leu Arg Cys Glu Gly Asp Val Asp Glu Cys Leu Asp

995 1000 1005
Arg Pro Cys His Pro Ser Gly Thr Ala Ala Cys His Ser Leu Ala Asn

1010 1015 1020
Ala Phe Tyr Cys Gln Cys Leu Pro Gly His Thr Gly Gln Arg Cys Glu

1025 1030 1035 1040
Val Glu Met Asp Leu Cys Gln Ser Gln Pro Cys Ser Asn Gly Gly Ser

1045 1050 1055
Cys Glu Ile Thr Thr Gly Pro Pro Pro Gly Phe Thr Cys His Cys Pro

1060 1065 1070
Lys Gly Phe Glu Gly Pro Thr Cys Ser His Lys Ala Leu Ser Cys Gly

1075 1080 1085
Ile His His Cys His Asn Gly Gly Leu Cys Leu Pro Ser Pro Lys Pro

1090 1095 1100
Gly Ser Pro Pro Leu Cys Ala Cys Leu Ser Gly Phe Gly Gly Pro Asp

1105 1110 1115 1120
Cys Leu Thr Pro Pro Ala Pro Pro Gly Cys Gly Pro Pro Ser Pro Cys

1125 1130 1135
Leu His Asn Gly Thr Cys Thr Glu Thr Pro Gly Leu Gly Asn Pro Gly

1140 1145 1150
Leu His Asn Gly Thr Cys Thr Glu Thr Pro Gly Leu Gly Asn Pro Gly

Phe Gln Cys Thr Cys Pro Pro Asp Ser Pro Gly Pro Arg Cys Gln Arg
 1155 1160 1165
 Pro Gly Ala Ser Gly Cys Glu Gly Arg Gly Gly Asp Gly Thr Cys Asp
 1170 1175 1180
 Ala Gly Cys Ser Gly Pro Gly Gly Asp Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser
 1185 1190 1195 1200
 Leu Gly Val Pro Asp Pro Trp Lys Gly Cys Pro Pro His Ser Gln Cys
 1205 1210 1215
 Trp Leu Leu Phe Arg Asp Gly Arg Cys His Pro Gln Cys Asp Ser Glu
 1220 1225 1230
 Glu Cys Leu Phe Asp Gly Tyr Asp Cys Glu Ile Pro Leu Thr Cys Ile
 1235 1240 1245
 Pro Ala Tyr Asp Gln Tyr Cys Arg Asp His Phe His Asn Gly His Cys
 1250 1255 1260
 Glu Lys Gly Cys Asn Asn Ala Glu Cys Gly Trp Asp Gly Gly Asp Cys
 1265 1270 1275 1280
 Arg Pro Glu Gly Glu Asp Ser Glu Gly Arg Pro Ser Leu Ala Leu Leu
 1285 1290 1295
 Val Val Leu Arg Pro Pro Ala Leu Asp Gln Gln Leu Leu Ala Leu Ala
 1300 1305 1310
 Arg Val Leu Ser Leu Thr Leu Arg Val Gly Leu Trp Val Arg Lys Asp
 1315 1320 1325
 Ser Glu Gly Arg Asn Met Val Phe Pro Tyr Pro Gly Thr Arg Ala Lys
 1330 1335 1340
 Glu Glu Leu Ser Gly Ala Arg Asp Ser Ser Ser Trp Glu Arg Gln Ala
 1345 1350 1355 1360
 Pro Pro Thr Gln Pro Leu Gly Lys Glu Thr Glu Ser Leu Gly Ala Gly
 1365 1370 1375
 Phe Val Val Val Met Gly Val Asp Leu Ser Arg Cys Gly Pro Glu His
 1380 1385 1390
 Pro Ala Ser Arg Cys Pro Trp Asp Ser Gly Leu Leu Leu Arg Phe Leu
 1395 1400 1405

Ala Ala Met Ala Ala Val Gly Ala Leu Glu Pro Leu Leu Pro Gly Pro
1410 1415 1420

Leu Leu Ala Ala His Pro Gln Ala Gly Thr Arg Pro Pro Ala Asn Gln
1425 1430 1435 1440

Leu Pro Trp Pro Ile Leu Cys Ser Pro Val Val Gly Val Leu Leu Leu
1445 1450 1455

Ala Leu Gly Ala Leu Leu Val Leu Gln Leu Ile Arg Arg Arg Arg Arg
1460 1465 1470

Glu His Gly Ala Leu Trp Leu Pro Pro Gly Phe Ile Arg Arg Pro Gln
1475 1480 1485

Ala Gln Gln Ala Pro His Arg Arg Arg Pro Pro Leu Gly Glu Asp Asn
1490 1495 1500

Ile Gly Leu Lys Ala Leu Lys Pro Glu Ala Glu Val Asp Glu Asp Gly
1505 1510 1515 1520

Val Ala Met Cys Ser Gly Pro Glu Glu Gly Glu Ala Glu Glu Thr Ala
1525 1530 1535

Ser Ala Ser Arg Cys Gln Leu Trp Pro Leu Asn Ser Ser Cys Gly Glu
1540 1545 1550

Leu Pro Gln Ala Ala Met Leu Thr Pro Pro Gln Glu Cys Glu Ser Glu
1555 1560 1565

Val Leu Asp Val Asp Thr Cys Gly Pro Asp Gly Val Thr Pro Leu Met
1570 1575 1580

Ser Ala Val Phe Cys Gly Gly Val Gln Ser Thr Thr Gly Ala Ser Pro
1585 1590 1595 1600

Gln Arg Leu Gly Leu Gly Asn Leu Glu Pro Trp Glu Pro Leu Leu Asp
1605 1610 1615

Arg Gly Ala Cys Pro Gln Ala His Thr Val Gly Thr Gly Glu Thr Pro
1620 1625 1630

Leu His Leu Ala Ala Arg Phe Ser Arg Pro Thr Ala Ala Arg Arg Leu
1635 1640 1645

Leu Glu Ala Gly Ala Asn Pro Asn Gln Pro Asp Arg Ala Gly Arg Thr

1650 1655 1660
 Pro Leu His Thr Ala Val Ala Ala Asp Ala Arg Glu Val Cys Gln Leu
 1665 1670 1675 1680
 Leu Leu Ala Ser Arg Gln Thr Ser Val Asp Ala Arg Thr Glu Asp Gly
 1685 1690 1695
 Thr Thr Pro Leu Met Leu Ala Ala Arg Leu Ala Val Glu Asp Leu Val
 1700 1705 1710

 Glu Glu Leu Ile Ala Ala Arg Ala Asp Val Gly Ala Arg Asp Lys Arg
 1715 1720 1725
 Gly Lys Thr Ala Leu His Trp Ala Ala Ala Val Asn Asn Ala Arg Ala
 1730 1735 1740
 Ala Arg Ser Leu Leu Gln Ala Gly Ala Asp Lys Asp Ala Gln Asp Ser
 1745 1750 1755 1760
 Arg Glu Gln Thr Pro Leu Phe Leu Ala Ala Arg Glu Gly Ala Val Glu
 1765 1770 1775
 Val Ala Gln Leu Leu Leu Glu Leu Gly Ala Ala Arg Gly Leu Arg Asp

 1780 1785 1790
 Gln Ala Gly Leu Ala Pro Gly Asp Val Ala Arg Gln Arg Ser His Trp
 1795 1800 1805
 Asp Leu Leu Thr Leu Leu Glu Gly Ala Gly Pro Thr Thr Gln Glu Ala
 1810 1815 1820
 Arg Ala His Ala Arg Thr Thr Pro Gly Gly Gly Ala Ala Ala Arg Cys
 1825 1830 1835 1840
 Arg Thr Leu Ser Ala Gly Ala Arg Pro Arg Gly Gly Gly Ala Cys Leu
 1845 1850 1855

 Gln Ala Arg Thr Trp Ser Val Asp Leu Gly Ala Arg Gly Gly Lys Val
 1860 1865 1870
 Tyr Ala Arg Cys Arg Ser Arg Ser Gly Ser Cys Gly Gly Pro Thr Thr
 1875 1880 1885
 Arg Gly Arg Arg Phe Ser Ala Gly Ser Arg Gly Arg Arg Gly Ala Arg
 1890 1895 1900
 Ala Ser Gln Asp Asp Trp Pro Arg Asp Trp Val Ala Leu Glu Ala Cys

1905 1910 1915 1920
 Gly Ser Ala Cys Ser Ala Pro Ile Pro Pro Pro Ser Leu Thr Pro Ser

 1925 1930 1935
 Pro Glu Arg Gly Ser Pro Gln Val Ala Trp Gly Leu Pro Val His Gln

 1940 1945 1950
 Glu Ile Pro Leu Asn Ser Val Val Arg Asn Leu Asn

 1955 1960
 <210> 13
 <211> 2318
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 13

Met Gly Leu Gly Ala Arg Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg Leu Met Ala
 1 5 10 15
 Leu Pro Pro Pro Pro Pro Pro Met Arg Ala Leu Pro Leu Leu Leu Leu

 20 25 30
 Leu Ala Gly Leu Gly Ala Ala Ala Pro Pro Cys Leu Asp Gly Ser Pro

 35 40 45
 Cys Ala Asn Gly Gly Arg Cys Thr His Gln Gln Pro Ser Leu Glu Ala

 50 55 60
 Ala Cys Leu Cys Leu Pro Gly Trp Val Gly Glu Arg Cys Gln Leu Glu

 65 70 75 80
 Asp Pro Cys His Ser Gly Pro Cys Ala Gly Arg Gly Val Cys Gln Ser

 85 90 95

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

 100 105 110
 Phe Gln Gly Pro Asp Cys Ser Gln Pro Asp Pro Cys Val Ser Arg Pro

 115 120 125
 Cys Val His Gly Ala Pro Cys Ser Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Ala

 130 135 140
 Cys Ala Cys Pro Pro Gly Tyr Gln Gly Gln Ser Cys Gln Ser Asp Ile

145 150 155 160

Asp Glu Cys Arg Ser Gly Thr Thr Cys Arg His Gly Gly Thr Cys Leu

165 170 175

Asn Thr Pro Gly Ser Phe Arg Cys Gln Cys Pro Leu Gly Tyr Thr Gly

180 185 190

Leu Leu Cys Glu Asn Pro Val Val Pro Cys Ala Pro Ser Pro Cys Arg

195 200 205

Asn Gly Gly Thr Cys Arg Gln Ser Ser Asp Val Thr Tyr Asp Cys Ala

210 215 220

Cys Leu Pro Gly Phe Glu Gly Gln Asn Cys Glu Val Asn Val Asp Asp

225 230 235 240

Cys Pro Gly His Arg Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Val

245 250 255

Asn Thr Tyr Asn Cys Gln Cys Pro Pro Glu Trp Thr Gly Gln Phe Cys

260 265 270

Thr Glu Asp Val Asp Glu Cys Gln Leu Gln Pro Asn Ala Cys His Asn

275 280 285

Gly Gly Thr Cys Phe Asn Leu Leu Gly Gly His Ser Cys Val Cys Val

290 295 300

Asn Gly Trp Thr Gly Glu Ser Cys Ser Gln Asn Ile Asp Asp Cys Ala

305 310 315 320

Thr Ala Val Cys Phe His Gly Ala Thr Cys His Asp Arg Val Ala Ser

325 330 335

Phe Tyr Cys Ala Cys Pro Met Gly Lys Thr Gly Leu Leu Cys His Leu

340 345 350

Asp Asp Ala Cys Val Ser Asn Pro Cys His Glu Asp Ala Ile Cys Asp

355 360 365

Thr Asn Pro Val Ser Gly Arg Ala Ile Cys Thr Cys Pro Pro Gly Phe

370 375 380

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

385 390 395 400

Asn Pro Cys Glu His Leu Gly Arg Cys Val Asn Thr Gln Gly Ser Phe

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

 450 455 460
 Thr Tyr Cys Glu Val Asp Ile Asp Glu Cys Gln Ser Ser Pro Cys Val
 465 470 475 480
 Asn Gly Gly Val Cys Lys Asp Arg Val Asn Gly Phe Ser Cys Thr Cys
 485 490 495
 Pro Ser Gly Phe Ser Gly Ser Met Cys Gln Leu Asp Val Asp Glu Cys
 500 505 510
 Ala Ser Thr Pro Cys Arg Asn Gly Ala Lys Cys Val Asp Gln Pro Asp
 515 520 525

 Gly Tyr Glu Cys Arg Cys Ala Glu Gly Phe Glu Gly Thr Leu Cys Glu
 530 535 540
 Arg Asn Val Asp Asp Cys Ser Pro Asp Pro Cys His His Gly Arg Cys
 545 550 555 560
 Val Asp Gly Ile Ala Ser Phe Ser Cys Ala Cys Ala Pro Gly Tyr Thr
 565 570 575
 Gly Ile Arg Cys Glu Ser Gln Val Asp Glu Cys Arg Ser Gln Pro Cys
 580 585 590
 Arg Tyr Gly Gly Lys Cys Leu Asp Leu Val Asp Lys Tyr Leu Cys Arg

 595 600 605
 Cys Pro Pro Gly Thr Thr Gly Val Asn Cys Glu Val Asn Ile Asp Asp
 610 615 620
 Cys Ala Ser Asn Pro Cys Thr Phe Gly Val Cys Arg Asp Gly Ile Asn
 625 630 635 640
 Arg Tyr Asp Cys Val Cys Gln Pro Gly Phe Thr Gly Pro Leu Cys Asn
 645 650 655
 Val Glu Ile Asn Glu Cys Ala Ser Ser Pro Cys Gly Glu Gly Gly Ser

660 665 670
 Cys Val Asp Gly Glu Asn Gly Phe His Cys Leu Cys Pro Pro Gly Ser
 675 680 685
 Leu Pro Pro Leu Cys Leu Pro Ala Asn His Pro Cys Ala His Lys Pro
 690 695 700
 Cys Ser His Gly Val Cys His Asp Ala Pro Gly Gly Phe Arg Cys Val
 705 710 715 720
 Cys Glu Pro Gly Trp Ser Gly Pro Arg Cys Ser Gln Ser Leu Ala Pro
 725 730 735
 Asp Ala Cys Glu Ser Gln Pro Cys Gln Ala Gly Gly Thr Cys Thr Ser
 740 745 750
 Asp Gly Ile Gly Phe Arg Cys Thr Cys Ala Pro Gly Phe Gln Gly His
 755 760 765
 Gln Cys Glu Val Leu Ser Pro Cys Thr Pro Ser Leu Cys Glu His Gly
 770 775 780
 Gly His Cys Glu Ser Asp Pro Asp Arg Leu Thr Val Cys Ser Cys Pro
 785 790 795 800
 Pro Gly Trp Gln Gly Pro Arg Cys Gln Gln Asp Val Asp Glu Cys Ala
 805 810 815
 Gly Ala Ser Pro Cys Gly Pro His Gly Thr Cys Thr Asn Leu Pro Gly
 820 825 830
 Asn Phe Arg Cys Ile Cys His Arg Gly Tyr Thr Gly Pro Phe Cys Asp
 835 840 845
 Gln Asp Ile Asp Asp Cys Asp Pro Asn Pro Cys Leu His Gly Gly Ser
 850 855 860
 Cys Gln Asp Gly Val Gly Ser Phe Ser Cys Ser Cys Leu Asp Gly Phe
 865 870 875 880
 Ala Gly Pro Arg Cys Ala Arg Asp Val Asp Glu Cys Leu Ser Ser Pro
 885 890 895
 Cys Gly Pro Gly Thr Cys Thr Asp His Val Ala Ser Phe Thr Cys Ala
 900 905 910

Cys Pro Pro Gly Tyr Gly Gly Phe His Cys Glu Ile Asp Leu Pro Asp
 915 920 925
 Cys Ser Pro Ser Ser Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Val
 930 935 940
 Ser Ser Phe Ser Cys Leu Cys Arg Pro Gly Tyr Thr Gly Thr His Cys
 945 950 955 960

 Gln Tyr Glu Ala Asp Pro Cys Phe Ser Arg Pro Cys Leu His Gly Gly
 965 970 975
 Ile Cys Asn Pro Thr His Pro Gly Phe Glu Cys Thr Cys Arg Glu Gly
 980 985 990
 Phe Thr Gly Ser Gln Cys Gln Asn Pro Val Asp Trp Cys Ser Gln Ala
 995 1000 1005
 Pro Cys Gln Asn Gly Gly Arg Cys Val Gln Thr Gly Ala Tyr Cys Ile
 1010 1015 1020
 Cys Pro Pro Gly Trp Ser Gly Arg Leu Cys Asp Ile Gln Ser Leu Pro

 1025 1030 1035 1040
 Cys Thr Glu Ala Ala Ala Gln Met Gly Val Arg Leu Glu Gln Leu Cys
 1045 1050 1055
 Gln Glu Gly Gly Lys Cys Ile Asp Lys Gly Arg Ser His Tyr Cys Val
 1060 1065 1070
 Cys Pro Glu Gly Arg Thr Gly Ser His Cys Glu His Glu Val Asp Pro
 1075 1080 1085
 Cys Thr Ala Gln Pro Cys Gln His Gly Gly Thr Cys Arg Gly Tyr Met
 1090 1095 1100

 Gly Gly Tyr Val Cys Glu Cys Pro Ala Gly Tyr Ala Gly Asp Ser Cys
 1105 1110 1115 1120
 Glu Asp Asn Ile Asp Glu Cys Ala Ser Gln Pro Cys Gln Asn Gly Gly
 1125 1130 1135
 Ser Cys Ile Asp Leu Val Ala Arg Tyr Leu Cys Ser Cys Pro Pro Gly
 1140 1145 1150
 Thr Leu Gly Val Leu Cys Glu Ile Asn Glu Asp Asp Cys Asp Leu Gly
 1155 1160 1165

Pro Ser Leu Asp Ser Gly Val Gln Cys Leu His Asn Gly Thr Cys Val

1170 1175 1180
 Asp Leu Val Gly Gly Phe Arg Cys Asn Cys Pro Pro Gly Tyr Thr Gly
 1185 1190 1195 1200
 Leu His Cys Glu Ala Asp Ile Asn Glu Cys Arg Pro Gly Ala Cys His
 1205 1210 1215
 Ala Ala His Thr Arg Asp Cys Leu Gln Asp Pro Gly Gly His Phe Arg
 1220 1225 1230
 Cys Val Cys His Pro Gly Phe Thr Gly Pro Arg Cys Gln Ile Ala Leu
 1235 1240 1245

Ser Pro Cys Glu Ser Gln Pro Cys Gln His Gly Gly Gln Cys Arg His
 1250 1255 1260
 Ser Leu Gly Arg Gly Gly Gly Leu Thr Phe Thr Cys His Cys Val Pro
 1265 1270 1275 1280
 Pro Phe Trp Gly Leu Arg Cys Glu Arg Val Ala Arg Ser Cys Arg Glu
 1285 1290 1295
 Leu Gln Cys Pro Val Gly Ile Pro Cys Gln Gln Thr Ala Arg Gly Pro
 1300 1305 1310
 Arg Cys Ala Cys Pro Pro Gly Leu Ser Gly Pro Ser Cys Arg Val Ser

1315 1320 1325
 Arg Ala Ser Pro Ser Gly Ala Thr Asn Ala Ser Cys Ala Ser Ala Pro
 1330 1335 1340
 Cys Leu His Gly Gly Ser Cys Leu Pro Val Gln Ser Val Pro Phe Phe
 1345 1350 1355 1360
 Arg Cys Val Cys Ala Pro Gly Trp Gly Gly Pro Arg Cys Glu Thr Pro
 1365 1370 1375
 Ser Ala Ala Pro Glu Val Pro Glu Glu Pro Arg Cys Pro Arg Ala Ala
 1380 1385 1390

Cys Gln Ala Lys Arg Gly Asp Gln Asn Cys Asp Arg Glu Cys Asn Thr
 1395 1400 1405
 Pro Gly Cys Gly Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Val Asp Asp

1410 1415 1420
 Pro Trp Arg Gln Cys Glu Ala Leu Gln Cys Trp Arg Leu Phe Asn Asn
 1425 1430 1435 1440
 Ser Arg Cys Asp Pro Ala Cys Ser Ser Pro Ala Cys Leu Tyr Asp Asn
 1445 1450 1455
 Phe Asp Cys Tyr Ser Gly Gly Arg Asp Arg Thr Cys Asn Pro Val Tyr

 1460 1465 1470
 Glu Lys Tyr Cys Ala Asp His Phe Ala Asp Gly Arg Cys Asp Gln Gly
 1475 1480 1485
 Cys Asn Thr Glu Glu Cys Gly Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Ser Glu
 1490 1495 1500
 Val Pro Ala Leu Leu Ala Arg Gly Val Leu Val Leu Thr Val Leu Leu
 1505 1510 1515 1520
 Pro Pro Glu Glu Leu Leu Arg Ser Ser Ala Asp Phe Leu Gln Arg Leu
 1525 1530 1535

 Ser Ala Ile Leu Arg Thr Ser Leu Arg Phe Arg Leu Asp Ala Arg Gly
 1540 1545 1550
 Gln Ala Met Val Phe Pro Tyr His Arg Pro Ser Pro Gly Ser Glu Ser
 1555 1560 1565
 Arg Val Arg Arg Glu Leu Gly Pro Glu Val Ile Gly Ser Val Val Met
 1570 1575 1580
 Leu Glu Ile Asp Asn Arg Leu Cys Leu Gln Ser Ala Glu Asn Asp His
 1585 1590 1595 1600
 Cys Phe Pro Asp Ala Gln Ser Ala Ala Asp Tyr Leu Gly Ala Leu Ser

 1605 1610 1615
 Ala Val Glu Arg Leu Asp Phe Pro Tyr Pro Leu Arg Asp Val Arg Gly
 1620 1625 1630
 Glu Pro Leu Glu Ala Pro Glu Gln Ser Val Pro Leu Leu Pro Leu Leu
 1635 1640 1645
 Val Ala Gly Ala Val Phe Leu Leu Ile Ile Phe Ile Leu Gly Val Met
 1650 1655 1660
 Val Ala Arg Arg Lys Arg Glu His Ser Thr Leu Trp Phe Pro Glu Gly

1665 1670 1675 1680

Phe Ala Leu His Lys Asp Ile Ala Ala Gly His Lys Gly Arg Arg Glu

 1685 1690 1695

Pro Val Gly Gln Asp Ala Leu Gly Met Lys Asn Met Ala Lys Gly Glu

 1700 1705 1710

Ser Leu Met Gly Glu Val Val Thr Asp Leu Asn Asp Ser Glu Cys Pro

 1715 1720 1725

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

 1730 1735 1740

Pro Glu Asp Cys Arg Gln Trp Thr Gln His His Leu Val Ala Ala Asp

1745 1750 1755 1760

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

 1765 1770 1775

Asp Ala Asp Gly Val Asp Val Asn Val Arg Gly Pro Asp Gly Phe Thr

 1780 1785 1790

Pro Leu Met Leu Ala Ser Phe Cys Gly Gly Ala Leu Glu Pro Met Pro

 1795 1800 1805

Ala Glu Glu Asp Glu Ala Asp Asp Thr Ser Ala Ser Ile Ile Ser Asp

 1810 1815 1820

Leu Ile Cys Gln Gly Ala Gln Leu Gly Ala Arg Thr Asp Arg Thr Gly

1825 1830 1835 1840

Glu Thr Ala Leu His Leu Ala Ala Arg Tyr Ala Arg Ala Asp Ala Ala

 1845 1850 1855

Lys Arg Leu Leu Asp Ala Gly Ala Asp Thr Asn Ala Gln Asp His Ser

 1860 1865 1870

Gly Arg Thr Pro Leu His Thr Ala Val Thr Ala Asp Ala Gln Gly Val

 1875 1880 1885

Phe Gln Ile Leu Ile Arg Asn Arg Ser Thr Asp Leu Asp Ala Arg Met

1890 1895 1900

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

1905 1910 1915 1920

Gly Met Val Glu Glu Leu Ile Ala Ser His Ala Asp Val Asn Ala Val
 1925 1930 1935
 Asp Glu Leu Gly Lys Ser Ala Leu His Trp Ala Ala Ala Val Asn Asn
 1940 1945 1950
 Val Glu Ala Thr Leu Ala Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asn Lys Asp Met
 1955 1960 1965

 Gln Asp Ser Lys Glu Glu Thr Pro Leu Phe Leu Ala Ala Arg Glu Gly
 1970 1975 1980
 Ser Tyr Glu Ala Ala Lys Leu Leu Leu Asp His Leu Ala Asn Arg Glu
 1985 1990 1995 2000
 Ile Thr Asp His Leu Asp Arg Leu Pro Arg Asp Val Ala Gln Glu Arg
 2005 2010 2015
 Leu His Gln Asp Ile Val Arg Leu Leu Asp Gln Pro Ser Gly Pro Arg
 2020 2025 2030
 Ser Pro Ser Gly Pro His Gly Leu Gly Pro Leu Leu Cys Pro Pro Gly

 2035 2040 2045
 Ala Phe Leu Pro Gly Leu Lys Ala Val Gln Ser Gly Thr Lys Lys Ser
 2050 2055 2060
 Arg Arg Pro Pro Gly Lys Thr Gly Leu Gly Pro Gln Gly Thr Arg Gly
 2065 2070 2075 2080
 Arg Gly Lys Lys Leu Thr Leu Ala Cys Pro Gly Pro Leu Ala Asp Ser
 2085 2090 2095
 Ser Val Thr Leu Ser Pro Val Asp Ser Leu Asp Ser Pro Arg Pro Phe
 2100 2105 2110

 Ser Gly Pro Pro Ala Ser Pro Gly Gly Phe Pro Leu Glu Gly Pro Tyr
 2115 2120 2125
 Ala Thr Thr Ala Thr Ala Val Ser Leu Ala Gln Leu Gly Ala Ser Arg
 2130 2135 2140
 Ala Gly Pro Leu Gly Arg Gln Pro Pro Gly Gly Cys Val Leu Ser Phe
 2145 2150 2155 2160
 Gly Leu Leu Asn Pro Val Ala Val Pro Leu Asp Trp Ala Arg Leu Pro
 2165 2170 2175

Pro Pro Ala Pro Pro Gly Pro Ser Phe Leu Leu Pro Leu Ala Pro Gly

2180 2185 2190

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

2195 2200 2205

Pro Pro Tyr Leu Ala Ala Pro Gly His Gly Glu Glu Tyr Pro Ala Ala

2210 2215 2220

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

2225 2230 2235 2240

Glu His Pro Tyr Leu Thr Pro Ser Pro Glu Ser Pro Glu His Trp Ala

2245 2250 2255

Ser Pro Ser Pro Pro Ser Leu Ser Asp Trp Ser Asp Ser Thr Pro Ser

2260 2265 2270

Pro Ala Thr Ala Thr Asn Ala Thr Ala Ser Gly Ala Leu Pro Ala Gln

2275 2280 2285

Pro His Pro Ile Ser Val Pro Ser Leu Pro Gln Ser Gln Thr Gln Leu

2290 2295 2300

Gly Pro Gln Pro Glu Val Thr Pro Lys Arg Gln Val Met Ala

2305 2310 2315

<210> 14

<211> 2471

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 14

Met Pro Ala Leu Arg Pro Ala Ala Leu Arg Ala Leu Leu Trp Leu Trp

1 5 10 15

Leu Cys Gly Ala Gly Pro Ala His Ala Leu Gln Cys Arg Gly Gly Gln

20 25 30

Glu Pro Cys Val Asn Glu Gly Thr Cys Val Thr Tyr His Asn Gly Thr

35 40 45

Gly Tyr Cys Arg Cys Pro Glu Gly Phe Leu Gly Glu Tyr Cys Gln His

50 55 60

Arg Asp Pro Cys Glu Lys Asn Arg Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Val
 65 70 75 80
 Thr Gln Ala Met Leu Gly Lys Ala Thr Cys Arg Cys Ala Pro Gly Phe
 85 90 95
 Thr Gly Glu Asp Cys Gln Tyr Ser Thr Ser His Pro Cys Phe Val Ser
 100 105 110
 Arg Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys His Met Leu Ser Trp Asp Thr
 115 120 125
 Tyr Glu Cys Thr Cys Gln Val Gly Phe Thr Gly Lys Gln Cys Gln Trp
 130 135 140
 Thr Asp Val Cys Leu Ser His Pro Cys Glu Asn Gly Ser Thr Cys Ser
 145 150 155 160
 Ser Val Ala Asn Gln Phe Ser Cys Arg Cys Pro Ala Gly Ile Thr Gly
 165 170 175
 Gln Lys Cys Asp Ala Asp Ile Asn Glu Cys Asp Ile Pro Gly Arg Cys
 180 185 190
 Gln His Gly Gly Thr Cys Leu Asn Leu Pro Gly Ser Tyr Arg Cys Gln
 195 200 205
 Cys Pro Gln Arg Phe Thr Gly Gln His Cys Asp Ser Pro Tyr Val Pro
 210 215 220
 Cys Ala Pro Ser Pro Cys Val Asn Gly Gly Thr Cys Arg Gln Thr Gly
 225 230 235 240
 Asp Phe Thr Ser Glu Cys His Cys Leu Pro Gly Phe Glu Gly Ser Asn
 245 250 255
 Cys Glu Arg Asn Ile Asp Asp Cys Pro Asn His Lys Cys Gln Asn Gly
 260 265 270
 Gly Val Cys Val Asp Gly Val Asn Thr Tyr Asn Cys Arg Cys Pro Pro
 275 280 285
 Gln Trp Thr Gly Gln Phe Cys Thr Glu Asp Val Asp Glu Cys Leu Leu
 290 295 300
 Gln Pro Asn Ala Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Thr Asn Arg Asn Gly
 305 310 315 320

Gly Tyr Gly Cys Val Cys Val Asn Gly Trp Ser Gly Asp Asp Cys Ser
 325 330 335
 Glu Asn Ile Asp Asp Cys Ala Phe Ala Ser Cys Thr Pro Gly Ser Thr
 340 345 350

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

 420 425 430
 Cys Val Asn Thr Asp Gly Ala Phe His Cys Glu Cys Leu Lys Gly Tyr
 435 440 445
 Ala Gly Pro Arg Cys Glu Met Asp Ile Asn Glu Cys His Ser Asp Pro
 450 455 460
 Cys Gln Asn Asp Ala Thr Cys Leu Asp Lys Ile Gly Gly Phe Thr Cys
 465 470 475 480
 Leu Cys Met Pro Gly Phe Lys Gly Val His Cys Glu Leu Glu Val Asn
 485 490 495

 Glu Cys Gln Ser Asn Pro Cys Val Asn Asn Gly Gln Cys Val Asp Lys
 500 505 510
 Val Asn Arg Phe Gln Cys Leu Cys Pro Pro Gly Phe Thr Gly Pro Val
 515 520 525
 Cys Gln Ile Asp Ile Asp Asp Cys Ser Ser Thr Pro Cys Leu Asn Gly
 530 535 540
 Ala Lys Cys Ile Asp His Pro Asn Gly Tyr Glu Cys Gln Cys Ala Thr
 545 550 555 560
 Gly Phe Thr Gly Thr Leu Cys Asp Glu Asn Ile Asp Asn Cys Asp Pro

| | | |
|---|-----|-----|
| 565 | 570 | 575 |
| Asp Pro Cys His His Gly Gln Cys Gln Asp Gly Ile Asp Ser Tyr Thr | | |
| 580 | 585 | 590 |
| Cys Ile Cys Asn Pro Gly Tyr Met Gly Ala Ile Cys Ser Asp Gln Ile | | |
| 595 | 600 | 605 |
| Asp Glu Cys Tyr Ser Ser Pro Cys Leu Asn Asp Gly Arg Cys Ile Asp | | |
| 610 | 615 | 620 |
| Leu Val Asn Gly Tyr Gln Cys Asn Cys Gln Pro Gly Thr Ser Gly Leu | | |
| 625 | 630 | 635 |
| | | 640 |
| | | |
| Asn Cys Glu Ile Asn Phe Asp Asp Cys Ala Ser Asn Pro Cys Leu His | | |
| 645 | 650 | 655 |
| Gly Ala Cys Val Asp Gly Ile Asn Arg Tyr Ser Cys Val Cys Ser Pro | | |
| 660 | 665 | 670 |
| Gly Phe Thr Gly Gln Arg Cys Asn Ile Asp Ile Asp Glu Cys Ala Ser | | |
| 675 | 680 | 685 |
| Asn Pro Cys Arg Lys Asp Ala Thr Cys Ile Asn Asp Val Asn Gly Phe | | |
| 690 | 695 | 700 |
| Arg Cys Met Cys Pro Glu Gly Pro His His Pro Ser Cys Tyr Ser Gln | | |
| | | |
| 705 | 710 | 715 |
| Val Asn Glu Cys Leu Ser Ser Pro Cys Ile His Gly Asn Cys Thr Gly | | |
| 725 | 730 | 735 |
| Gly Leu Ser Gly Tyr Lys Cys Leu Cys Asp Ala Gly Trp Val Gly Ile | | |
| 740 | 745 | 750 |
| Asn Cys Glu Val Asp Lys Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Gln Asn | | |
| 755 | 760 | 765 |
| Gly Gly Thr Cys Asn Asn Leu Val Asn Gly Tyr Arg Cys Thr Cys Lys | | |
| 770 | 775 | 780 |
| | | |
| Lys Gly Phe Lys Gly Tyr Asn Cys Gln Val Asn Ile Asp Glu Cys Ala | | |
| 785 | 790 | 795 |
| Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gln Gly Thr Cys Leu Asp Asp Val Ser Gly | | |
| 805 | 810 | 815 |
| Tyr Thr Cys His Cys Met Leu Pro Tyr Thr Gly Lys Asn Cys Gln Thr | | |

| | | | |
|---|------|------|------|
| 820 | 825 | 830 | |
| Val Leu Ala Pro Cys Ser Pro Asn Pro Cys Glu Asn Ala Ala Val Cys | | | |
| 835 | 840 | 845 | |
| Lys Glu Ala Pro Asn Phe Glu Ser Phe Thr Cys Leu Cys Ala Pro Gly | | | |
| 850 | 855 | 860 | |
| Trp Gln Gly Gln Arg Cys Thr Val Asp Val Asp Glu Cys Val Ser Lys | | | |
| 865 | 870 | 875 | 880 |
| Pro Cys Met Asn Asn Gly Ile Cys His Asn Thr Gln Gly Ser Tyr Met | | | |
| 885 | 890 | 895 | |
| Cys Glu Cys Pro Pro Gly Phe Ser Gly Met Asp Cys Glu Glu Asp Ile | | | |
| 900 | 905 | 910 | |
| Asn Asp Cys Leu Ala Asn Pro Cys Gln Asn Gly Gly Ser Cys Val Asp | | | |
| 915 | 920 | 925 | |
| Lys Val Asn Thr Phe Ser Cys Leu Cys Leu Pro Gly Phe Val Gly Asp | | | |
| 930 | 935 | 940 | |
| Lys Cys Gln Thr Asp Met Asn Glu Cys Leu Ser Glu Pro Cys Lys Asn | | | |
| 945 | 950 | 955 | 960 |
| Gly Gly Thr Cys Ser Asp Tyr Val Asn Ser Tyr Thr Cys Thr Cys Pro | | | |
| 965 | 970 | 975 | |
| Ala Gly Phe His Gly Val His Cys Glu Asn Asn Ile Asp Glu Cys Thr | | | |
| 980 | 985 | 990 | |
| Glu Ser Ser Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Ile Asn Ser | | | |
| 995 | 1000 | 1005 | |
| Phe Ser Cys Leu Cys Pro Val Gly Phe Thr Gly Pro Phe Cys Leu His | | | |
| 1010 | 1015 | 1020 | |
| Asp Ile Asn Glu Cys Ser Ser Asn Pro Cys Leu Asn Ser Gly Thr Cys | | | |
| 1025 | 1030 | 1035 | 1040 |
| Val Asp Gly Leu Gly Thr Tyr Arg Cys Thr Cys Pro Leu Gly Tyr Thr | | | |
| 1045 | 1050 | 1055 | |
| Gly Lys Asn Cys Gln Thr Leu Val Asn Leu Cys Ser Pro Ser Pro Cys | | | |
| 1060 | 1065 | 1070 | |

Lys Asn Lys Gly Thr Cys Ala Gln Glu Lys Ala Arg Pro Arg Cys Leu
 1075 1080 1085
 Cys Pro Pro Gly Trp Asp Gly Ala Tyr Cys Asp Val Leu Asn Val Ser
 1090 1095 1100
 Cys Lys Ala Ala Ala Leu Gln Lys Gly Val Pro Val Glu His Leu Cys
 1105 1110 1115 1120
 Gln His Ser Gly Ile Cys Ile Asn Ala Gly Asn Thr His His Cys Gln
 1125 1130 1135
 Cys Pro Leu Gly Tyr Thr Gly Ser Tyr Cys Glu Glu Gln Leu Asp Glu
 1140 1145 1150
 Cys Ala Ser Asn Pro Cys Gln His Gly Ala Thr Cys Ser Asp Phe Ile
 1155 1160 1165
 Gly Gly Tyr Arg Cys Glu Cys Val Pro Gly Tyr Gln Gly Val Asn Cys
 1170 1175 1180
 Glu Tyr Glu Val Asp Glu Cys Gln Asn Gln Pro Cys Gln Asn Gly Gly
 1185 1190 1195 1200
 Thr Cys Ile Asp Leu Val Asn His Phe Lys Cys Ser Cys Pro Pro Gly
 1205 1210 1215
 Thr Arg Gly Leu Leu Cys Glu Glu Asn Ile Asp Asp Cys Ala Gly Ala
 1220 1225 1230
 Pro His Cys Leu Asn Gly Gly Gln Cys Val Asp Arg Ile Gly Gly Tyr
 1235 1240 1245
 Ser Cys Arg Cys Leu Pro Gly Phe Ala Gly Glu Arg Cys Glu Gly Asp
 1250 1255 1260
 Ile Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Ser Ser Glu Gly Ser Leu Asp
 1265 1270 1275 1280
 Cys Ile Gln Leu Lys Asn Asn Tyr Gln Cys Val Cys Arg Ser Ala Phe
 1285 1290 1295
 Thr Gly Arg His Cys Glu Thr Phe Leu Asp Val Cys Pro Gln Lys Pro
 1300 1305 1310
 Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Ala Val Ala Ser Asn Val Pro Asp Gly
 1315 1320 1325

Phe Ile Cys Arg Cys Pro Pro Gly Phe Ser Gly Ala Arg Cys Gln Ser
 1330 1335 1340
 Ser Cys Gly Gln Val Lys Cys Arg Arg Gly Glu Gln Cys Val His Thr
 1345 1350 1355 1360

 Ala Ser Gly Pro His Cys Phe Cys Pro Asn His Lys Asp Cys Glu Ser
 1365 1370 1375
 Gly Cys Ala Ser Asn Pro Cys Gln His Gly Gly Thr Cys Tyr Pro Gln
 1380 1385 1390
 Arg Gln Pro Pro Tyr Tyr Ser Cys Arg Cys Ser Pro Pro Phe Trp Gly
 1395 1400 1405
 Ser His Cys Glu Ser Tyr Thr Ala Pro Thr Ser Thr Pro Pro Ala Thr
 1410 1415 1420
 Cys Leu Ser Gln Tyr Cys Ala Asp Lys Ala Arg Asp Gly Ile Cys Asp

 1425 1430 1435 1440
 Glu Ala Cys Asn Ser His Ala Cys Gln Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser
 1445 1450 1455
 Leu Thr Met Glu Asp Pro Trp Ala Asn Cys Thr Ser Ser Leu Arg Cys
 1460 1465 1470
 Trp Glu Tyr Ile Asn Asn Gln Cys Asp Glu Leu Cys Asn Thr Ala Glu
 1475 1480 1485
 Cys Leu Phe Asp Asn Phe Glu Cys Gln Arg Asn Ser Lys Thr Cys Lys
 1490 1495 1500

 Tyr Asp Lys Tyr Cys Ala Asp His Phe Lys Asp Asn His Cys Asp Lys
 1505 1510 1515 1520
 Gly Cys Asn Asn Glu Glu Cys Gly Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Ala
 1525 1530 1535
 Asp Gln Pro Glu Asn Leu Ala Glu Gly Ile Leu Val Ile Val Val Leu
 1540 1545 1550
 Leu Pro Pro Glu Gln Leu Leu Gln Asp Ser Arg Ser Phe Leu Arg Ala
 1555 1560 1565
 Leu Gly Thr Leu Leu His Thr Asn Leu Arg Ile Lys Gln Asp Ser Gln

1570 1575 1580
 Gly Ala Leu Met Val Tyr Pro Tyr Tyr Gly Glu Lys Ser Ala Ala Met
 1585 1590 1595 1600
 Lys Lys Gln Lys Val Ala Arg Arg Ser Leu Pro Asp Glu Gln Glu Gln
 1605 1610 1615
 Glu Ile Ile Gly Ser Lys Val Phe Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys
 1620 1625 1630
 Val Gln Asp Ser Asp Gln Cys Phe Lys Asn Thr Asp Ala Ala Ala Ala
 1635 1640 1645

 Leu Leu Ala Ser His Ala Ile Gln Gly Thr Leu Ser Tyr Pro Leu Val
 1650 1655 1660
 Ser Val Val Ser Glu Ser Glu Asp Pro Arg Asn Thr Pro Leu Leu Tyr
 1665 1670 1675 1680
 Leu Leu Ala Val Ala Val Val Ile Ile Leu Phe Leu Ile Leu Leu Gly
 1685 1690 1695
 Val Ile Met Ala Lys Arg Lys Arg Lys His Gly Phe Leu Trp Leu Pro
 1700 1705 1710
 Glu Gly Phe Thr Leu Arg Arg Asp Ser Ser Asn His Lys Arg Arg Glu

 1715 1720 1725
 Pro Val Gly Gln Asp Ala Val Gly Leu Lys Asn Leu Ser Val Gln Val
 1730 1735 1740
 Ser Glu Ala Asn Leu Ile Gly Ser Thr Thr Ser Glu His Trp Gly Asp
 1745 1750 1755 1760
 Asp Glu Gly Pro Gln Pro Lys Lys Ala Lys Ala Glu Asp Asp Glu Ala
 1765 1770 1775
 Leu Leu Ser Glu Asp Asp Pro Val Asp Arg Arg Pro Trp Thr Gln Gln
 1780 1785 1790

 His Leu Glu Ala Ala Asp Ile Arg Arg Thr Pro Ser Leu Ala Leu Thr
 1795 1800 1805
 Pro Pro Gln Ala Glu Gln Glu Val Asp Val Leu Asp Val Asn Val Arg
 1810 1815 1820
 Gly Pro Asp Gly Cys Thr Pro Leu Met Leu Ala Ser Leu Arg Gly Gly

1825 1830 1835 1840
 Ser Ser Asp Leu Ser Asp Glu Asp Glu Asp Ala Glu Asp Ser Ser Ala
 1845 1850 1855
 Asn Ile Ile Thr Asp Leu Val Tyr Gln Gly Ala Ser Leu Gln Ala Gln

 1860 1865 1870
 Thr Asp Arg Thr Gly Glu Met Ala Leu His Leu Ala Ala Arg Tyr Ser
 1875 1880 1885
 Arg Ala Asp Ala Ala Lys Arg Leu Leu Asp Ala Gly Ala Asp Ala Asn
 1890 1895 1900
 Ala Gln Asp Asn Met Gly Arg Cys Pro Leu His Ala Ala Val Ala Ala
 1905 1910 1915 1920
 Asp Ala Gln Gly Val Phe Gln Ile Leu Ile Arg Asn Arg Val Thr Asp
 1925 1930 1935

 Leu Asp Ala Arg Met Asn Asp Gly Thr Thr Pro Leu Ile Leu Ala Ala
 1940 1945 1950
 Arg Leu Ala Val Glu Gly Met Val Ala Glu Leu Ile Asn Cys Gln Ala
 1955 1960 1965
 Asp Val Asn Ala Val Asp Asp His Gly Lys Ser Ala Leu His Trp Ala
 1970 1975 1980
 Ala Ala Val Asn Asn Val Glu Ala Thr Leu Leu Leu Leu Lys Asn Gly
 1985 1990 1995 2000
 Ala Asn Arg Asp Met Gln Asp Asn Lys Glu Glu Thr Pro Leu Phe Leu

 2005 2010 2015
 Ala Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Glu Ala Ala Lys Ile Leu Leu Asp His
 2020 2025 2030
 Phe Ala Asn Arg Asp Ile Thr Asp His Met Asp Arg Leu Pro Arg Asp
 2035 2040 2045
 Val Ala Arg Asp Arg Met His His Asp Ile Val Arg Leu Leu Asp Glu
 2050 2055 2060
 Tyr Asn Val Thr Pro Ser Pro Pro Gly Thr Val Leu Thr Ser Ala Leu
 2065 2070 2075 2080

Ser Pro Val Leu Cys Gly Pro Asn Arg Ser Phe Leu Ser Leu Lys His
2085 2090 2095

Thr Pro Met Gly Lys Lys Ala Arg Arg Pro Asn Thr Lys Ser Thr Met
2100 2105 2110

Pro Thr Ser Leu Pro Asn Leu Ala Lys Glu Ala Lys Asp Val Lys Gly
2115 2120 2125

Ser Arg Arg Lys Lys Cys Leu Asn Glu Lys Val Gln Leu Ser Glu Ser
2130 2135 2140

Ser Val Thr Leu Ser Pro Val Asp Ser Leu Glu Ser Pro His Thr Tyr
2145 2150 2155 2160

Val Ser Asp Ala Thr Ser Ser Pro Met Ile Thr Ser Pro Gly Ile Leu
2165 2170 2175

Gln Ala Ser Pro Thr Pro Leu Leu Ala Ala Ala Pro Ala Ala Pro Val
2180 2185 2190

His Ala Gln His Ala Leu Ser Phe Ser Asn Leu His Glu Met Gln Pro
2195 2200 2205

Leu Arg Pro Gly Ala Ser Thr Val Leu Pro Ser Val Ser Gln Leu Leu
2210 2215 2220

Ser His His His Ile Val Pro Pro Gly Ser Gly Ser Ala Gly Ser Leu
2225 2230 2235 2240

Gly Arg Leu His Ser Val Pro Val Pro Ser Asp Trp Met Asn Arg Val
2245 2250 2255

Glu Met Ser Glu Thr Gln Tyr Ser Glu Met Phe Gly Met Val Leu Ala
2260 2265 2270

Pro Ala Glu Gly Thr His Pro Gly Met Ala Ala Pro Gln Ser Arg Ala
2275 2280 2285

Pro Glu Gly Lys Pro Ile Pro Thr Gln Arg Glu Pro Leu Pro Pro Ile
2290 2295 2300

Val Thr Phe Gln Leu Ile Pro Lys Gly Ser Leu Ala Gln Ala Ala Gly
2305 2310 2315 2320

Ala Pro Gln Thr Gln Ser Gly Cys Pro Pro Ala Val Ala Gly Pro Leu
2325 2330 2335

Pro Ser Met Tyr Gln Ile Pro Glu Met Ala Arg Leu Pro Ser Val Ala
2340 2345 2350

Phe Pro Pro Thr Met Met Pro Gln Gln Glu Gly Gln Val Ala Gln Thr
2355 2360 2365

Ile Val Pro Thr Tyr His Pro Phe Pro Ala Ser Val Gly Lys Tyr Pro
2370 2375 2380

Thr Pro Pro Ser Gln His Ser Tyr Ala Ser Ser Asn Ala Ala Glu Arg
2385 2390 2395 2400

Thr Pro Asn His Gly Gly His Leu Gln Gly Glu His Pro Tyr Leu Thr
2405 2410 2415

Pro Ser Pro Glu Ser Pro Asp Gln Trp Ser Ser Ser Ser Pro His Ser
2420 2425 2430

Ala Ser Asp Trp Ser Asp Val Thr Thr Ser Pro Thr Pro Gly Gly Gly
2435 2440 2445

Gly Gly Gly Gln Arg Gly Pro Gly Thr His Met Ser Glu Pro Pro His
2450 2455 2460

Ser Asn Met Gln Val Tyr Ala
2465 2470

<210> 15
<211> 2319
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus
<400> 15

Met Gly Pro Gly Ala Arg Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg Leu Met Ala
1 5 10 15

Leu Pro Pro Pro Pro Pro Pro Met Arg Ala Leu Pro Leu Leu Leu Leu
20 25 30

Leu Leu Ala Gly Leu Gly Ala Ala Ala Pro Pro Cys Leu Asp Gly Ser
35 40 45

Pro Cys Ala Asn Gly Gly Arg Cys Thr His Gln Gln Pro Ser Arg Glu
50 55 60

Ala Ala Cys Leu Cys Leu Pro Gly Trp Val Gly Glu Arg Cys Gln Leu

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|-----|-----|
| 65 | | | | | | 70 | | | | | | 75 | | | | | | 80 |
| Glu | Asp | Pro | Cys | His | Ser | Gly | Pro | Cys | Ala | Gly | Arg | Gly | Val | Cys | Gln | | | |
| | | | | | 85 | | | | | | 90 | | | | | | 95 | |
| Ser | Ser | Val | Val | Ala | Gly | Val | Ala | Arg | Phe | Ser | Cys | Arg | Cys | Leu | Arg | | | |
| | | | | | 100 | | | | | | 105 | | | | | | 110 | |
| Gly | Phe | Arg | Gly | Pro | Asp | Cys | Ser | Leu | Pro | Asp | Pro | Cys | Phe | Ser | Ser | | | |
| | | | | | 115 | | | | | | 120 | | | | | | 125 | |
| Pro | Cys | Ala | His | Gly | Ala | Pro | Cys | Ser | Val | Gly | Ser | Asp | Gly | Arg | Tyr | | | |
| | | | | | 130 | | | | | | 135 | | | | | | 140 | |
| Ala | Cys | Ala | Cys | Pro | Pro | Gly | Tyr | Gln | Gly | Arg | Asn | Cys | Arg | Ser | Asp | | | |
| | | | | | 145 | | | | | | 150 | | | | | | 155 | 160 |
| Ile | Asp | Glu | Cys | Arg | Ala | Gly | Ala | Ser | Cys | Arg | His | Gly | Gly | Thr | Cys | | | |
| | | | | | 165 | | | | | | 170 | | | | | | 175 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ile | Asn | Thr | Pro | Gly | Ser | Phe | His | Cys | Leu | Cys | Pro | Leu | Gly | Tyr | Thr | | | |
| | | | | | 180 | | | | | | 185 | | | | | | 190 | |
| Gly | Leu | Leu | Cys | Glu | Asn | Pro | Ile | Val | Pro | Cys | Ala | Pro | Ser | Pro | Cys | | | |
| | | | | | 195 | | | | | | 200 | | | | | | 205 | |
| Arg | Asn | Gly | Gly | Thr | Cys | Arg | Gln | Ser | Ser | Asp | Val | Thr | Tyr | Asp | Cys | | | |
| | | | | | 210 | | | | | | 215 | | | | | | 220 | |
| Ala | Cys | Leu | Pro | Gly | Phe | Glu | Gly | Gln | Asn | Cys | Glu | Val | Asn | Val | Asp | | | |
| | | | | | 225 | | | | | | 230 | | | | | | 235 | 240 |
| Asp | Cys | Pro | Gly | His | Arg | Cys | Leu | Asn | Gly | Gly | Thr | Cys | Val | Asp | Gly | | | |
| | | | | | 245 | | | | | | 250 | | | | | | 255 | |
| Val | Asn | Thr | Tyr | Asn | Cys | Gln | Cys | Pro | Pro | Glu | Trp | Thr | Gly | Gln | Phe | | | |
| | | | | | 260 | | | | | | 265 | | | | | | 270 | |
| Cys | Thr | Glu | Asp | Val | Asp | Glu | Cys | Gln | Leu | Gln | Pro | Asn | Ala | Cys | His | | | |
| | | | | | 275 | | | | | | 280 | | | | | | 285 | |
| Asn | Gly | Gly | Thr | Cys | Phe | Asn | Leu | Leu | Gly | Gly | His | Ser | Cys | Val | Cys | | | |
| | | | | | 290 | | | | | | 295 | | | | | | 300 | |
| Val | Asn | Gly | Trp | Thr | Gly | Glu | Ser | Cys | Ser | Gln | Asn | Ile | Asp | Asp | Cys | | | |
| | | | | | 305 | | | | | | 310 | | | | | | 315 | 320 |

Ala Thr Ala Val Cys Phe His Gly Ala Thr Cys His Asp Arg Val Ala
325 330 335

Ser Phe Tyr Cys Ala Cys Pro Met Gly Lys Thr Gly Leu Leu Cys His
340 345 350

Leu Asp Asp Ala Cys Val Ser Asn Pro Cys His Glu Asp Ala Ile Cys
355 360 365

Asp Thr Asn Pro Val Ser Gly Arg Ala Ile Cys Thr Cys Pro Pro Gly
370 375 380

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

385 390 395 400

Ala Asn Pro Cys Glu His Leu Gly Arg Cys Val Asn Thr Gln Gly Ser
405 410 415

Phe Leu Cys Gln Cys Gly Arg Gly Tyr Thr Gly Pro Arg Cys Glu Thr
420 425 430

Asp Val Asn Glu Cys Leu Ser Gly Pro Cys Arg Asn Gln Ala Thr Cys
435 440 445

Leu Asp Arg Ile Gly Gln Phe Thr Cys Ile Cys Met Ala Gly Phe Thr
450 455 460

Gly Thr Phe Cys Glu Val Asp Ile Asp Glu Cys Gln Ser Ser Pro Cys
465 470 475 480

Val Asn Gly Gly Val Cys Lys Asp Arg Val Asn Gly Phe Ser Cys Thr
485 490 495

Cys Pro Ser Gly Phe Ser Gly Ser Thr Cys Gln Leu Asp Val Asp Glu
500 505 510

Cys Ala Ser Thr Pro Cys Arg Asn Gly Ala Lys Cys Val Asp Gln Pro
515 520 525

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

530 535 540

Glu Arg Asn Val Asp Asp Cys Ser Pro Asp Pro Cys His His Gly Arg
545 550 555 560

Cys Val Asp Gly Ile Ala Ser Phe Ser Cys Ala Cys Ala Pro Gly Tyr
565 570 575

Thr Gly Ile Arg Cys Glu Ser Gln Val Asp Glu Cys Arg Ser Gln Pro
580 585 590

Cys Arg Tyr Gly Gly Lys Cys Leu Asp Leu Val Asp Lys Tyr Leu Cys
595 600 605

Arg Cys Pro Pro Gly Thr Thr Gly Val Asn Cys Glu Val Asn Ile Asp
610 615 620

Asp Cys Ala Ser Asn Pro Cys Thr Phe Gly Val Cys Arg Asp Gly Ile
625 630 635 640

Asn Arg Tyr Asp Cys Val Cys Gln Pro Gly Phe Thr Gly Pro Leu Cys
645 650 655

Asn Val Glu Ile Asn Glu Cys Ala Ser Ser Pro Cys Gly Glu Gly Gly
660 665 670

Ser Cys Val Asp Gly Glu Asn Gly Phe His Cys Leu Cys Pro Pro Gly
675 680 685

Ser Leu Pro Pro Leu Cys Leu Pro Ala Asn His Pro Cys Ala His Lys
690 695 700

Pro Cys Ser His Gly Val Cys His Asp Ala Pro Gly Gly Phe Gln Cys
705 710 715 720

Val Cys Asp Pro Gly Trp Ser Gly Pro Arg Cys Ser Gln Ser Leu Ala
725 730 735

Pro Asp Ala Cys Glu Ser Gln Pro Cys Gln Ala Gly Gly Thr Cys Thr
740 745 750

Ser Asp Gly Ile Gly Phe His Cys Thr Cys Ala Pro Gly Phe Gln Gly
755 760 765

His Gln Cys Glu Val Leu Ser Pro Cys Thr Pro Ser Leu Cys Glu His
770 775 780

Gly Gly His Cys Glu Ser Asp Pro Asp Gln Leu Thr Val Cys Ser Cys
785 790 795 800

Pro Pro Gly Trp Gln Gly Pro Arg Cys Gln Gln Asp Val Asp Glu Cys
805 810 815

Ala Gly Ala Ser Pro Cys Gly Pro His Gly Thr Cys Thr Asn Leu Pro

820 825 830
 Gly Ser Phe Arg Cys Ile Cys His Gly Gly Tyr Thr Gly Pro Phe Cys
 835 840 845
 Asp Gln Asp Ile Asp Asp Cys Asp Pro Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly
 850 855 860
 Ser Cys Gln Asp Gly Val Gly Ser Phe Ser Cys Ser Cys Leu Ser Gly
 865 870 875 880
 Phe Ala Gly Pro Arg Cys Ala Arg Asp Val Asp Glu Cys Leu Ser Ser
 885 890 895

 Pro Cys Gly Pro Gly Thr Cys Thr Asp His Val Ala Ser Phe Thr Cys
 900 905 910
 Thr Cys Pro Pro Gly Tyr Gly Gly Phe His Cys Glu Thr Asp Leu Leu
 915 920 925
 Asp Cys Ser Pro Ser Ser Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly
 930 935 940
 Val Asn Ser Phe Ser Cys Leu Cys Arg Pro Gly Tyr Thr Gly Thr His
 945 950 955 960
 Cys Gln Tyr Lys Val Asp Pro Cys Phe Ser Arg Pro Cys Leu His Gly

 965 970 975
 Gly Ile Cys Asn Pro Thr His Ser Gly Phe Glu Cys Thr Cys Arg Glu
 980 985 990
 Gly Phe Thr Gly Asn Gln Cys Gln Asn Pro Val Asp Trp Cys Ser Gln
 995 1000 1005
 Ala Pro Cys Gln Asn Gly Gly Arg Cys Val Gln Thr Gly Ala Tyr Cys
 1010 1015 1020
 Ile Cys Pro Pro Glu Trp Ser Gly Pro Leu Cys Asp Ile Pro Ser Leu
 1025 1030 1035 1040

 Pro Cys Thr Glu Ala Ala Ala His Met Gly Val Arg Leu Glu Gln Leu
 1045 1050 1055
 Cys Gln Ala Gly Gly Gln Cys Ile Asp Lys Asp His Ser His Tyr Cys
 1060 1065 1070
 Val Cys Pro Glu Gly Arg Met Gly Ser His Cys Glu Gln Glu Val Asp

| | | | |
|---|---|------|------|
| 1075 | 1080 | 1085 | |
| Pro Cys Thr Ala Gln | Pro Cys Gln His Gly Gly Thr Cys Arg Gly Tyr | | |
| 1090 | 1095 | 1100 | |
| Met Gly Gly Tyr Val Cys Glu Cys Pro Thr Gly Tyr Ser Gly Asp Ser | | | |
| 1105 | 1110 | 1115 | 1120 |
| Cys Glu Asp Asp Val Asp Glu Cys Ala Ser Gln Pro Cys Gln Asn Gly | | | |
| | 1125 | 1130 | 1135 |
| Gly Ser Cys Ile Asp Leu Val Ala His Tyr Leu Cys Ser Cys Pro Pro | | | |
| | 1140 | 1145 | 1150 |
| Gly Thr Leu Gly Val Leu Cys Glu Ile Asn Glu Asp Asp Cys Gly Pro | | | |
| | 1155 | 1160 | 1165 |
| Gly Pro Ser Leu Asp Ser Gly Leu Arg Cys Leu His Asn Gly Thr Cys | | | |
| | 1170 | 1175 | 1180 |
| Val Asp Leu Val Gly Gly Phe Arg Cys Asn Cys Pro Pro Gly Tyr Thr | | | |
| 1185 | 1190 | 1195 | 1200 |
| Gly Leu His Cys Glu Ala Asp Ile Asn Glu Cys Arg Pro Gly Thr Cys | | | |
| | 1205 | 1210 | 1215 |
| His Ala Ala His Thr Arg Asp Cys Leu Gln Asp Pro Gly Gly His Phe | | | |
| | 1220 | 1225 | 1230 |
| Arg Cys Ile Cys Leu Pro Gly Phe Thr Gly Pro Arg Cys Gln Thr Ala | | | |
| | 1235 | 1240 | 1245 |
| Leu Phe Pro Cys Glu Ser Gln Pro Cys Gln His Gly Gly Gln Cys Arg | | | |
| 1250 | 1255 | 1260 | |
| Pro Ser Leu Gly Arg Gly Gly Gly Leu Thr Phe Thr Cys His Cys Val | | | |
| 1265 | 1270 | 1275 | 1280 |
| Gln Pro Phe Trp Gly Leu Arg Cys Glu Arg Val Ala Arg Ser Cys Arg | | | |
| | 1285 | 1290 | 1295 |
| Glu Leu Gln Cys Pro Val Gly Ile Pro Cys Gln Gln Thr Ala Arg Gly | | | |
| | 1300 | 1305 | 1310 |
| Pro Arg Cys Ala Cys Pro Pro Gly Leu Ser Gly Pro Ser Cys Arg Val | | | |
| | 1315 | 1320 | 1325 |

Ser Arg Ala Ser Pro Ser Gly Ala Thr Asn Thr Ser Cys Ala Ala Thr
1330 1335 1340

Pro Cys Leu His Gly Gly Ser Cys Leu Pro Val Gln Ser Val Pro Phe
1345 1350 1355 1360

Phe Arg Cys Val Cys Ala Pro Gly Trp Gly Gly Pro Arg Cys Glu Thr
1365 1370 1375

Pro Ser Ala Ala Pro Glu Val Pro Glu Glu Pro Arg Cys Pro Arg Ala
1380 1385 1390

Ala Cys Gln Ala Lys Arg Gly Asp Gln Asn Cys Asp Arg Glu Cys Asn
1395 1400 1405

Ser Pro Gly Cys Gly Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Val Asp
1410 1415 1420

Asp Pro Trp Arg Gln Cys Glu Ala Leu Gln Cys Trp Arg Leu Phe Asn
1425 1430 1435 1440

Asn Ser Arg Cys Asp Pro Ala Cys Ser Ser Pro Ala Cys Leu Tyr Asp
1445 1450 1455

Asn Phe Asp Cys Tyr Ser Gly Gly Arg Asp Arg Thr Cys Asn Pro Val
1460 1465 1470

Tyr Lys Lys Tyr Cys Ala Asp His Phe Ala Asp Gly Arg Cys Asp Gln
1475 1480 1485

Gly Cys Asn Thr Glu Glu Cys Gly Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Ser
1490 1495 1500

Glu Val Pro Ala Leu Leu Ala Arg Gly Val Leu Val Leu Thr Val Leu
1505 1510 1515 1520

Leu Pro Pro Glu Glu Leu Leu Arg Ser Ser Ala Asp Phe Leu Gln Arg
1525 1530 1535

Leu Ser Ala Ile Leu Arg Thr Ser Leu Arg Phe Arg Leu Asp Ala Arg
1540 1545 1550

Gly Gln Ala Met Val Phe Pro Tyr His Arg Pro Ser Pro Gly Ser Glu
1555 1560 1565

Ser Arg Val Arg Arg Glu Leu Gly Pro Glu Val Ile Gly Ser Val Val
1570 1575 1580

Met Leu Glu Ile Asp Asn Arg Leu Cys Leu Lys Ser Ala Glu Asn Asp
1585 1590 1595 1600
His Cys Phe Pro Asp Ala Gln Ser Ala Ala Asp Tyr Leu Gly Ala Leu
1605 1610 1615
Ser Ala Val Glu Arg Leu Asp Phe Pro Tyr Pro Leu Arg Asp Val Arg
1620 1625 1630
Gly Glu Pro Leu Glu Pro Pro Glu Gln Ser Val Pro Leu Leu Pro Leu
1635 1640 1645
Leu Val Ala Gly Ala Val Phe Leu Leu Val Ile Phe Val Leu Gly Val
1650 1655 1660
Met Val Ala Arg Arg Lys Arg Glu His Ser Thr Leu Trp Phe Pro Glu
1665 1670 1675 1680
Gly Phe Ala Leu His Lys Asp Ile Ala Ala Gly His Lys Gly Arg Arg
1685 1690 1695
Glu Pro Val Gly Gln Asp Ala Leu Gly Met Lys Asn Met Thr Lys Gly
1700 1705 1710
Glu Ser Leu Met Gly Glu Val Ala Thr Asp Trp Asn Asp Ser Glu Cys
1715 1720 1725
Pro Glu Ala Lys Arg Leu Lys Val Glu Glu Pro Gly Met Gly Ala Glu
1730 1735 1740
Glu Pro Val Asp Cys Arg Gln Trp Thr Gln His His Leu Val Ala Ala
1745 1750 1755 1760
Asp Ile Arg Val Ala Pro Ala Met Ala Leu Thr Pro Pro Gln Gly Asp
1765 1770 1775
Ala Asp Ala Asp Gly Met Asp Val Asn Val Arg Gly Pro Asp Gly Phe
1780 1785 1790
Thr Pro Leu Met Leu Ala Ser Phe Cys Gly Gly Ala Leu Glu Pro Met
1795 1800 1805
Pro Ala Glu Glu Asp Glu Ala Asp Asp Thr Ser Ala Ser Ile Ile Ser
1810 1815 1820
Asp Leu Ile Cys Gln Gly Ala Gln Leu Gly Ala Arg Thr Asp Arg Thr

1825 1830 1835 1840
 Gly Glu Thr Ala Leu His Leu Ala Ala Arg Tyr Ala Arg Ala Asp Ala
 1845 1850 1855
 Ala Lys Arg Leu Leu Asp Ala Gly Ala Asp Thr Asn Ala Gln Asp His
 1860 1865 1870
 Ser Gly Arg Thr Pro Leu His Thr Ala Val Thr Ala Asp Ala Gln Gly
 1875 1880 1885
 Val Phe Gln Ile Leu Ile Arg Asn Arg Ser Thr Asp Leu Asp Ala Arg
 1890 1895 1900

 Met Ala Asp Gly Ser Thr Ala Leu Ile Leu Ala Ala Arg Leu Ala Val
 1905 1910 1915 1920
 Glu Gly Met Val Glu Glu Leu Ile Ala Ser His Ala Asp Val Asn Ala
 1925 1930 1935
 Val Asp Glu Leu Gly Lys Ser Ala Leu His Trp Ala Ala Ala Val Asn
 1940 1945 1950
 Asn Val Glu Ala Thr Leu Ala Leu Leu Lys Asn Gly Ala Asn Lys Asp
 1955 1960 1965
 Met Gln Asp Ser Lys Glu Glu Thr Pro Leu Phe Leu Ala Ala Arg Glu

 1970 1975 1980
 Gly Ser Tyr Glu Ala Ala Lys Leu Leu Leu Asp His Phe Ala Asn Arg
 1985 1990 1995 2000
 Glu Ile Thr Asp His Leu Asp Arg Leu Pro Arg Asp Val Ala Gln Glu
 2005 2010 2015
 Arg Leu His Gln Asp Ile Val Arg Leu Leu Asp Gln Pro Ser Gly Pro
 2020 2025 2030
 Arg Ser Pro Ser Gly Pro His Gly Leu Gly Pro Leu Leu Cys Pro Pro
 2035 2040 2045

 Gly Ala Phe Leu Pro Gly Leu Lys Ala Val Gln Ser Gly Thr Lys Lys
 2050 2055 2060
 Ser Arg Arg Pro Pro Gly Lys Thr Gly Leu Gly Pro Gln Gly Thr Arg
 2065 2070 2075 2080
 Gly Arg Gly Lys Lys Leu Thr Leu Ala Cys Pro Gly Pro Leu Ala Asp

2085 2090 2095
 Ser Ser Val Thr Leu Ser Pro Val Asp Ser Leu Asp Ser Pro Arg Pro
 2100 2105 2110
 Phe Gly Gly Pro Pro Ala Ser Pro Gly Gly Phe Pro Leu Glu Gly Pro

2115 2120 2125
 Tyr Ala Thr Thr Ala Thr Thr Val Ser Leu Ala Gln Leu Gly Ala Ser
 2130 2135 2140
 Arg Ala Gly Pro Leu Gly Arg Gln Pro Pro Gly Gly Cys Val Leu Ser
 2145 2150 2155 2160
 Leu Gly Leu Leu Asn Pro Val Ala Val Pro Leu Asp Trp Ala Arg Leu
 2165 2170 2175
 Pro Pro Pro Ala Pro Pro Gly Pro Ser Phe Leu Leu Pro Leu Ala Pro
 2180 2185 2190

Gly Ser Gln Leu Leu Asn Pro Ala Thr Pro Val Ser Pro His Glu Arg
 2195 2200 2205
 Pro Pro Pro Tyr Leu Ala Ala Pro Gly His Gly Glu Glu Tyr Pro Ala
 2210 2215 2220
 Ala Gly Thr His Ser Ser Pro Thr Lys Ala Arg Phe Leu Arg Val Pro
 2225 2230 2235 2240
 Ser Glu His Pro Tyr Leu Thr Pro Ser Pro Glu Ser Pro Glu His Trp
 2245 2250 2255
 Ala Ser Pro Ser Pro Pro Ser Leu Ser Asp Trp Ser Asp Ser Thr Pro

2260 2265 2270
 Ser Pro Ala Thr Ala Thr Ser Ala Thr Ala Ala Gly Ala Leu Pro Ala
 2275 2280 2285
 Gln Pro His Pro Ile Ser Val Pro Ser Leu Pro Gln Ser Gln Thr Gln
 2290 2295 2300
 Leu Gly Pro Gln Pro Glu Val Thr Pro Lys Arg Gln Val Met Ala
 2305 2310 2315

<210> 16
 <211> 333
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 16

Ile Leu Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Gly Ala Gly Arg Asp Ile Pro Pro

1 5 10 15

Pro Gln Ile Glu Glu Ala Cys Glu Leu Pro Glu Cys Gln Val Asp Ala

20 25 30

Gly Asn Lys Val Cys Asn Leu Gln Cys Asn Asn His Ala Cys Gly Trp

35 40 45

Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Phe Asn Asp Pro Trp Lys Asn Cys

50 55 60

Thr Gln Ser Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Ser Asp Gly His Cys Asp

65 70 75 80

Ser Gln Cys Asn Ser Ala Gly Cys Leu Phe Asp Gly Phe Asp Cys Gln

85 90 95

Leu Thr Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp Gln Tyr Cys Lys Asp

100 105 110

His Phe Ser Asp Gly His Cys Asp Gln Gly Cys Asn Ser Ala Glu Cys

115 120 125

Glu Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Glu His Val Pro Glu Arg Leu Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Asn Ser Phe His Phe Leu Arg Glu Leu Ser His Val Leu His Thr

165 170 175

Asn Val Val Phe Lys Arg Asp Ala Gln Gly Gln Gln Met Ile Phe Pro

180 185 190

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

195 200 205

Thr Val Gly Trp Ala Thr Ser Ser Leu Leu Pro Gly Thr Ser Gly Gly

210 215 220

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

Pro Val Glu Pro Pro Leu Pro Ser Gln Leu His Leu Met Tyr Val Ala
 290 295 300
 Ala Ala Ala Phe Val Leu Leu Phe Phe Val Gly Cys Gly Val Leu Leu
 305 310 315 320
 Ser Arg Lys Arg Arg Arg Gln Leu Cys Ile Gln Lys Leu
 325 330

<210> 17

<211> 370

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 17

Pro Cys Val Gly Ser Asn Pro Cys Tyr Asn Gln Gly Thr Cys Glu Pro

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

His Ala Cys Gly Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Phe Asn Asp
 85 90 95

Pro Trp Lys Asn Cys Thr Gln Ser Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Ser
100 105 110

Asp Gly His Cys Asp Ser Gln Cys Asn Ser Ala Gly Cys Leu Phe Asp
115 120 125

Gly Phe Asp Cys Gln Leu Thr Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp
130 135 140

Gln Tyr Cys Lys Asp His Phe Ser Asp Gly His Cys Asp Gln Gly Cys

145 150 155 160

Asn Ser Ala Glu Cys Glu Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Glu His Val
165 170 175

Pro Glu Arg Leu Ala Ala Gly Thr Leu Val Leu Val Val Leu Leu Pro
180 185 190

Pro Asp Gln Leu Arg Asn Asn Ser Phe His Phe Leu Arg Glu Leu Ser
195 200 205

His Val Leu His Thr Asn Val Val Phe Lys Arg Asp Ala Gln Gly Gln
210 215 220

Gln Met Ile Phe Pro Tyr Tyr Gly His Glu Glu Glu Leu Arg Lys His
225 230 235 240

Pro Ile Lys Arg Ser Thr Val Gly Trp Ala Thr Ser Ser Leu Leu Pro
245 250 255

Gly Thr Ser Gly Gly Arg Gln Arg Arg Glu Leu Asp Pro Met Asp Ile
260 265 270

Arg Gly Ser Ile Val Tyr Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys Val Gln
275 280 285

Ser Ser Ser Gln Cys Phe Gln Ser Ala Thr Asp Val Ala Ala Phe Leu

290 295 300

Gly Ala Leu Ala Ser Leu Gly Ser Leu Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Glu
305 310 315 320

Ala Val Lys Ser Glu Pro Val Glu Pro Pro Leu Pro Ser Gln Leu His
325 330 335

Leu Met Tyr Val Ala Ala Ala Ala Phe Val Leu Leu Phe Phe Val Gly
340 345 350

Cys Gly Val Leu Leu Ser Arg Lys Arg Arg Arg Gln Leu Cys Ile Gln
 355 360 365

Lys Leu

370

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 18

Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu

1 5

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 19

Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val

1 5 10

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 20

Lys Leu Val Val Val Gly Ala Val Gly Val

1 5 10

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 21
 Lys Leu Val Val Val Gly Ala Cys Gly Val
 1 5 10
 <210> 22
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 22
 Lys Leu Val Val Val Gly Ala Asp Gly Val
 1 5 10
 <210> 23
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 23
 Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
 1 5
 <210> 24
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 24
 Val Val Gly Ala Cys Gly Val Gly Lys
 1 5
 <210> 25
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 25

Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys

1 5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 26

Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys

1 5

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 27

Lys Ile Thr Asp Phe Gly Arg Ala Lys

1 5

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 28

Val Leu Gln Glu Leu Asn Val Thr Val

1 5

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 29

Glu Ala Asp Pro Thr Gly His Ser Tyr

1 5

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 30

Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala Leu Val

1 5

<210> 31

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 31

Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val

1 5

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 32

Ser Thr Thr Pro Pro Pro Gly Thr Arg Val

1 5 10

<210> 33

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 33

Arg Met Pro Glu Ala Ala Pro Pro Val

1 5

<210> 34

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 34

Gly Leu Ala Pro Pro Gln His Leu Ile Arg Val
 1 5 10

<210> 35
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 35

Glu Leu Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val
 1 5 10

<210> 36
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 36

Glu Ala Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val
 1 5 10

<210> 37
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence

<

<400> 37

Ile Met Asp Gln Val Pro Phe Ser Val

1 5
 <210> 38
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 38

Lys Thr Trp Gly Gln Tyr Trp Gln Val

1 5

<210> 39
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 39

Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Val

1 5

<210> 40
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 40

Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Ala

1 5

<210> 41
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 41

Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val

1 5

<210> 42
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 42

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

1 5

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 43

Ala Ile Ile Arg Ile Leu Gln Gln Leu

1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 44

Val Leu His Asp Asp Leu Leu Glu Ala

1 5

<210>

45

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 45

Val Leu Arg Asp Asp Leu Leu Glu Ala

1 5

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 46

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Val

1 5

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 47

Leu Leu Asp Phe Val Arg Phe Met Gly Val

1 5 10

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 48

Phe Met Asn Lys Phe Ile Tyr Glu Ile

1 5

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 49

Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu

1 5

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 50

Gly Val Leu Pro Ala Leu Pro Gln Val

1 5

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 51

Thr Met Thr Arg Val Leu Gln Gly Val

1 5

<210> 52

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 52

Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile

1 5

<210> 53

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 53

Ile Leu Ala Lys Phe Leu His Trp Leu

1 5

<210> 54

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 54

Arg Leu Val Asp Asp Phe Leu Leu Val

1 5

<210>

55

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 55

Leu Leu Leu Thr Val Leu Thr Val Val

1 5

<210> 56

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 56

Phe Leu Arg Asn Phe Ser Leu Met Leu

1 5

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 57

Tyr Met Asp Gly Thr Met Ser Gln Val

1 5

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 58

Tyr Leu Leu Pro Ala Ile Val His Ile

1 5

<210> 59

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 59

Phe Leu Ser Glu Leu Thr Gln Gln Leu
 1 5

<210>
 60

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 60

Ala Leu Tyr Val Asp Ser Leu Phe Phe Leu
 1 5 10

<210> 61
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 61

Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 62
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400>

> 62

Gln Ile Asp Pro Trp Gly Gln Glu Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 63
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 63
 Leu Thr Gly Arg Phe Asp Tyr
 1 5
 <210> 64
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 64
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10
 <210> 65
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 65
 Ser Ala Ser Gln Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 66
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 66
 Gln Gln Gly Pro Gly Thr Pro Asn Thr
 1 5
 <210> 67
 <211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 67

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Thr Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Pro

| | | | |
|-------------------------|---|-----|-----|
| 210 | 215 | 220 | |
| Gly Thr Pro Asn Thr Phe | Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg | | |
| 225 | 230 | 235 | 240 |
| Ala | | | |

<210> 68

 $\langle 211 \rangle$ 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 68

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Tyr Tyr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Gly Gly Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Asn Gly Ser Tyr Ile His Trp Val

145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Asp Pro

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

225 230 235 240
 Ser

<210> 69
 <211> 241
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 69

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

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

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

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

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

<210> 70
 <211> 243
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 70
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

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

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

 Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Asp Asp Thr
 210 215 220
 Tyr Tyr Tyr Ser Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 225 230 235 240
 Val Ser Ser

<210> 71
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 71
 His Leu Ser Pro Ile Asp Cys Glu Val
 1 5
 <210> 72
 <211> 9

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 72

Leu Thr Ser Met Trp Ser Pro Ala Val

1 5

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 73

His Leu Asp His Pro His Pro Ala Val

1 5

<210> 74

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400>

> 74

Ser Leu Ser Val Met Ser Ser Asn Val

1 5

<210> 75

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 75

Met Met Ala Trp Ser Asp Asn Lys Ile

1 5

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 76

Thr Gln Ile Gly Ile Glu Trp Asn Leu

1 5

<210> 77

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 77

Cys Leu Phe Glu Met Gln Asp Pro Ala

1 5

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 78

Tyr Leu Ser His Pro Ser Cys Asn Val

1 5

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 79

Gly Ile Glu Trp Asn Leu Ser Pro Val

1 5

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 80

Gly Leu Gly Cys Ser Pro Ala Ser Ile

1 5

<210> 81

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 81

Arg Gln Ala Phe Glu Phe Pro Gln Ile

1 5

<210>

82

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 82

Gly Met Trp Thr Asp Thr Phe Glu Phe

1 5

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 83

Tyr Leu Asn Trp Gln Asp Thr Ala Val

1 5

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 84

Val Leu Trp Gly Pro Ile Thr Gln Ile

1 5

<210> 85

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 85

Thr Leu Asp His Thr Gly Val Val Val

1 5

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 86

Thr Met Gly Val Trp Leu His Ile Ala

1 5

<210>

87

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 87

Lys Val Trp Val Gln Gly His Tyr Leu

1 5

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 88

Lys Ile Asn Cys Asn Asn Phe Arg Leu

1 5
 <210> 89
 <211> 56
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 89
 Ile Pro Tyr Lys Ile Glu Ala Val Lys Ser Glu Pro Val Glu Pro Pro
 1 5 10 15
 Leu Pro Ser Gln Leu His Leu Met Tyr Val Ala Ala Ala Ala Phe Val
 20 25 30
 Leu Leu Phe Phe Val Gly Cys Gly Val Leu Leu Ser Arg Lys Arg Arg
 35 40 45
 Arg Gln Leu Cys Ile Gln Lys Leu
 50 55

<210> 90
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 90
 Pro Pro Gln Ile Glu Glu Ala Cys Glu Leu Pro Glu Cys Gln Val Asp
 1 5 10 15
 Ala Gly Asn Lys Val Cys Asn Leu Gln Cys Asn Asn His Ala Cys Gly
 20 25 30
 Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Phe Asn Asp Pro Trp Lys Asn
 35 40 45
 Cys Thr Gln Ser Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Ser Asp Gly His Cys
 50 55 60

Asp Ser Gln Cys Asn Ser Ala Gly Cys Leu Phe Asp Gly Phe Asp Cys
 65 70 75 80
 Gln Leu Thr Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp Gln Tyr Cys Lys

85 90 95
 Asp His Phe Ser Asp Gly His Cys Asp Gln Gly Cys Asn Ser Ala Glu
 100 105 110

Cys Glu Trp Asp Gly Leu Asp Cys
 115 120

<210> 91

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 91

Ala Ala Gly Thr Leu Val Leu Val Val Leu Leu Pro Pro Asp Gln Leu
 1 5 10 15

Arg Asn Asn Ser Phe His Phe Leu Arg Glu Leu Ser His Val Leu His
 20 25 30

Thr Asn Val Val Phe Lys Arg Asp Ala Gln Gly Gln Gln Met Ile Phe
 35 40 45

Pro Tyr Tyr Gly His Glu Glu Glu Leu Arg Lys His Pro Ile Lys Arg
 50 55 60

Ser Thr Val Gly Trp Ala Thr Ser Ser Leu Leu Pro Gly Thr Ser Gly
 65 70 75 80

Gly Arg Gln Arg Arg Glu Leu Asp Pro Met Asp Ile Arg Gly Ser Ile
 85 90 95

Val Tyr Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys Val Gln Ser Ser Ser Gln
 100 105 110

Cys Phe Gln Ser Ala Thr Asp Val Ala Ala Phe Leu Gly Ala Leu Ala
 115 120 125

Ser Leu Gly Ser Leu Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Glu Ala Val Lys Ser
 130 135 140

Glu Pro Val Glu Pro Pro Leu Pro
 145 150

<210> 92

<211> 23
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 92
 His Leu Met Tyr Val Ala Ala Ala Ala Phe Val Leu Leu Phe Phe Val
 1 5 10 15
 Gly Cys Gly Val Leu Leu Ser
 20

<210> 93
 <211> 306
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 93
 Pro Pro Gln Ile Glu Glu Ala Cys Glu Leu Pro Glu Cys Gln Val Asp
 1 5 10 15
 Ala Gly Asn Lys Val Cys Asn Leu Gln Cys Asn Asn His Ala Cys Gly
 20 25 30
 Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Phe Asn Asp Pro Trp Lys Asn
 35 40 45
 Cys Thr Gln Ser Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Ser Asp Gly His Cys
 50 55 60

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

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

 Gly Arg Gln Arg Arg Glu Leu Asp Pro Met Asp Ile Arg Gly Ser Ile
 210 215 220
 Val Tyr Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys Val Gln Ser Ser Ser Gln
 225 230 235 240
 Cys Phe Gln Ser Ala Thr Asp Val Ala Ala Phe Leu Gly Ala Leu Ala
 245 250 255
 Ser Leu Gly Ser Leu Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Glu Ala Val Lys Ser
 260 265 270
 Glu Pro Val Glu Pro Pro Leu Pro Ser Gln Leu His Leu Met Tyr Val

 275 280 285
 Ala Ala Ala Ala Phe Val Leu Leu Phe Phe Val Gly Cys Gly Val Leu
 290 295 300
 Leu Ser
 305
 <210> 94
 <211> 358
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 94
 Pro Cys Val Gly Ser Asn Pro Cys Tyr Asn Gln Gly Thr Cys Glu Pro
 1 5 10 15
 Thr Ser Glu Asn Pro Phe Tyr Arg Cys Leu Cys Pro Ala Lys Phe Asn

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| 20 | 25 | 30 | |
| Gly Leu Leu Cys His Ile Leu Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Gly Ala Gly | | | |
| 35 | 40 | 45 | |
| Arg Asp Ile Pro Pro Pro Gln Ile Glu Glu Ala Cys Glu Leu Pro Glu | | | |
| 50 | 55 | 60 | |
| Cys Gln Val Asp Ala Gly Asn Lys Val Cys Asn Leu Gln Cys Asn Asn | | | |
| 65 | 70 | 75 | 80 |
| His Ala Cys Gly Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Phe Asn Asp | | | |
| 85 | 90 | 95 | |
| | | | |
| Pro Trp Lys Asn Cys Thr Gln Ser Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Ser | | | |
| 100 | 105 | 110 | |
| Asp Gly His Cys Asp Ser Gln Cys Asn Ser Ala Gly Cys Leu Phe Asp | | | |
| 115 | 120 | 125 | |
| Gly Phe Asp Cys Gln Leu Thr Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp | | | |
| 130 | 135 | 140 | |
| Gln Tyr Cys Lys Asp His Phe Ser Asp Gly His Cys Asp Gln Gly Cys | | | |
| 145 | 150 | 155 | 160 |
| Asn Ser Ala Glu Cys Glu Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Glu His Val | | | |
| | | | |
| 165 | 170 | 175 | |
| Pro Glu Arg Leu Ala Ala Gly Thr Leu Val Leu Val Val Leu Leu Pro | | | |
| 180 | 185 | 190 | |
| Pro Asp Gln Leu Arg Asn Asn Ser Phe His Phe Leu Arg Glu Leu Ser | | | |
| 195 | 200 | 205 | |
| His Val Leu His Thr Asn Val Val Phe Lys Arg Asp Ala Gln Gly Gln | | | |
| 210 | 215 | 220 | |
| Gln Met Ile Phe Pro Tyr Tyr Gly His Glu Glu Glu Leu Arg Lys His | | | |
| 225 | 230 | 235 | 240 |
| | | | |
| Pro Ile Lys Arg Ser Thr Val Gly Trp Ala Thr Ser Ser Leu Leu Pro | | | |
| 245 | 250 | 255 | |
| Gly Thr Ser Gly Gly Arg Gln Arg Arg Glu Leu Asp Pro Met Asp Ile | | | |
| 260 | 265 | 270 | |
| Arg Gly Ser Ile Val Tyr Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys Val Gln | | | |

275 280 285
 Ser Ser Ser Gln Cys Phe Gln Ser Ala Thr Asp Val Ala Ala Phe Leu
 290 295 300
 Gly Ala Leu Ala Ser Leu Gly Ser Leu Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Glu

305 310 315 320
 Ala Val Lys Ser Glu Pro Val Glu Pro Pro Leu Pro Ser Gln Leu His
 325 330 335
 Leu Met Tyr Val Ala Ala Ala Ala Phe Val Leu Leu Phe Phe Val Gly
 340 345 350
 Cys Gly Val Leu Leu Ser

355
 <210> 95
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 95
 Pro Cys Val Gly Ser Asn Pro Cys Tyr Asn Gln Gly Thr Cys Glu Pro

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

35
 <210> 96
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 96

Asp Ile Asn Glu Cys Val Leu Ser Pro Cys Arg His Gly Ala Ser Cys
 1 5 10 15
 Gln Asn Thr His Gly Gly Tyr Arg Cys His Cys Gln Ala Gly Tyr Ser

20 25 30

Gly Arg Asn Cys Glu

35

<210> 97

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 97

Asp Ile Asp Asp Cys Arg Pro Asn Pro Cys His Asn Gly Gly Ser Cys

1 5 10 15

Thr Asp Gly Ile Asn Thr Ala Phe Cys Asp Cys Leu Pro Gly Phe Arg

20 25 30

Gly Thr Phe Cys Glu

35

<210> 98

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 98

Asp Ile Asn Glu Cys Ala Ser Asp Pro Cys Arg Asn Gly Ala Asn Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ile His Cys Glu

35

<210> 99

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> synthetic amino acid sequence

<400> 99

Thr Glu Ser Ser Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Ile Asn
1 5 10 15

Ser Phe Thr Cys Leu Cys Pro Pro Gly Phe Thr Gly Ser Tyr Cys Gln
20 25 30

<210> 100

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 100

Asp Val Asn Glu Cys Asp Ser Gln Pro Cys Leu His Gly Gly Thr Cys
1 5 10 15

Gln Asp Gly Cys Gly Ser Tyr Arg Cys Thr Cys Pro Gln Gly Tyr Thr
20 25 30

Gly Pro Asn Cys Gln

35

<210> 101

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 101

Asp Ser Ser Pro Cys Lys Asn Gly Gly Lys Cys Trp Gln Thr His Thr
1 5 10 15

Gln Tyr Arg Cys Glu Cys Pro Ser Gly Trp Thr
20 25

<210> 102

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 102

Leu Val Asp Glu Cys Ser Pro Ser Pro Cys Gln Asn Gly Ala Thr Cys

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

Gly Val Asn Cys

35

<210> 103

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 103

Ile Asp Glu Cys Leu Ser His Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Leu

1 5 10 15
 Asp Leu Pro Asn Thr Tyr Lys Cys Ser Cys Pro Arg Gly Thr Gln Gly
 20 25 30

Val His Cys Glu

35

<210> 104

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 104

Cys Phe Asn Asn Gly Thr Cys Val Asp Gln Val Gly Gly Tyr Ser Cys

1 5 10 15

Thr Cys Pro Pro Gly Phe Val Gly Glu Arg Cys Glu

20 25

<210> 105

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 105

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

35
 <210> 106
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 106

Gly Arg Arg Arg Arg Glu Leu Asp Pro Met
 1 5 10
 <210> 107
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 107

Arg Gln Arg Arg Glu Leu Asp Pro Met
 1 5
 <210> 108
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 108

Lys Ile Glu Ala Val Lys Ser Glu
 1 5
 <210> 109
 <211> 8
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 109

Lys Ile Glu Ala Val Gln Ser Glu

1 5

<210> 110

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 110

Val Gly Cys Gly Val Leu Leu Ser

1 5

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 111

Gly Cys Gly Val Leu Leu Ser

1 5

<210> 112

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 112

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Leu Gly Val Glu Gln Pro Thr Leu Tyr Trp His Val Lys Asn Lys

35 40 45

Arg Ala Leu Leu Asp Ala Leu Ala Ile Glu Met Leu Asp Arg His His
50 55 60

Thr His Phe Cys Pro Leu Glu Gly Glu Ser Trp Gln Asp Phe Leu Arg
65 70 75 80

Asn Asn Ala Lys Ser Phe Arg Cys Ala Leu Leu Ser His Arg Asp Gly
85 90 95

Ala Lys Val His Leu Gly Thr Arg Pro Thr Glu Lys Gln Tyr Glu Thr
100 105 110

Leu Glu Asn Gln Leu Ala Phe Leu Cys Gln Gln Gly Phe Ser Leu Glu
115 120 125

Asn Ala Leu Tyr Ala Leu Ser Ala Val Gly His Phe Thr Leu Gly Cys
130 135 140

Val Leu Glu Asp Gln Glu His Gln Val Ala Lys Glu Glu Arg Glu Thr
145 150 155 160

Pro Thr Thr Asp Ser Met Pro Pro Leu Leu Arg Gln Ala Ile Glu Leu
165 170 175

Phe Asp His Gln Gly Ala Glu Pro Ala Phe Leu Phe Gly Leu Glu Leu
180 185 190

Ile Ile Cys Gly Leu Glu Lys Gln Leu Lys Cys Glu Ser Gly Gly Pro
195 200 205

Ala Asp Ala Leu Asp Asp Phe Asp Leu Asp Met Leu Pro Ala Asp Ala
210 215 220

Leu Asp Asp Phe Asp Leu Asp Met Leu Pro Ala Asp Ala Leu Asp Asp
225 230 235 240

Phe Asp Leu Asp Met Leu Pro Gly
245

<210> 113

<211> 211

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 113

Met Lys Leu Leu Ser Ser Ile Glu Gln Ala Cys Asp Ile Cys Arg Leu
1 5 10 15
Lys Lys Leu Lys Cys Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Ala Lys Cys Leu
20 25 30
Lys Asn Asn Trp Glu Cys Arg Tyr Ser Pro Lys Thr Lys Arg Ser Pro
35 40 45
Leu Thr Arg Ala His Leu Thr Glu Val Glu Ser Arg Leu Glu Arg Leu
50 55 60
Glu Gln Leu Phe Leu Leu Ile Phe Pro Arg Glu Asp Leu Asp Met Ile
65 70 75 80
Leu Lys Met Asp Ser Leu Gln Asp Ile Lys Ala Leu Leu Thr Gly Leu
85 90 95
Phe Val Gln Asp Asn Val Asn Lys Asp Ala Val Thr Asp Arg Leu Ala
100 105 110
Ser Val Glu Thr Asp Met Pro Leu Thr Leu Arg Gln His Arg Ile Ser
115 120 125
Ala Thr Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ser Asn Lys Gly Gln Arg Gln Leu
130 135 140
Thr Val Ser Ala Ala Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160
Ala Leu Asp Asp Phe Asp Leu Asp Met Leu Gly Ser Asp Ala Leu Asp
165 170 175
Asp Phe Asp Leu Asp Met Leu Gly Ser Asp Ala Leu Asp Asp Phe Asp
180 185 190
Leu Asp Met Leu Gly Ser Asp Ala Leu Asp Asp Phe Asp Leu Asp Met
195 200 205
Leu Gly Ser
210
<210> 114
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 114

Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Asp Ala Leu Asp Asp Phe Asp Leu Asp

1 5 10 15

Met Leu Gly Ser Asp Ala Leu Asp Asp Phe Asp Leu Asp Met Leu Gly

20 25 30

Ser Asp Ala Leu Asp Asp Phe Asp Leu Asp Met Leu Gly Ser Asp Ala

35 40 45

Leu Asp Asp Phe Asp Leu Asp Met Leu Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Ala Leu Glu Thr Arg Val Ala Glu Leu Arg Gln Arg Val Gln Arg

85 90 95

Leu Arg Asn Arg Val Ser Gln Tyr Arg Thr Arg Tyr Gly Pro Leu Gly

100 105 110

Gly Gly Lys

115

<210> 115

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 115

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 116

<211> 282

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 116

Met Glu Thr Leu Leu Gly Leu Leu Ile Leu Trp Leu Gln Leu Gln Trp

1 5 10 15

Val Ser Ser Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Asn Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr

50 55 60

Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ala Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg

100 105 110

Pro Leu Leu Asp Gly Thr Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Ser

115 120 125

Leu Ile Val His Pro Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala

130 135 140

Lys Lys Asp Gly Lys Ser Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala

145 150 155 160

Leu Ser Leu Leu Trp Ala Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr

165 170 175

Pro Lys Phe Gln Val Leu Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys

180 185 190

Ala Gln Asp Met Asn His Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro

195 200 205

Gly Met Gly Leu Arg Leu Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Thr Thr

210 215 220

Asp Arg Gly Glu Val Pro Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Ile

225 230 235 240

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

245 250 255
Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Tyr Val Gly Asp Thr Gly Glu Leu Phe

260 265 270
Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu

275 280

<210> 117

<211> 9

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 117

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5

<210> 118

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 118

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 119

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 119

Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu

1 5 10

<210> 120

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 120

His His His His His

1 5

<210> 121

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 121

His His His His His His

1 5

<210> 122

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 122

Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys

1 5

<210> 123

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 123

Arg Tyr Ile Arg Ser

1 5

<210> 124

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 124

Phe His His Thr

1

<210> 125

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic amino acid sequence

<400> 125

Trp Glu Ala Ala Ala Arg Glu Ala Cys Cys Arg Glu Cys Cys Ala Arg

1 5 10 15

Ala

<210> 126

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 126

Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val

1 5

<210> 127

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<

400> 127

Lys Arg Pro Ala Ala Thr Lys Lys Ala Gly Gln Ala Lys Lys Lys Lys

1 5 10 15

<210> 128

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 128

Met Val Pro Lys Lys Lys Arg Lys

1 5

<210> 129

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 129

Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Gly Ile His Gly Val Pro Ala

1 5 10 15

Ala

<210> 130

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)

<223> The residue at this position may be any amino acid.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)

<223> The residue at this position may be an Arg or Lys.

<400> 130

Arg Xaa Xaa Arg

1

<210> 131

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic amino acid sequence

<400> 131

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

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

130 135 140
 <210> 132
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 132

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

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

115 120 125
Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

130 135
<210> 133
<211> 177
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic amino acid sequence
<400> 133

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

Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp

100 105 110
Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg

115 120 125

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

Phe

<210> 134
 <211> 173
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> synthetic amino acid sequence
 <400> 134

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

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

115 120 125
 Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu
 130 135 140

Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser
 145 150 155 160
 Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 165 170