



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0143939
(43) 공개일자 2022년10월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/725 (2006.01) A61K 35/17 (2014.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/82 (2006.01) G01N 33/574 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/7051 (2013.01)
A61K 35/17 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7033222
(22) 출원일자(국제) 2021년02월26일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년09월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/019775
(87) 국제공개번호 WO 2021/173902
국제공개일자 2021년09월02일
(30) 우선권주장
62/981,856 2020년02월26일 미국(US)

(71) 출원인
더 유나이티드 스테이츠 오브 어메리카, 애즈 리
프리젠티드 바이 더 세크러테리, 디파트먼트 오브
헬쓰 앤드 휴먼 서비씨즈
미국, 메릴랜드 20892, 베서스다, 엠에스 7788,
스위트 700, 6701 록리지 드라이브, 내셔널 인스
티튜츠 오브 헬스, 오피스 오브 테크놀로지 트랜
스퍼
(72) 발명자
레빈 노암
미국 메릴랜드주 20852 락빌 콩그레셔널 레인 357
요셉 라미
미국 메릴랜드주 20878 게이터스버그 랜드센드 드
라이브 14
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

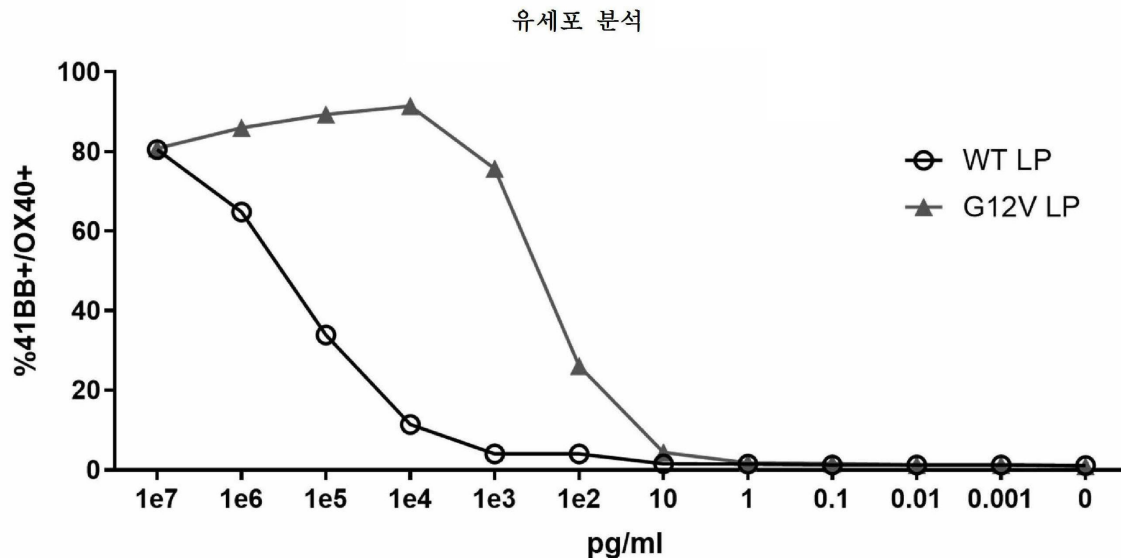
전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 G12V 돌연변이를 갖는 RAS에 대한 HLA 클래스 II-제한된 T 세포 수용체

(57) 요약

단리 또는 정제된 T 세포 수용체(TCR)가 개시되며, 여기서, TCR은 인간 백혈구 항원(HLA) 클래스 II 분자에 의해 제시되는 돌연변이된 RAS 아미노산 서열에 대하여 항원 특이성을 갖는다. 관련 폴리펩티드 및 단백질, 뿐만 아니라 관련 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 세포의 집단, 및 약제학적 조성물이 또한 제공된다. 또한 포유 동물에서 암의 존재를 검출하는 방법 및 포유동물에서 암을 치료 또는 예방하는 방법이 개시된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 39/0011 (2021.08)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 14/82 (2013.01)

G01N 33/574 (2013.01)

(72) 발명자

파리아 비탄 씨

미국 메릴랜드주 20874 저먼타운 페어레이디 웨이
17831

로젠버그 스티븐 에이

미국 메릴랜드주 20854 포토맥 아이언 게이트 로드
10104

명세서

청구범위

청구항 1

- (a) 서열 번호 1 내지 3 모두,
- (b) 서열 번호 4 내지 6 모두,
- (c) 서열 번호 31 내지 33 모두,
- (d) 서열 번호 34 내지 36 모두,
- (e) 서열 번호 1 내지 6 모두, 또는
- (f) 서열 번호 31 내지 36 모두

의 아미노산 서열을 포함하고, 인간 백혈구 항원(HLA: human leukocyte antigen) 클래스 II 분자에 의해 제시되는 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열에 대하여 항원 특이성을 갖는 단리 또는 정제된 T 세포 수용체(TCR: T-cell receptor)로서,

상기 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열이 돌연변이된 인간 커스틴(Kirsten) 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체(KRAS), 돌연변이된 인간 하비(Harvey) 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체(HRAS), 또는 돌연변이된 인간 신경모세포종 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체(NRAS) 아미노산 서열인, 단리 또는 정제된 T 세포 수용체.

청구항 2

제1항에 있어서,

돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열이 서열 번호 30인, 단리 또는 정제된 T 세포 수용체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

T 세포 수용체가 서열 번호 27의 야생형 인간 RAS 아미노산 서열에 대하여 항원 특이성을 갖지 않는, 단리 또는 정제된 T 세포 수용체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

HLA 클래스 II 분자가 HLA-DP 분자인, 단리 또는 정제된 T 세포 수용체.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

HLA 클래스 II 분자가 HLA-DPB1 분자인, 단리 또는 정제된 T 세포 수용체.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

HLA 클래스 II 분자가 HLA-DPB1*03:01 분자인, 단리 또는 정제된 T 세포 수용체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

- (i) 서열 번호 7의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (ii) 서열 번호 129의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (iii) 서열 번호 8의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (iv) 서열 번호 63의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (v) 서열 번호 130의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (vi) 서열 번호 64의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (vii) 서열 번호 65의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (viii) 서열 번호 66의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (ix) 서열 번호 37의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (x) 서열 번호 38의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xi) 서열 번호 69의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xii) 서열 번호 70의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xiii) 서열 번호 71의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xiv) 서열 번호 47의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xv) 서열 번호 48의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xvi) 서열 번호 49의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xvii) 서열 번호 50의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xviii) 서열 번호 67의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xix) 서열 번호 68의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xx) 서열 번호 76의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xxi) 서열 번호 72의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xxii) 서열 번호 73의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xxiii) 서열 번호 102의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열, 또는

(xxiv) (i) 및 (iii) 둘 다; (i) 및 (vi) 둘 다; (i) 및 (vii) 둘 다; (i) 및 (viii) 둘 다; (ii) 및 (iii) 둘 다; (ii) 및 (vi) 둘 다; (ii) 및 (vii) 둘 다; (ii) 및 (viii) 둘 다; (iii) 및 (iv) 둘 다; (iii) 및 (v) 둘 다; (iv) 및 (vi) 둘 다; (iv) 및 (vii) 둘 다; (iv) 및 (viii) 둘 다; (v) 및 (vi) 둘 다; (v) 및 (vii) 둘 다; (v) 및 (viii) 둘 다; (ix) 및 (x) 둘 다; (ix) 및 (xi) 둘 다; (ix) 및 (xii) 둘 다; (ix) 및 (xiii) 둘 다; (xiv) 및 (xv) 둘 다; (xvi) 및 (xvii) 둘 다; (xviii) 및 (xix) 둘 다; (xviii) 및 (xx) 둘 다; (xxi) 및 (xxii) 둘 다; 또는 (xxi) 및 (xxiii) 둘 다

의 아미노산 서열을 포함하는 단리 또는 정제된 T 세포 수용체.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

- (i) 서열 번호 7,
- (ii) 서열 번호 129,
- (iii) 서열 번호 8,
- (iv) 서열 번호 63,
- (v) 서열 번호 130,

- (vi) 서열 번호 64,
- (vii) 서열 번호 65,
- (viii) 서열 번호 66,
- (ix) 서열 번호 37,
- (x) 서열 번호 38,
- (xi) 서열 번호 69,
- (xii) 서열 번호 70,
- (xiii) 서열 번호 71,
- (xiv) 서열 번호 47,
- (xv) 서열 번호 48,
- (xvi) 서열 번호 49,
- (xvii) 서열 번호 50,
- (xviii) 서열 번호 67,
- (xix) 서열 번호 68,
- (xx) 서열 번호 76,
- (xxi) 서열 번호 72,
- (xxii) 서열 번호 73,
- (xxiii) 서열 번호 102, 또는

(xxiv) (i) 및 (iii) 둘 다; (i) 및 (vi) 둘 다; (i) 및 (vii) 둘 다; (i) 및 (viii) 둘 다; (ii) 및 (iii) 둘 다; (ii) 및 (vi) 둘 다; (ii) 및 (vii) 둘 다; (ii) 및 (viii) 둘 다; (iii) 및 (iv) 둘 다; (iii) 및 (v) 둘 다; (iv) 및 (vi) 둘 다; (iv) 및 (vii) 둘 다; (iv) 및 (viii) 둘 다; (v) 및 (vi) 둘 다; (v) 및 (vii) 둘 다; (v) 및 (viii) 둘 다; (ix) 및 (x) 둘 다; (ix) 및 (xi) 둘 다; (ix) 및 (xii) 둘 다; (ix) 및 (xiii) 둘 다; (xiv) 및 (xv) 둘 다; (xvi) 및 (xvii) 둘 다; (xviii) 및 (xix) 둘 다; (xviii) 및 (xx) 둘 다; (xxi) 및 (xxii) 둘 다; 또는 (xxi) 및 (xxiii) 둘 다

의 아미노산 서열을 포함하는 단리 또는 정제된 T 세포 수용체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 서열 번호 17의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄 불변 영역[여기서,

(i) 서열 번호 17의 위치 48에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열 번호 17의 위치 112에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열 번호 17의 위치 114에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열 번호 17의 위치 115에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];

(b) 서열 번호 18의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄 불변 영역[여기서, 서열 번호 18의 위치 57에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; 또는

(c) (a) 및 (b) 둘 다

를 추가로 포함하는 단리 또는 정제된 T 세포 수용체.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄 불변 영역[여기서,

(i) 서열 번호 17의 위치 48에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열 번호 17의 위치 112에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열 번호 17의 위치 114에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열 번호 17의 위치 115에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];

(b) 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄 불변 영역[여기서, 서열 번호 18의 위치 57에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; 또는

(c) (a) 및 (b) 둘 다

를 추가로 포함하는 단리 또는 정제된 T 세포 수용체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 서열 번호 21의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄[여기서,

(i) 서열 번호 21의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열 번호 21의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열 번호 21의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열 번호 21의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];

(b) 서열 번호 131의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄[여기서,

(i) 서열 번호 131의 위치 180에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열 번호 131의 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열 번호 131의 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열 번호 131의 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];

(c) 서열 번호 22의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄[여기서, 서열 번호 22의 위치 198에서의 X는 Ser 또는 Cys임];

(d) 서열 번호 79의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄[여기서,

(i) 서열 번호 79의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열 번호 79의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열 번호 79의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열 번호 79의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];

(e) 서열 번호 134의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄[여기서,

(i) 서열 번호 134의 위치 180에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열 번호 134의 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열 번호 134의 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열 번호 134의 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];

(f) 서열 번호 80의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄[여기서, 서열 번호 80의 위치 198에서의 X는 Ser 또는 Cys임];

- (g) 서열 번호 85의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 85의 위치 187에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (h) 서열 번호 88의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 88의 위치 187에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (i) 서열 번호 41의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 41의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 41의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 41의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 41의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (j) 서열 번호 42의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 42의 위치 197에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (k) 서열 번호 105의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 105의 위치 197에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (l) 서열 번호 110의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 110의 위치 186에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (m) 서열 번호 113의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 113의 위치 186에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (n) (a) 및 (c) 둘 다; (a) 및 (g) 둘 다; (b) 및 (c) 둘 다; (b) 및 (g) 둘 다; (d) 및 (f) 둘 다; (d) 및 (h) 둘 다; (e) 및 (f) 둘 다; 또는 (e) 및 (h) 둘 다;
- (o) (i) 및 (j) 둘 다; (i) 및 (k) 둘 다; (i) 및 (l) 둘 다; 또는 (i) 및 (m) 둘 다;
- (p) 서열 번호 55의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 55의 위치 160에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 55의 위치 224에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 55의 위치 226에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 55의 위치 227에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (q) 서열 번호 56의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 56의 위치 173에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (r) 서열 번호 93의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 93의 위치 159에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 93의 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 93의 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 93의 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (s) 서열 번호 94의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 94의 위치 177에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (t) 서열 번호 99의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 99의 위치 172에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (u) 서열 번호 57의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 57의 위치 159에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 57의 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

- (iii) 서열 번호 57의 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 57의 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (v) 서열 번호 58의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 58의 위치 172에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (w) 서열 번호 116의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 116의 위치 158에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 116의 위치 222에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 116의 위치 224에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 116의 위치 225에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (x) 서열 번호 117의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 117의 위치 176에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (y) 서열 번호 122의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 122의 위치 171에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (z) (p) 및 (q) 둘 다; (r) 및 (s) 둘 다; 또는 (r) 및 (t) 둘 다;
- (aa) (u) 및 (v) 둘 다; (w) 및 (x) 둘 다; 또는 (w) 및 (y) 둘 다;
- (bb) 서열 번호 23의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
- (cc) 서열 번호 133의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
- (dd) 서열 번호 24의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
- (ee) 서열 번호 83의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
- (ff) 서열 번호 136의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
- (gg) 서열 번호 84의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
- (hh) 서열 번호 87의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
- (ii) 서열 번호 90의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
- (jj) 서열 번호 77의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
- (kk) 서열 번호 132의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
- (ll) 서열 번호 78의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
- (mm) 서열 번호 81의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
- (nn) 서열 번호 135의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
- (oo) 서열 번호 82의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
- (pp) 서열 번호 86의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
- (qq) 서열 번호 89의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
- (rr) 서열 번호 39의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
- (ss) 서열 번호 40의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
- (tt) 서열 번호 107의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
- (uu) 서열 번호 112의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
- (vv) 서열 번호 115의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(ww) 서열 번호 103의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;
 (xx) 서열 번호 104의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (yy) 서열 번호 106의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (zz) 서열 번호 111의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (aaa) 서열 번호 114의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (bbb) (bb) 및 (dd) 둘 다; (cc) 및 (dd) 둘 다; (ee) 및 (gg) 둘 다; (ff) 및 (gg) 둘 다; (bb) 및 (hh) 둘 다; (cc) 및 (hh) 둘 다; (ee) 및 (ii) 둘 다; 또는 (ff) 및 (ii) 둘 다;
 (ccc) (jj) 및 (ll) 둘 다; (kk) 및 (ll) 둘 다; (mm) 및 (oo) 둘 다; (nn) 및 (oo) 둘 다; (jj) 및 (pp) 둘 다; (kk) 및 (pp) 둘 다; (mm) 및 (qq) 둘 다; 또는 (nn) 및 (qq) 둘 다;
 (ddd) (rr) 및 (ss) 둘 다; (rr) 및 (tt) 둘 다; (rr) 및 (uu) 둘 다; 또는 (rr) 및 (vv) 둘 다;
 (eee) (ww) 및 (xx) 둘 다; (ww) 및 (yy) 둘 다; (ww) 및 (zz) 둘 다; 또는 (ww) 및 (aaa) 둘 다;
 (fff) 서열 번호 51의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;
 (ggg) 서열 번호 52의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (hhh) 서열 번호 97의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;
 (iii) 서열 번호 98의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (jjj) 서열 번호 101의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (kkk) 서열 번호 91의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;
 (lll) 서열 번호 92의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (mmm) 서열 번호 95의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;
 (nnn) 서열 번호 96의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (ooo) 서열 번호 100의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (ppp) 서열 번호 53의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;
 (qqq) 서열 번호 54의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (rrr) 서열 번호 120의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;
 (sss) 서열 번호 121의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (ttt) 서열 번호 124의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (uuu) 서열 번호 108의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;
 (vvv) 서열 번호 109의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (www) 서열 번호 118의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;
 (xxx) 서열 번호 119의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (yyy) 서열 번호 123의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (zzz) (fff) 및 (ggg) 둘 다; (hhh) 및 (iii) 둘 다; 또는 (hhh) 및 (jjj) 둘 다;
 (aaaa) (kkk) 및 (lll) 둘 다; (mmm) 및 (nnn) 둘 다; 또는 (mmm) 및 (ooo) 둘 다;
 (bbbb) (ppp) 및 (qqq) 둘 다; (rrr) 및 (sss) 둘 다; 또는 (rrr) 및 (ttt) 둘 다; 또는
 (cccc) (uuu) 및 (vvv) 둘 다; (www) 및 (xxx) 둘 다; 또는 (www) 및 (yyy) 둘 다
 를 포함하는 단리 또는 정제된 T 세포 수용체.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄[여기서,

(i) 서열 번호 21의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열 번호 21의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열 번호 21의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열 번호 21의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];

(b) 서열 번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄[여기서,

(i) 서열 번호 131의 위치 180에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열 번호 131의 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열 번호 131의 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열 번호 131의 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];

(c) 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄[여기서, 서열 번호 22의 위치 198에서의 X는 Ser 또는 Cys임];

(d) 서열 번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄[여기서,

(i) 서열 번호 79의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열 번호 79의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열 번호 79의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열 번호 79의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];

(e) 서열 번호 134의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄[여기서,

(i) 서열 번호 134의 위치 180에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열 번호 134의 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열 번호 134의 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열 번호 134의 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];

(f) 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄[여기서, 서열 번호 80의 위치 198에서의 X는 Ser 또는 Cys임];

(g) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄[여기서, 서열 번호 85의 위치 187에서의 X는 Ser 또는 Cys임];

(h) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄[여기서, 서열 번호 88의 위치 187에서의 X는 Ser 또는 Cys임];

(i) 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄[여기서,

(i) 서열 번호 41의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열 번호 41의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열 번호 41의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열 번호 41의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];

(j) 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄[여기서, 서열 번호 42의 위치 197에서의 X는 Ser 또는 Cys임];

- (k) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 105의 위치 197에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (l) 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 110의 위치 186에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (m) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 113의 위치 186에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (n) (a) 및 (c) 둘 다; (a) 및 (g) 둘 다; (b) 및 (c) 둘 다; (b) 및 (g) 둘 다; (d) 및 (f) 둘 다; (d) 및 (h) 둘 다; (e) 및 (f) 둘 다; 또는 (e) 및 (h) 둘 다;
- (o) (i) 및 (j) 둘 다; (i) 및 (k) 둘 다; (i) 및 (l) 둘 다; 또는 (i) 및 (m) 둘 다;
- (p) 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 55의 위치 160에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 55의 위치 224에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 55의 위치 226에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 55의 위치 227에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (q) 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 56의 위치 173에서의 X는 Ser 또는 Cys 이고;
- (r) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 93의 위치 159에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 93의 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 93의 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 93의 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (s) 서열 번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 94의 위치 177에서의 X는 Ser 또는 Cys 임];
- (t) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 99의 위치 172에서의 X는 Ser 또는 Cys 임];
- (u) 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 57의 위치 159에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 57의 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 57의 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 57의 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (v) 서열 번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 58의 위치 172에서의 X는 Ser 또는 Cys 임];
- (w) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 116의 위치 158에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 116의 위치 222에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 116의 위치 224에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 116의 위치 225에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (x) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 117의 위치 176에서의 X는 Ser 또는

Cys임];

(y) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 122의 위치 171에서의 X는 Ser 또는 Cys임];

(z) (p) 및 (q) 둘 다; (r) 및 (s) 둘 다; 또는 (r) 및 (t) 둘 다;

(aa) (u) 및 (v) 둘 다; (w) 및 (x) 둘 다; 또는 (w) 및 (y) 둘 다;

(bb) 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;

(cc) 서열 번호 133의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;

(dd) 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(ee) 서열 번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;

(ff) 서열 번호 136의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;

(gg) 서열 번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(hh) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(ii) 서열 번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(jj) 서열 번호 77의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;

(kk) 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;

(ll) 서열 번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(mm) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;

(nn) 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;

(oo) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(pp) 서열 번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(qq) 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(rr) 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;

(ss) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(tt) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(uu) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(vv) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(ww) 서열 번호 103의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;

(xx) 서열 번호 104의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(yy) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(zz) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(aaa) 서열 번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(bbb) (bb) 및 (dd) 둘 다; (cc) 및 (dd) 둘 다; (ee) 및 (gg) 둘 다; (ff) 및 (gg) 둘 다; (bb) 및 (hh) 둘 다; (cc) 및 (hh) 둘 다; (ee) 및 (ii) 둘 다; 또는 (ff) 및 (ii) 둘 다;

(ccc) (jj) 및 (ll) 둘 다; (kk) 및 (ll) 둘 다; (mm) 및 (oo) 둘 다; (nn) 및 (oo) 둘 다; (jj) 및 (pp) 둘 다; (kk) 및 (pp) 둘 다; (mm) 및 (qq) 둘 다; 또는 (nn) 및 (qq) 둘 다;

(ddd) (rr) 및 (ss) 둘 다; (rr) 및 (tt) 둘 다; (rr) 및 (uu) 둘 다; 또는 (rr) 및 (vv) 둘 다;

(eee) (ww) 및 (xx) 둘 다; (ww) 및 (yy) 둘 다; (ww) 및 (zz) 둘 다; 또는 (ww) 및 (aaa) 둘 다;

(fff) 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;
 (ggg) 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (hhh) 서열 번호 97의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;
 (iii) 서열 번호 98의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (jjj) 서열 번호 101의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (kkk) 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;
 (lll) 서열 번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (mmm) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;
 (nnn) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (ooo) 서열 번호 100의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (ppp) 서열 번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;
 (qqq) 서열 번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (rrr) 서열 번호 120의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;
 (sss) 서열 번호 121의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (ttt) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (uuu) 서열 번호 108의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;
 (vvv) 서열 번호 109의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (www) 서열 번호 118의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;
 (xxx) 서열 번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (yyy) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;
 (zzz) (fff) 및 (ggg) 둘 다; (hhh) 및 (iii) 둘 다; 또는 (hhh) 및 (jjj) 둘 다;
 (aaaa) (kkk) 및 (lll) 둘 다; (mmm) 및 (nnn) 둘 다; 또는 (mmm) 및 (ooo) 둘 다;
 (bbbb) (ppp) 및 (qqq) 둘 다; (rrr) 및 (sss) 둘 다; 또는 (rrr) 및 (ttt) 둘 다; 또는
 (cccc) (uuu) 및 (vvv) 둘 다; (www) 및 (xxx) 둘 다; 또는 (www) 및 (yyy) 둘 다
 를 포함하는 단리 또는 정제된 T 세포 수용체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 T 세포 수용체의 기능적 부분을 포함하는 단리 또는 정제된 폴리펩티드로서,

상기 기능적 부분이

- (a) 서열 번호 1 내지 3 모두,
- (b) 서열 번호 4 내지 6 모두,
- (c) 서열 번호 31 내지 33 모두,
- (d) 서열 번호 34 내지 36 모두,
- (e) 서열 번호 1 내지 6 모두, 또는
- (f) 서열 번호 31 내지 36 모두

의 아미노산 서열

을 포함하는,
단리 또는 정제된 폴리펩티드.

청구항 14

제13항에 있어서,
기능적 부분이

- (i) 서열 번호 7의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (ii) 서열 번호 129의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (iii) 서열 번호 8의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (iv) 서열 번호 63의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (v) 서열 번호 130의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (vi) 서열 번호 64의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (vii) 서열 번호 65의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (viii) 서열 번호 66의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (ix) 서열 번호 37의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (x) 서열 번호 38의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xi) 서열 번호 69의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xii) 서열 번호 70의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xiii) 서열 번호 71의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xiv) 서열 번호 47의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xv) 서열 번호 48의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xvi) 서열 번호 49의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xvii) 서열 번호 50의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xviii) 서열 번호 67의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xix) 서열 번호 68의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xx) 서열 번호 76의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xxi) 서열 번호 72의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xxii) 서열 번호 73의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열,
- (xxiii) 서열 번호 102의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열, 또는

(xxiv) (i) 및 (iii) 둘 다; (i) 및 (vi) 둘 다; (i) 및 (vii) 둘 다; (i) 및 (viii) 둘 다; (ii) 및 (iii) 둘 다; (ii) 및 (vi) 둘 다; (ii) 및 (vii) 둘 다; (ii) 및 (viii) 둘 다; (iii) 및 (iv) 둘 다; (iii) 및 (v) 둘 다; (iv) 및 (vi) 둘 다; (iv) 및 (vii) 둘 다; (iv) 및 (viii) 둘 다; (v) 및 (vi) 둘 다; (v) 및 (vii) 둘 다; (v) 및 (viii) 둘 다; (ix) 및 (x) 둘 다; (ix) 및 (xi) 둘 다; (ix) 및 (xii) 둘 다; (ix) 및 (xiii) 둘 다; (xiv) 및 (xv) 둘 다; (xvi) 및 (xvii) 둘 다; (xviii) 및 (xix) 둘 다; (xviii) 및 (xx) 둘 다; (xxi) 및 (xxii) 둘 다; 또는 (xxi) 및 (xxiii) 둘 다

의 아미노산 서열을 포함하는,
단리 또는 정제된 폴리펩티드.

청구항 15

제13항에 있어서,

기능적 부분이

- (i) 서열 번호 7,
- (ii) 서열 번호 129,
- (iii) 서열 번호 8,
- (iv) 서열 번호 63,
- (v) 서열 번호 130,
- (vi) 서열 번호 64,
- (vii) 서열 번호 65,
- (viii) 서열 번호 66,
- (ix) 서열 번호 37,
- (x) 서열 번호 38,
- (xi) 서열 번호 69,
- (xii) 서열 번호 70,
- (xiii) 서열 번호 71,
- (xiv) 서열 번호 47,
- (xv) 서열 번호 48,
- (xvi) 서열 번호 49,
- (xvii) 서열 번호 50,
- (xviii) 서열 번호 67,
- (xix) 서열 번호 68,
- (xx) 서열 번호 76,
- (xxi) 서열 번호 72,
- (xxii) 서열 번호 73,
- (xxiii) 서열 번호 102, 또는

(xxiv) (i) 및 (iii) 둘 다; (i) 및 (vi) 둘 다; (i) 및 (vii) 둘 다; (i) 및 (viii) 둘 다; (ii) 및 (iii) 둘 다; (ii) 및 (vi) 둘 다; (ii) 및 (vii) 둘 다; (ii) 및 (viii) 둘 다; (iii) 및 (iv) 둘 다; (iii) 및 (v) 둘 다; (iv) 및 (vi) 둘 다; (iv) 및 (vii) 둘 다; (iv) 및 (viii) 둘 다; (v) 및 (vi) 둘 다; (v) 및 (vii) 둘 다; (v) 및 (viii) 둘 다; (ix) 및 (x) 둘 다; (ix) 및 (xi) 둘 다; (ix) 및 (xii) 둘 다; (ix) 및 (xiii) 둘 다; (xiv) 및 (xv) 둘 다; (xvi) 및 (xvii) 둘 다; (xviii) 및 (xix) 둘 다; (xviii) 및 (xx) 둘 다; (xxi) 및 (xxii) 둘 다; 또는 (xxi) 및 (xxiii) 둘 다

의 아미노산 서열을 포함하는,

단리 또는 정제된 폴리펩티드.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 서열 번호 17의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열[여기서,
- (i) 서열 번호 17의 위치 48에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;

- (ii) 서열 번호 17의 위치 112에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 - (iii) 서열 번호 17의 위치 114에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 - (iv) 서열 번호 17의 위치 115에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
 - (b) 서열 번호 18의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열[여기서, 서열 번호 18의 위치 57에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; 또는
 - (c) (a) 및 (b) 둘 다
- 를 추가로 포함하는 단리 또는 정제된 폴리펩티드.

청구항 17

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 서열 번호 17의 아미노산 서열[여기서,
 - (i) 서열 번호 17의 위치 48에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
 - (ii) 서열 번호 17의 위치 112에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 - (iii) 서열 번호 17의 위치 114에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 - (iv) 서열 번호 17의 위치 115에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
 - (b) 서열 번호 18의 아미노산 서열[여기서, 서열 번호 18의 위치 57에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; 또는
 - (c) (a) 및 (b) 둘 다
- 를 추가로 포함하는 단리 또는 정제된 폴리펩티드.

청구항 18

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 서열 번호 21의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 21의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 21의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 21의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 21의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (b) 서열 번호 131의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 131의 위치 180에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 131의 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 131의 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 131의 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (c) 서열 번호 22의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 22의 위치 198에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (d) 서열 번호 79의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 79의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 79의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 79의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 79의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];

- (e) 서열 번호 134의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄[여기서,
- (i) 서열 번호 134의 위치 180에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 134의 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 134의 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 134의 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (f) 서열 번호 80의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄[여기서, 서열 번호 80의 위치 198에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (g) 서열 번호 85의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄[여기서, 서열 번호 85의 위치 187에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (h) 서열 번호 88의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄[여기서, 서열 번호 88의 위치 187에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (i) 서열 번호 41의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄[여기서,
- (i) 서열 번호 41의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 41의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 41의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 41의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (j) 서열 번호 42의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄[여기서, 서열 번호 42의 위치 197에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (k) 서열 번호 105의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄[여기서, 서열 번호 105의 위치 197에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (l) 서열 번호 110의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄[여기서, 서열 번호 110의 위치 186에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (m) 서열 번호 113의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄[여기서, 서열 번호 113의 위치 186에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (n) (a) 및 (c) 둘 다; (a) 및 (g) 둘 다; (b) 및 (c) 둘 다; (b) 및 (g) 둘 다; (d) 및 (f) 둘 다; (d) 및 (h) 둘 다; (e) 및 (f) 둘 다; 또는 (e) 및 (h) 둘 다;
- (o) (i) 및 (j) 둘 다; (i) 및 (k) 둘 다; (i) 및 (l) 둘 다; 또는 (i) 및 (m) 둘 다;
- (p) 서열 번호 55의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄[여기서,
- (i) 서열 번호 55의 위치 160에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 55의 위치 224에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 55의 위치 226에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 55의 위치 227에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (q) 서열 번호 56의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄[여기서, 서열 번호 56의 위치 173에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (r) 서열 번호 93의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄[여기서,
- (i) 서열 번호 93의 위치 159에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 93의 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 93의 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

- (iv) 서열 번호 93의 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (s) 서열 번호 94의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 94의 위치 177에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (t) 서열 번호 99의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 99의 위치 172에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (u) 서열 번호 57의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 57의 위치 159에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 57의 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 57의 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 57의 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (v) 서열 번호 58의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 58의 위치 172에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (w) 서열 번호 116의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 116의 위치 158에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 116의 위치 222에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 116의 위치 224에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 116의 위치 225에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (x) 서열 번호 117의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 117의 위치 176에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (y) 서열 번호 122의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 122의 위치 171에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (z) (p) 및 (q) 둘 다; (r) 및 (s) 둘 다; 또는 (r) 및 (t) 둘 다;
- (aa) (u) 및 (v) 둘 다; (w) 및 (x) 둘 다; 또는 (w) 및 (y) 둘 다;
- (bb) 서열 번호 23의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
- (cc) 서열 번호 133의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
- (dd) 서열 번호 24의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
- (ee) 서열 번호 83의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
- (ff) 서열 번호 136의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
- (gg) 서열 번호 84의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
- (hh) 서열 번호 87의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
- (ii) 서열 번호 90의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
- (jj) 서열 번호 77의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
- (kk) 서열 번호 132의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
- (ll) 서열 번호 78의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
- (mm) 서열 번호 81의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
- (nn) 서열 번호 135의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
- (oo) 서열 번호 82의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(pp) 서열 번호 86의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (qq) 서열 번호 89의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (rr) 서열 번호 39의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
 (ss) 서열 번호 40의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (tt) 서열 번호 107의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (uu) 서열 번호 112의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (vv) 서열 번호 115의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (ww) 서열 번호 103의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
 (xx) 서열 번호 104의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (yy) 서열 번호 106의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (zz) 서열 번호 111의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (aaa) 서열 번호 114의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (bbb) (bb) 및 (dd) 둘 다; (cc) 및 (dd) 둘 다; (ee) 및 (gg) 둘 다; (ff) 및 (gg) 둘 다; (bb) 및 (hh) 둘 다; (cc) 및 (hh) 둘 다; (ee) 및 (ii) 둘 다; 또는 (ff) 및 (ii) 둘 다;
 (ccc) (jj) 및 (ll) 둘 다; (kk) 및 (ll) 둘 다; (mm) 및 (oo) 둘 다; (nn) 및 (oo) 둘 다; (jj) 및 (pp) 둘 다; (kk) 및 (pp) 둘 다; (mm) 및 (qq) 둘 다; 또는 (nn) 및 (qq) 둘 다;
 (ddd) (rr) 및 (ss) 둘 다; (rr) 및 (tt) 둘 다; (rr) 및 (uu) 둘 다; 또는 (rr) 및 (vv) 둘 다;
 (eee) (ww) 및 (xx) 둘 다; (ww) 및 (yy) 둘 다; (ww) 및 (zz) 둘 다; 또는 (ww) 및 (aaa) 둘 다;
 (fff) 서열 번호 51의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
 (ggg) 서열 번호 52의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (hhh) 서열 번호 97의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
 (iii) 서열 번호 98의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (jjj) 서열 번호 101의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (kkk) 서열 번호 91의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
 (lll) 서열 번호 92의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (mmm) 서열 번호 95의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
 (nnn) 서열 번호 96의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (ooo) 서열 번호 100의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (ppp) 서열 번호 53의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
 (qqq) 서열 번호 54의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (rrr) 서열 번호 120의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
 (sss) 서열 번호 121의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (ttt) 서열 번호 124의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (uuu) 서열 번호 108의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;
 (vvv) 서열 번호 109의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (www) 서열 번호 118의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;

(xxx) 서열 번호 119의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (yyy) 서열 번호 123의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;
 (zzz) (fff) 및 (ggg) 둘 다; (hhh) 및 (iii) 둘 다; 또는 (hhh) 및 (jjj) 둘 다;
 (aaaa) (kkk) 및 (lll) 둘 다; (mmm) 및 (nnn) 둘 다; 또는 (mmm) 및 (ooo) 둘 다;
 (bbbb) (ppp) 및 (qqq) 둘 다; (rrr) 및 (sss) 둘 다; 또는 (rrr) 및 (ttt) 둘 다; 또는
 (cccc) (uuu) 및 (vvv) 둘 다; (www) 및 (xxx) 둘 다; 또는 (www) 및 (yyy) 둘 다
 를 포함하는 단리 또는 정제된 폴리펩티드.

청구항 19

제13항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
 - (i) 서열 번호 21의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
 - (ii) 서열 번호 21의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 - (iii) 서열 번호 21의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 - (iv) 서열 번호 21의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (b) 서열 번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
 - (i) 서열 번호 131의 위치 180에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
 - (ii) 서열 번호 131의 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 - (iii) 서열 번호 131의 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 - (iv) 서열 번호 131의 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (c) 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 22의 위치 198에서의 X는 Ser 또는 Cys 임];
- (d) 서열 번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
 - (i) 서열 번호 79의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
 - (ii) 서열 번호 79의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 - (iii) 서열 번호 79의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 - (iv) 서열 번호 79의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (e) 서열 번호 134의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
 - (i) 서열 번호 134의 위치 180에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
 - (ii) 서열 번호 134의 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 - (iii) 서열 번호 134의 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 - (iv) 서열 번호 134의 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (f) 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 80의 위치 198에서의 X는 Ser 또는 Cys 임];
- (g) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 85의 위치 187에서의 X는 Ser 또는 Cys 임];
- (h) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 88의 위치 187에서의 X는 Ser 또는 Cys 임];

- (i) 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 41의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 41의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 41의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 41의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (j) 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 42의 위치 197에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (k) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 105의 위치 197에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (l) 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 110의 위치 186에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (m) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 113의 위치 186에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (n) (a) 및 (c) 둘 다; (a) 및 (g) 둘 다; (b) 및 (c) 둘 다; (b) 및 (g) 둘 다; (d) 및 (f) 둘 다; (d) 및 (h) 둘 다; (e) 및 (f) 둘 다; 또는 (e) 및 (h) 둘 다;
- (o) (i) 및 (j) 둘 다; (i) 및 (k) 둘 다; (i) 및 (l) 둘 다; 또는 (i) 및 (m) 둘 다;
- (p) 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 55의 위치 160에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 55의 위치 224에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 55의 위치 226에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 55의 위치 227에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (q) 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 56의 위치 173에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (r) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 93의 위치 159에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 93의 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 93의 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 93의 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (s) 서열 번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 94의 위치 177에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (t) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 99의 위치 172에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (u) 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 57의 위치 159에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 57의 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 57의 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 57의 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (v) 서열 번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠[여기서, 서열 번호 58의 위치 172에서의 X는 Ser 또는 Cys

임];

(w) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄[여기서,

(i) 서열 번호 116의 위치 158에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열 번호 116의 위치 222에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열 번호 116의 위치 224에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열 번호 116의 위치 225에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];

(x) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄[여기서, 서열 번호 117의 위치 176에서의 X는 Ser 또는 Cys임];

(y) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄[여기서, 서열 번호 122의 위치 171에서의 X는 Ser 또는 Cys임];

(z) (p) 및 (q) 둘 다; (r) 및 (s) 둘 다; 또는 (r) 및 (t) 둘 다;

(aa) (u) 및 (v) 둘 다; (w) 및 (x) 둘 다; 또는 (w) 및 (y) 둘 다;

(bb) 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;

(cc) 서열 번호 133의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;

(dd) 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;

(ee) 서열 번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;

(ff) 서열 번호 136의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;

(gg) 서열 번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;

(hh) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;

(ii) 서열 번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;

(jj) 서열 번호 77의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;

(kk) 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;

(ll) 서열 번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;

(mm) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;

(nn) 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;

(oo) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;

(pp) 서열 번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;

(qq) 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;

(rr) 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;

(ss) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;

(tt) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;

(uu) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;

(vv) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;

(ww) 서열 번호 103의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄;

(xx) 서열 번호 104의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;

(yy) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄;

(zz) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(aaa) 서열 번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(bbb) (bb) 및 (dd) 둘 다; (cc) 및 (dd) 둘 다; (ee) 및 (gg) 둘 다; (ff) 및 (gg) 둘 다; (bb) 및 (hh) 둘 다; (cc) 및 (hh) 둘 다; (ee) 및 (ii) 둘 다; 또는 (ff) 및 (ii) 둘 다;

(ccc) (jj) 및 (ll) 둘 다; (kk) 및 (ll) 둘 다; (mm) 및 (oo) 둘 다; (nn) 및 (oo) 둘 다; (jj) 및 (pp) 둘 다; (kk) 및 (pp) 둘 다; (mm) 및 (qq) 둘 다; 또는 (nn) 및 (qq) 둘 다;

(ddd) (rr) 및 (ss) 둘 다; (rr) 및 (tt) 둘 다; (rr) 및 (uu) 둘 다; 또는 (rr) 및 (vv) 둘 다;

(eee) (ww) 및 (xx) 둘 다; (ww) 및 (yy) 둘 다; (ww) 및 (zz) 둘 다; 또는 (ww) 및 (aaa) 둘 다;

(fff) 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;

(ggg) 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(hhh) 서열 번호 97의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;

(iii) 서열 번호 98의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(jjj) 서열 번호 101의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(kkk) 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;

(lll) 서열 번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(mmm) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;

(nnn) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(ooo) 서열 번호 100의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(ppp) 서열 번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;

(qqq) 서열 번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(rrr) 서열 번호 120의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;

(sss) 서열 번호 121의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(ttt) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(uuu) 서열 번호 108의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;

(vvv) 서열 번호 109의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(www) 서열 번호 118의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠;

(xxx) 서열 번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(yyy) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠;

(zzz) (fff) 및 (ggg) 둘 다; (hhh) 및 (iii) 둘 다; 또는 (hhh) 및 (jjj) 둘 다;

(aaaa) (kkk) 및 (lll) 둘 다; (mmm) 및 (nnn) 둘 다; 또는 (mmm) 및 (ooo) 둘 다;

(bbbb) (ppp) 및 (qqq) 둘 다; (rrr) 및 (sss) 둘 다; 또는 (rrr) 및 (ttt) 둘 다; 또는

(cccc) (uuu) 및 (vvv) 둘 다; (www) 및 (xxx) 둘 다; 또는 (www) 및 (yyy) 둘 다

를 포함하는 단리 또는 정제된 폴리펩티드.

청구항 20

하나 이상의 제13항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드를 포함하는 단리 또는 정제된 단백질.

청구항 21

번호 38의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(xviii) 서열 번호 37의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 69의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(xix) 서열 번호 37의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 70의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(xx) 서열 번호 37의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 71의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(xxi) 서열 번호 47의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 48의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(xxii) 서열 번호 67의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 68의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(xxiii) 서열 번호 67의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 76의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(xxiv) 서열 번호 49의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 50의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(xxv) 서열 번호 72의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 73의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; 또는

(xxvi) 서열 번호 72의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 102의 아미노산 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄

를 포함하는 단리 또는 정제된 단백질.

청구항 23

제20항 또는 제21항에 있어서,

(i) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(ii) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(iii) 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(iv) 서열 번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(v) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(vi) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(vii) 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(viii) 서열 번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(ix) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(x) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하

는 제2 폴리펩티드 쇤;

(xi) 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇤 및 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇤;

(xii) 서열 번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇤 및 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇤;

(xiii) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇤 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇤;

(xiv) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇤 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇤;

(xv) 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇤 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇤;

(xvi) 서열 번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇤 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇤;

(xvii) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇤 및 서열 번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇤;

(xviii) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇤 및 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇤;

(xix) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇤 및 서열 번호 70의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇤;

(xx) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇤 및 서열 번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇤;

(xxi) 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇤 및 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇤;

(xxii) 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇤 및 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇤;

(xxiii) 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇤 및 서열 번호 76의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇤;

(xxiv) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇤 및 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇤;

(xxv) 서열 번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇤 및 서열 번호 73의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇤; 또는

(xxvi) 서열 번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇤 및 서열 번호 102의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇤

를 포함하는 단리 또는 정제된 단백질.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 서열 번호 17의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇤[여기서,

(i) 서열 번호 17의 위치 48에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열 번호 17의 위치 112에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열 번호 17의 위치 114에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

- (iv) 서열 번호 17의 위치 115에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
 - (b) 서열 번호 18의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠[여기서, 서열 번호 18의 위치 57에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; 또는
 - (c) (a) 및 (b) 둘 다
- 를 추가로 포함하는 단리 또는 정제된 단백질.

청구항 25

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 17의 위치 48에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 17의 위치 112에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 17의 위치 114에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 17의 위치 115에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (b) 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠[여기서, 서열 번호 18의 위치 57에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; 또는
- (c) (a) 및 (b) 둘 다

를 추가로 포함하는 단리 또는 정제된 단백질.

청구항 26

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 서열 번호 21의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 21의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 21의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 21의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 21의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (b) 서열 번호 131의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 131의 위치 180에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 131의 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 131의 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 131의 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (c) 서열 번호 22의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠[여기서, 서열 번호 22의 위치 198에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (d) 서열 번호 79의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 79의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 79의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 79의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 79의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (e) 서열 번호 134의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠[여기서,

- (i) 서열 번호 134의 위치 180에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 134의 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 134의 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 134의 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (f) 서열 번호 80의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 80의 위치 198에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (g) 서열 번호 85의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 85의 위치 187에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (h) 서열 번호 88의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 88의 위치 187에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (i) 서열 번호 41의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄[여기서,
- (i) 서열 번호 41의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 41의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 41의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 41의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (j) 서열 번호 42의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 42의 위치 197에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (k) 서열 번호 105의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 105의 위치 197에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (l) 서열 번호 110의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 110의 위치 186에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (m) 서열 번호 113의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 113의 위치 186에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (n) (a) 및 (c) 둘 다; (a) 및 (g) 둘 다; (b) 및 (c) 둘 다; (b) 및 (g) 둘 다; (d) 및 (f) 둘 다; (d) 및 (h) 둘 다; (e) 및 (f) 둘 다; 또는 (e) 및 (h) 둘 다;
- (o) (i) 및 (j) 둘 다; (i) 및 (k) 둘 다; (i) 및 (l) 둘 다; 또는 (i) 및 (m) 둘 다;
- (p) 서열 번호 55의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄[여기서,
- (i) 서열 번호 55의 위치 160에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 55의 위치 224에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 55의 위치 226에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 55의 위치 227에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (q) 서열 번호 56의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 56의 위치 173에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (r) 서열 번호 93의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄[여기서,
- (i) 서열 번호 93의 위치 159에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 93의 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 93의 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 93의 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];

- (s) 서열 번호 94의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 94의 위치 177에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (t) 서열 번호 99의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 99의 위치 172에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (u) 서열 번호 57의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄[여기서,
- (i) 서열 번호 57의 위치 159에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 57의 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 57의 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 57의 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (v) 서열 번호 58의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 58의 위치 172에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (w) 서열 번호 116의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄[여기서,
- (i) 서열 번호 116의 위치 158에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 116의 위치 222에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 116의 위치 224에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 116의 위치 225에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (x) 서열 번호 117의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 117의 위치 176에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (y) 서열 번호 122의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 122의 위치 171에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (z) (p) 및 (q) 둘 다; (r) 및 (s) 둘 다; 또는 (r) 및 (t) 둘 다;
- (aa) (u) 및 (v) 둘 다; (w) 및 (x) 둘 다; 또는 (w) 및 (y) 둘 다;
- (bb) 서열 번호 23의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;
- (cc) 서열 번호 133의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;
- (dd) 서열 번호 24의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (ee) 서열 번호 83의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;
- (ff) 서열 번호 136의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;
- (gg) 서열 번호 84의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (hh) 서열 번호 87의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (ii) 서열 번호 90의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (jj) 서열 번호 77의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;
- (kk) 서열 번호 132의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;
- (ll) 서열 번호 78의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (mm) 서열 번호 81의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;
- (nn) 서열 번호 135의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;
- (oo) 서열 번호 82의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (pp) 서열 번호 86의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(qq) 서열 번호 89의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;
 (rr) 서열 번호 39의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇄;
 (ss) 서열 번호 40의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;
 (tt) 서열 번호 107의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;
 (uu) 서열 번호 112의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;
 (vv) 서열 번호 115의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;
 (ww) 서열 번호 103의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇄;
 (xx) 서열 번호 104의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;
 (yy) 서열 번호 106의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;
 (zz) 서열 번호 111의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;
 (aaa) 서열 번호 114의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;
 (bbb) (bb) 및 (dd) 둘 다; (cc) 및 (dd) 둘 다; (ee) 및 (gg) 둘 다; (ff) 및 (gg) 둘 다; (bb) 및 (hh) 둘 다; (cc) 및 (hh) 둘 다; (ee) 및 (ii) 둘 다; 또는 (ff) 및 (ii) 둘 다;
 (ccc) (jj) 및 (ll) 둘 다; (kk) 및 (ll) 둘 다; (mm) 및 (oo) 둘 다; (nn) 및 (oo) 둘 다; (jj) 및 (pp) 둘 다; (kk) 및 (pp) 둘 다; (mm) 및 (qq) 둘 다; 또는 (nn) 및 (qq) 둘 다;
 (ddd) (rr) 및 (ss) 둘 다; (rr) 및 (tt) 둘 다; (rr) 및 (uu) 둘 다; 또는 (rr) 및 (vv) 둘 다;
 (eee) (ww) 및 (xx) 둘 다; (ww) 및 (yy) 둘 다; (ww) 및 (zz) 둘 다; 또는 (ww) 및 (aaa) 둘 다;
 (fff) 서열 번호 51의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇄;
 (ggg) 서열 번호 52의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;
 (hhh) 서열 번호 97의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇄;
 (iii) 서열 번호 98의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;
 (jjj) 서열 번호 101의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;
 (kkk) 서열 번호 91의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇄;
 (lll) 서열 번호 92의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;
 (mmm) 서열 번호 95의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇄;
 (nnn) 서열 번호 96의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;
 (ooo) 서열 번호 100의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;
 (ppp) 서열 번호 53의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇄;
 (qqq) 서열 번호 54의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;
 (rrr) 서열 번호 120의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇄;
 (sss) 서열 번호 121의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;
 (ttt) 서열 번호 124의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;
 (uuu) 서열 번호 108의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇄;
 (vvv) 서열 번호 109의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;
 (www) 서열 번호 118의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇄;
 (xxx) 서열 번호 119의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄;

(yyy) 서열 번호 123의 아미노산 서열과 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
 (zzz) (fff) 및 (ggg) 둘 다; (hhh) 및 (iii) 둘 다; 또는 (hhh) 및 (jjj) 둘 다;
 (aaaa) (kkk) 및 (lll) 둘 다; (mmm) 및 (nnn) 둘 다; 또는 (mmm) 및 (ooo) 둘 다;
 (bbbb) (ppp) 및 (qqq) 둘 다; (rrr) 및 (sss) 둘 다; 또는 (rrr) 및 (ttt) 둘 다; 또는
 (cccc) (uuu) 및 (vvv) 둘 다; (www) 및 (xxx) 둘 다; 또는 (www) 및 (yyy) 둘 다
 를 포함하는 단리 또는 정제된 단백질.

청구항 27

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄[여기서,

(i) 서열 번호 21의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열 번호 21의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열 번호 21의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열 번호 21의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];

(b) 서열 번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄[여기서,

(i) 서열 번호 131의 위치 180에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열 번호 131의 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열 번호 131의 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열 번호 131의 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];

(c) 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 22의 위치 198에서의 X는 Ser 또는 Cys임];

(d) 서열 번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄[여기서,

(i) 서열 번호 79의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열 번호 79의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열 번호 79의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열 번호 79의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];

(e) 서열 번호 134의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄[여기서,

(i) 서열 번호 134의 위치 180에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열 번호 134의 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열 번호 134의 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열 번호 134의 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];

(f) 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 80의 위치 198에서의 X는 Ser 또는 Cys임];

(g) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 85의 위치 187에서의 X는 Ser 또는 Cys임];

(h) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 88의 위치 187에서의 X는 Ser 또는 Cys임];

(i) 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄[여기서,

- (i) 서열 번호 41의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 41의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 41의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 41의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (j) 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠[여기서, 서열 번호 42의 위치 197에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (k) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠[여기서, 서열 번호 105의 위치 197에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (l) 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠[여기서, 서열 번호 110의 위치 186에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (m) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠[여기서, 서열 번호 113의 위치 186에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (n) (a) 및 (c) 둘 다; (a) 및 (g) 둘 다; (b) 및 (c) 둘 다; (b) 및 (g) 둘 다; (d) 및 (f) 둘 다; (d) 및 (h) 둘 다; (e) 및 (f) 둘 다; 또는 (e) 및 (h) 둘 다;
- (o) (i) 및 (j) 둘 다; (i) 및 (k) 둘 다; (i) 및 (l) 둘 다; 또는 (i) 및 (m) 둘 다;
- (p) 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 55의 위치 160에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 55의 위치 224에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 55의 위치 226에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 55의 위치 227에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (q) 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠[여기서, 서열 번호 56의 위치 173에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (r) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠[여기서, (i) 서열 번호 93의 위치 159에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 93의 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 93의 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 93의 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (s) 서열 번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠[여기서, 서열 번호 94의 위치 177에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (t) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠[여기서, 서열 번호 99의 위치 172에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (u) 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠[여기서,
- (i) 서열 번호 57의 위치 159에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 57의 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 57의 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 57의 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임];
- (v) 서열 번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠[여기서, 서열 번호 58의 위치 172에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (w) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠[여기서,

- (i) 서열 번호 116의 위치 158에서의 X는 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열 번호 116의 위치 222에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열 번호 116의 위치 224에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열 번호 116의 위치 225에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임;
- (x) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 117의 위치 176에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (y) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 122의 위치 171에서의 X는 Ser 또는 Cys임];
- (z) (p) 및 (q) 둘 다; (r) 및 (s) 둘 다; 또는 (r) 및 (t) 둘 다;
- (aa) (u) 및 (v) 둘 다; (w) 및 (x) 둘 다; 또는 (w) 및 (y) 둘 다;
- (bb) 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;
- (cc) 서열 번호 133의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;
- (dd) 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (ee) 서열 번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;
- (ff) 서열 번호 136의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;
- (gg) 서열 번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (hh) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (ii) 서열 번호 90의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (jj) 서열 번호 77의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;
- (kk) 서열 번호 132의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;
- (ll) 서열 번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (mm) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;
- (nn) 서열 번호 135의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;
- (oo) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (pp) 서열 번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (qq) 서열 번호 89의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (rr) 서열 번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;
- (ss) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (tt) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (uu) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (vv) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (ww) 서열 번호 103의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;
- (xx) 서열 번호 104의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (yy) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (zz) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
- (aaa) 서열 번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(bbb) (bb) 및 (dd) 둘 다; (cc) 및 (dd) 둘 다; (ee) 및 (gg) 둘 다; (ff) 및 (gg) 둘 다; (bb) 및 (hh) 둘 다; (cc) 및 (hh) 둘 다; (ee) 및 (ii) 둘 다; 또는 (ff) 및 (ii) 둘 다;

(ccc) (jj) 및 (ll) 둘 다; (kk) 및 (ll) 둘 다; (mm) 및 (oo) 둘 다; (nn) 및 (oo) 둘 다; (jj) 및 (pp) 둘 다; (kk) 및 (pp) 둘 다; (mm) 및 (qq) 둘 다; 또는 (nn) 및 (qq) 둘 다;

(ddd) (rr) 및 (ss) 둘 다; (rr) 및 (tt) 둘 다; (rr) 및 (uu) 둘 다; 또는 (rr) 및 (vv) 둘 다;

(eee) (ww) 및 (xx) 둘 다; (ww) 및 (yy) 둘 다; (ww) 및 (zz) 둘 다; 또는 (ww) 및 (aaa) 둘 다;

(fff) 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;

(ggg) 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(hhh) 서열 번호 97의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;

(iii) 서열 번호 98의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(jjj) 서열 번호 101의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(kkk) 서열 번호 91의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;

(lll) 서열 번호 92의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(mmm) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;

(nnn) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(ooo) 서열 번호 100의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(ppp) 서열 번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;

(qqq) 서열 번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(rrr) 서열 번호 120의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;

(sss) 서열 번호 121의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(ttt) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(uuu) 서열 번호 108의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;

(vvv) 서열 번호 109의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(www) 서열 번호 118의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄;

(xxx) 서열 번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(yyy) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;

(zzz) (fff) 및 (ggg) 둘 다; (hhh) 및 (iii) 둘 다; 또는 (hhh) 및 (jjj) 둘 다;

(aaaa) (kkk) 및 (lll) 둘 다; (mmm) 및 (nnn) 둘 다; 또는 (mmm) 및 (ooo) 둘 다;

(bbbb) (ppp) 및 (qqq) 둘 다; (rrr) 및 (sss) 둘 다; 또는 (rrr) 및 (ttt) 둘 다; 또는

(cccc) (uuu) 및 (vvv) 둘 다; (www) 및 (xxx) 둘 다; (www) 및 (yyy) 둘 다

를 포함하는 단리 또는 정제된 단백질.

청구항 28

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 T 세포 수용체, 제13항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드, 또는 제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 단리 또는 정제된 핵산.

청구항 29

5'에서 3'으로 제1 핵산 서열 및 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서, 제1 및 제2 뉴클레오타이드 서열이

각각 서열 번호 7 및 8; 7 및 64; 63 및 8; 63 및 64; 7 및 65; 63 및 65; 7 및 66; 63 및 66; 8 및 7; 64 및 7; 8 및 63; 64 및 63; 65 및 7; 65 및 63; 66 및 7; 66 및 63; 129 및 8; 129 및 64; 129 및 65; 129 및 66; 8 및 129; 64 및 129; 65 및 129; 66 및 129; 130 및 8; 130 및 64; 130 및 65; 130 및 66; 8 및 130; 64 및 130; 65 및 130; 66 및 130; 37 및 38; 37 및 69; 37 및 70; 37 및 71; 38 및 37; 69 및 37; 70 및 37; 71 및 37; 23 및 24; 23 및 84; 83 및 24; 83 및 84; 23 및 87; 83 및 87; 23 및 90; 83 및 90; 24 및 23; 84 및 23; 24 및 83; 84 및 83; 87 및 23; 87 및 83; 90 및 23; 90 및 83; 133 및 24; 133 및 84; 133 및 87; 133 및 90; 24 및 133; 84 및 133; 87 및 133; 90 및 133; 39 및 40; 39 및 107; 39 및 112; 39 및 115; 40 및 39; 107 및 39; 112 및 39; 115 및 39; 136 및 24; 136 및 84; 136 및 87; 136 및 90; 24 및 136; 84 및 136; 87 및 136; 90 및 136; 21 및 22; 21 및 80; 79 및 22; 79 및 80; 21 및 85; 21 및 88; 79 및 85; 79 및 88; 22 및 21; 80 및 21; 22 및 79; 80 및 79; 85 및 21; 88 및 21; 85 및 79; 88 및 79; 131 및 22; 131 및 80; 131 및 85; 131 및 88; 22 및 131; 80 및 131; 85 및 131; 88 및 131; 134 및 22; 134 및 80; 134 및 85; 134 및 88; 22 및 134; 80 및 134; 85 및 134; 88 및 134; 77 및 78; 77 및 82; 81 및 78; 81 및 82; 77 및 86; 81 및 86; 78 및 77; 82 및 77; 78 및 81; 82 및 81; 86 및 77; 86 및 81; 132 및 78; 132 및 82; 132 및 86; 78 및 132; 82 및 132; 86 및 132; 135 및 78; 135 및 82; 135 및 86; 78 및 135; 82 및 135; 86 및 135; 77 및 89; 81 및 89; 89 및 77; 89 및 81; 132 및 89; 89 및 132; 135 및 89; 89 및 135; 41 및 42; 41 및 105; 41 및 110; 41 및 113; 42 및 41; 105 및 41; 110 및 41; 113 및 41; 103 및 104; 103 및 111; 103 및 114; 104 및 103; 111 및 103; 114 및 103; 103 및 106; 106 및 103; 47 및 48; 48 및 47; 67 및 68; 67 및 76; 68 및 67; 76 및 67; 49 및 50; 50 및 49; 72 및 73; 72 및 102; 73 및 72; 102 및 72; 51 및 52; 52 및 51; 53 및 54; 54 및 53; 55 및 56; 56 및 55; 57 및 58; 58 및 57; 91 및 92; 92 및 91; 108 및 109; 109 및 108; 93 및 94; 93 및 99; 94 및 93; 99 및 93; 97 및 98; 97 및 101; 98 및 97; 101 및 97; 95 및 96; 95 및 100; 96 및 95; 100 및 95; 116 및 117; 116 및 122; 117 및 116; 122 및 116; 120 및 121; 120 및 124; 121 및 120; 124 및 120; 118 및 119; 118 및 123; 119 및 118; 또는 123 및 118의 아미노 서열을 인코딩하는 단리 또는 정제된 핵산.

청구항 30

제29항에 있어서,

제1 및 제2 뉴클레오타이드 서열 사이에 개재된 제3 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함하고, 여기서, 제3 뉴클레오타이드 서열이 절단 가능한 연결기 펩티드를 인코딩하는 단리 또는 정제된 핵산.

청구항 31

제30항에 있어서,

절단 가능한 연결기 펩티드가 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 단리 또는 정제된 핵산.

청구항 32

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 핵산을 포함하는 제조함 발현 벡터.

청구항 33

제32항에 있어서,

트랜스포존(transposon) 또는 렌티바이러스 벡터인 제조함 발현 벡터.

청구항 34

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 핵산, 또는 제32항 또는 제33항에 따른 벡터에 의해 인코딩되는 단리 또는 정제된 T 세포 수용체, 폴리펩티드 또는 단백질.

청구항 35

세포에서 제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 핵산, 또는 제32항 또는 제33항에 따른 벡터의 발현으로부터 생성된 단리 또는 정제된 T 세포 수용체, 폴리펩티드 또는 단백질.

청구항 36

제32항 또는 제33항에 따른 백터를 세포 내로 도입함을 허용하는 조건 하에 상기 세포를 상기 백터와 접촉시키는 단계

를 포함하는, 서열 번호 30의 펩티드에 대하여 항원 특이성을 갖는 T 세포 수용체를 발현하는 숙주 세포를 생산하는 방법.

청구항 37

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 핵산, 또는 제32항 또는 제33항에 따른 재조합 발현 백터를 포함하는 단리 또는 정제된 숙주 세포.

청구항 38

제37항에 있어서,

세포가 인간 림프구인, 숙주 세포.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서,

세포가 T 세포, 자연 살해 T(NKT: natural killer T) 세포, 불변성 자연 살해 T(iNKT: invariant natural killer T) 세포 및 자연 살해(NK: natural killer) 세포로 구성된 군에서 선택되는, 숙주 세포.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 숙주 세포를 포함하는 단리 또는 정제된 세포의 집단.

청구항 41

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 숙주 세포, 또는 제40항에 따른 숙주 세포의 집단을 배양하여 제1항 내지 제12항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 따른 T 세포 수용체, 제13항 내지 제19항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드, 또는 제20항 내지 제27항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 따른 단백질을 생산하는 단계

를 포함하는, 상기 T 세포 수용체, 상기 폴리펩티드 또는 상기 단백질을 생산하는 방법.

청구항 42

(a) 제1항 내지 제12항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 따른 T 세포 수용체, 제13항 내지 제19항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드, 제20항 내지 제27항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 따른 단백질, 제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 핵산, 제32항 또는 제33항에 따른 재조합 발현 백터, 제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 숙주 세포, 또는 제40항에 따른 세포의 집단; 및

(b) 약제학적으로 허용되는 담체

를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 43

(a) 암의 세포를 포함하는 샘플을 제1항 내지 제12항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 따른 T 세포 수용체, 제13항 내지 제19항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드, 제20항 내지 제27항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 따른 단백질, 제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 핵산, 제32항 또는 제33항에 따른 재조합 발현 백터, 제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 숙주 세포, 제40항에 따른 세포의 집단, 또는 제42항에 따른 약제학적 조성물과 접촉시킴으로써 복합체를 형성하는 단계; 및

(b) 상기 복합체를 검출하는 단계

를 포함하는, 포유동물에서 암의 존재를 검출하는 방법으로서,

상기 복합체의 검출이 포유동물에서 암의 존재를 나타내는, 방법.

청구항 44

포유동물에서 암에 대한 면역 반응을 유도하는데 사용하기 위한 제1항 내지 제12항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 따른 T 세포 수용체, 제13항 내지 제19항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드, 제20항 내지 제27항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 따른 단백질, 제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 핵산, 제32항 또는 제33항에 따른 재조합 발현 벡터, 제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 숙주 세포, 제40항에 따른 세포의 집단, 또는 제42항에 따른 약제학적 조성물.

청구항 45

포유동물에서 암을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 제1항 내지 제12항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 따른 T 세포 수용체, 제13항 내지 제19항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드, 제20항 내지 제27항, 제34항 및 제35항 중 어느 한 항에 따른 단백질, 제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 핵산, 제32항 또는 제33항에 따른 재조합 발현 벡터, 제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 숙주 세포, 제40항에 따른 세포의 집단, 또는 제42항에 따른 약제학적 조성물.

청구항 46

암이 위치 12에서의 글리신이 발린으로 치환된 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열을 발현하고, 상기 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열이 돌연변이된 인간 커스틴 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체(KRAS), 돌연변이된 인간 하비 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체(HRAS), 또는 돌연변이된 인간 신경모세포종 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체(NRAS) 아미노산 서열이고, 상기 위치 12가 야생형 인간 KRAS, 야생형 인간 HRAS 또는 야생형 인간 NRAS 단백질을 각각 참조하여 정의되는, 제43항에 따른 방법, 또는 제44항 또는 제45항에 따른 T 세포 수용체, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 세포의 집단 또는 약제학적 조성물.

청구항 47

돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열이 돌연변이된 인간 커스틴 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체(KRAS) 아미노산 서열인, 제43항 또는 제46항에 따른 방법, 또는 제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 T 세포 수용체, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 세포의 집단 또는 약제학적 조성물.

청구항 48

돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열이 돌연변이된 인간 신경모세포종 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체(NRAS) 아미노산 서열인, 제43항 또는 제46항에 따른 방법, 또는 제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 T 세포 수용체, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 세포의 집단 또는 약제학적 조성물.

청구항 49

돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열이 돌연변이된 인간 하비 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체(HRAS) 아미노산 서열인, 제43항 또는 제46항에 따른 방법, 또는 제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 T 세포 수용체, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 세포의 집단 또는 약제학적 조성물.

청구항 50

암이 췌장암, 결장직장암, 폐암, 자궁내막암, 난소암 또는 전립선암인, 제43항 및 제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 방법, 또는 제44항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 T 세포 수용체, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 세포의 집단 또는 약제학적 조성물.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 특허 출원은 2020년 2월 26일에 출원된 미국 가특허 출원 제62/981,856호를 우선권 주장하며, 이들 각각은 참조로 본원에 전체가 포함된다.

[0003] **연방 지원 연구 또는 개발에 관한 진술**

[0004] 본 발명은 국립 보건원(National Institutes of Health), 국립 암 연구소(National Cancer Institute)에 의해 프로젝트 번호 ZIABC010984 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 대한 특정 권리를 갖는다.

[0005] **전자 제출된 자료의 참조 포함**

[0006] 본원과 동시에 제출되고 다음과 같이 식별되는 컴퓨터 판독 가능한 뉴클레오타이드/아미노산 서열 목록은 본원에 그 전체가 참조로 포함된다: 2021년 2월 18일자 "751507_ST25.txt"라는 명칭의 266,276 바이트 ASCII(텍스트) 파일.

배경 기술

[0007] 일부 암은 특히 암이 전이되어 절제할 수 없는 경우 매우 제한된 치료 옵션을 가질 수 있다. 예를 들어, 수술, 화학요법 및 방사선 요법과 같은 치료법의 발전에도 불구하고, 췌장암, 결장직장암, 폐암, 자궁내막암, 난소암 및 전립선암과 같은 많은 암에 대한 예후는 좋지 않을 수 있다. 따라서, 암의 추가적인 치료에 대한 충족되지 않은 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0008] 본 발명의 한 실시태양은 (a) 서열 번호 1 내지 3, (b) 서열 번호 4 내지 6, (c) 서열 번호 31 내지 33, (d) 서열 번호 34 내지 36, (e) 서열 번호 1 내지 6, 또는 (f) 서열 번호 31 내지 36의 아미노산 서열을 포함하는 단리 또는 정제된 T 세포 수용체(TCR: T-cell receptor)를 제공하고, 여기서, TCR은 위치 12에서의 글리신이 인간 백혈구 항원(HLA: human leukocyte antigen) 클래스 II 분자에 의해 제시되는 발린으로 치환된 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열에 대하여 항원 특이성을 갖고, 여기서, 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열은 돌연변이된 인간 커스틴(Kirsten) 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체(KRAS), 돌연변이된 인간 하비(Harvey) 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체(HRAS), 또는 돌연변이된 인간 신경모세포종 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체(NRAS) 아미노산 서열이고, 여기서, 위치 12는 야생형 인간 KRAS, 야생형 인간 HRAS 또는 야생형 인간 NRAS 단백질을 각각 참조하여 정의된다.

[0009] 본 발명의 또 다른 실시태양은 본 발명의 TCR의 기능적 부분을 포함하는 단리 또는 정제된 폴리펩티드를 제공하며, 여기서, 기능적 부분은 (a) 서열 번호 1 내지 3 모두, (b) 서열 번호 4 내지 6 모두, (c) 서열 번호 31 내지 33 모두, (d) 서열 번호 34 내지 36 모두, (e) 서열 번호 1 내지 6 모두, 또는 (f) 서열 번호 31 내지 36 모두의 아미노산 서열을 포함한다.

[0010] 본 발명의 또 다른 실시태양은 본 발명의 폴리펩티드 중 적어도 하나를 포함하는 단리 또는 정제된 단백질을 제공한다.

[0011] 본 발명의 추가의 실시태양은 본 발명의 TCR, 폴리펩티드 및 단백질과 관련된 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 세포의 집단, 및 약제학적 조성물을 제공한다.

[0012] 본 발명의 한 실시태양은 5'에서 3'으로 제1 핵산 서열 및 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 단리 또는 정제된 핵산을 제공하며, 여기서, 제1 및 제2 뉴클레오타이드 서열은 각각: 서열 번호 7 및 8; 7 및 64; 63 및 8; 63 및 64; 7 및 65; 63 및 65; 7 및 66; 63 및 66; 8 및 7; 64 및 7; 8 및 63; 64 및 63; 65 및 7; 65 및 63; 66 및 7; 66 및 63; 129 및 8; 129 및 64; 129 및 65; 129 및 66; 8 및 129; 64 및 129; 65 및 129; 66 및 129; 130 및 8; 130 및 64; 130 및 65; 130 및 66; 8 및 130; 64 및 130; 65 및 130; 66 및 130; 37 및 38; 37 및 69; 37 및 70; 37 및 71; 38 및 37; 69 및 37; 70 및 37; 71 및 37; 23 및 24; 23 및 84; 83 및 24; 83 및 84; 23 및 87; 83 및 87; 23 및 90; 83 및 90; 24 및 23; 84 및 23; 24 및 83; 84 및 83; 87 및 23; 87 및 83; 90 및 23; 90 및 83; 133 및 24; 133 및 84; 133 및 87; 133 및 90; 24 및 133; 84 및 133; 87 및 133; 90 및 133; 39 및 40; 39 및 107; 39 및 112; 39 및 115; 40 및 39; 107 및 39; 112 및 39; 115 및 39; 136 및 24; 136 및 84; 136 및 87; 136 및 90; 24 및 136; 84 및 136; 87 및 136; 90 및 136; 21 및 22; 21 및 80; 79 및 22; 79 및 80; 21 및 85; 21 및 88; 79 및 85; 79 및 88; 22 및 21; 80 및 21; 22 및 79; 80 및 79; 85 및 21; 88 및 21; 85 및 79; 88 및 79; 131 및 22; 131 및 80; 131 및 85; 131 및 88; 22 및 131; 80 및 131; 85 및 131; 88 및 131; 134 및 22; 134 및 80; 134 및 85; 134 및 88; 22 및 134; 80 및 134; 85 및 134; 88 및 134; 77 및 78; 77 및 82; 81 및 78; 81 및 82; 77 및 86; 81 및 86; 78 및 77; 82 및 77; 78 및 81; 82 및 81; 86 및 77; 86 및 81; 132 및 78; 132 및 82; 132 및 86; 78 및 132; 82 및 132; 86 및 132; 135 및 78;

135 및 82; 135 및 86; 78 및 135; 82 및 135; 86 및 135; 77 및 89; 81 및 89; 89 및 77; 89 및 81; 132 및 89; 89 및 132; 135 및 89; 89 및 135; 41 및 42; 41 및 105; 41 및 110; 41 및 113; 42 및 41; 105 및 41; 110 및 41; 113 및 41; 103 및 104; 103 및 111; 103 및 114; 104 및 103; 111 및 103; 114 및 103; 103 및 106; 106 및 103; 47 및 48; 48 및 47; 67 및 68; 67 및 76; 68 및 67; 76 및 67; 49 및 50; 50 및 49; 72 및 73; 72 및 102; 73 및 72; 102 및 72; 51 및 52; 52 및 51; 53 및 54; 54 및 53; 55 및 56; 56 및 55; 57 및 58; 58 및 57; 91 및 92; 92 및 91; 108 및 109; 109 및 108; 93 및 94; 93 및 99; 94 및 93; 99 및 93; 97 및 98; 97 및 101; 98 및 97; 101 및 97; 95 및 96; 95 및 100; 96 및 95; 100 및 95; 116 및 117; 116 및 122; 117 및 116; 122 및 116; 120 및 121; 120 및 124; 121 및 120; 124 및 120; 118 및 119; 118 및 123; 119 및 118 또는 123 및 118의 아미노 서열을 인코딩한다.

[0013] 포유동물에서 암의 존재를 검출하는 방법, 포유동물에서 암을 치료 또는 예방하는 방법, 포유동물에서 암에 대한 면역 반응을 유도하는 방법, 서열 번호 30의 펩티드에 대하여 항원 특이성을 갖는 TCR을 발현하는 숙주 세포를 생산하는 방법, 및 본 발명의 TCR, 폴리펩티드 및 단백질을 생산하는 방법은 본 발명의 실시태양에 의해 추가로 제공된다.

[0014] 추가의 실시태양은 본원에 기재된 바와 같다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1a는 확장할 T 세포의 선택을 위한 시험관 내 자극(IVS: *In vitro* stimulation) 프로토콜 동안의 세포 분류를 보여주는 유세포 분석 점 도표를 제시한다. REP는 빠른 확장 프로토콜이다.

도 1b는 도 1a에 도시된 바와 같이 T 세포의 선택 및 확장 후 시험관내 자극(IVS) 프로토콜 동안의 세포 분류를 보여주는 유세포 분석 점 도표를 제시한다.

도 1c는 도 1b에 도시된 바와 같이 분류된 세포에 대한 IFN- γ ELISpot 분석 결과를 보여주는 그래프이다.

도 1d는 도 1b에 도시된 바와 같이 분류된 세포에서의 41BB/OX40 표면 마커 상향조절에 대한 분석 결과를 보여주는 그래프이다.

도 2a는 RAS^{G12V} LP 또는 RAS^{WT} LP가 적재된 DC와 공동 배양된 세포에 대한 IFN- γ ELISpot 분석 결과를 보여주는 그래프이다.

도 2b는 RAS^{G12V} LP 또는 RAS^{WT} LP가 적재된 DC와 공동 배양된 세포에서의 41BB/OX40 표면 마커 상향조절에 대한 분석 결과를 보여주는 그래프이다.

도 3은 TCR에 의해 인식되는 MHC-II 제한 요소를 식별하기 위해 사용된 IFN- γ ELISpot 및 41BB/OX40 유세포 분석 결과를 보여주는 그래프이다.

도 4a는 RAS^{G12V}, RAS^{WT} LP 또는 등가량의 DMSO가 적재된 DC와 공동 배양된 후 Jurkat-CD4-NFAT-루시페라제 세포주에 대하여 측정된 루시페라제 활성을 보여주는 막대 그래프이다.

도 4b 및 4c는 CD3⁺/CD8⁺ 게이팅된(gated) 세포(도 4b) 또는 CD3⁺/CD4⁺ 게이팅된 세포(도 4c)의 4-1BB 및 OX40(% 4-1BB+/OX40+) 발현에 대하여 유세포 분석에 의해 평가된 TCR 반응성을 보여주는 그래프이다. (-)는 형질도입되지 않는다.

도 5a는 IVS에 의해 자극되고, RAS^{G12V} LP 펩티드로 펄스화되거나 또는 RAS^{G12V} FL로 RNA-형질감염된 자가유래 DC와 공동 배양된 지시된 단편의 TIL의 유세포 분석에 의한 41BB 및 OX40의 발현 측정을 보여주는 그래프이다. 음성 대조군: 단독으로 공동 배양된 T 세포, DMSO가 적재된 DC와 함께 배양된 PBL. 양성 대조군: 항-CD3/항-CD28 항체-접합된 다이나비즈(Dynabeads)와 함께 배양된 PBL. *는 세포의 풀링(pooling)을 지시한다.

도 5b는 TIL에 의해 인식되는 MHC-II 제한 요소를 식별하기 위해 사용된 IFN- γ ELISpot 결과를 제시한다.

도 6은 TCR1과 비교된 TCR 65-10의 IFN- γ ELISpot 결과를 나타낸다.

도 7a 내지 7d는 CD4(도 7a) 또는 CD8(도 7b)에 게이팅된 TCR1-형질도입된 PBL, 및 CD4(도 7c) 또는 CD8(도 7d)에 게이팅된 TCR5-형질도입된 PBL의 4-1BB 및 OX40(% 4-1BB+/OX40+) 발현에 대한 유세포 분석 결과를 보여

주는 그래프를 제시한다.

도 7e 내지 7g는 CD4 세포(도 7e) 또는 CD8 세포(도 7f)에 대하여 농축된 TCR1-형질도입된 PBL 및 CD4 또는 CD8 세포와 분리된(도 7g) TCR5-형질도입된 PBL의 IFN- γ 분비에 대한 ELISPOT 측정 결과를 보여주는 그래프를 제시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] RAS 계열 단백질은 소형 GTP가수분해효소의 큰 계열에 속한다. 특정 이론이나 기전에 얽매이지 않고, 돌연변이 되면 RAS 단백질은 많은 인간 암의 종양발생 초기에 신호 전달에 관여할 수 있다고 여겨진다. 단일 아미노산 치환은 단백질을 활성화시킬 수 있다. 돌연변이된 RAS 단백질 생성물은 구성적으로 활성화될 수 있다. 돌연변이된 RAS 단백질은 다양한 인간 암, 예를 들어 췌장암(예를 들어, 췌장 암종), 결장직장암, 폐암(예를 들어, 폐 선암종), 자궁내막암, 난소암(예를 들어, 상피 난소암) 및 전립선암에서 발현될 수 있다. 인간 RAS 계열 단백질에는 커스틴 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체(KRAS), 하비 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체(HRAS) 및 신경모세포종 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체(NRAS)가 포함된다.
- [0017] KRAS는 GTP가수분해효소 KRas, V-Ki-Ras2 커스틴 래트 육종 바이러스 종양유전자, 또는 KRAS2로도 지칭된다. KRAS의 2개의 전사체 변이체가 있다: KRAS 변이체 A 및 KRAS 변이체 B. 야생형(WT) KRAS 변이체 A는 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는다. 야생형(WT) KRAS 변이체 B는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 갖는다. 이하 "KRAS"(돌연변이되거나 돌연변이 되지 않음(WT))에 대한 언급은 달리 명시하지 않는 한 변이체 A와 변이체 B를 둘 다 지칭한다. 활성화되면, 돌연변이된 KRAS는 구아노신-5'-삼인산(GTP)에 결합하고 GTP를 구아노신 5'-이인산(GDP)으로 전환시킨다.
- [0018] HRAS는 RAS 단백질 계열의 또 다른 구성원이다. HRAS는 하비 래트 육종 바이러스 종양단백질, V-Ha-Ras 하비 래트 육종 바이러스 종양유전자 상동체, 또는 Ras 계열 소형 GTP 결합 단백질 H-Ras로도 지칭된다. WT HRAS는 서열 번호 11의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0019] NRAS는 RAS 단백질 계열의 또 다른 구성원이다. NRAS는 또한 GTP가수분해효소 NRas, V-Ras 신경모세포종 RAS 바이러스 종양유전자 상동체, 또는 NRAS1로도 지칭된다. WT NRAS는 서열 번호 12의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0020] 본 발명의 한 실시태양은 위치 12에서의 글리신이 인간 백혈구 항원(HLA) 클래스 II 분자에 의해 제시되는 발린으로 치환된 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열(이하, "돌연변이된 RAS")에 대하여 항원 특이성을 갖는 단리 또는 정제된 TCR을 제공하고, 여기서, 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열은 돌연변이된 인간 KRAS, 돌연변이된 인간 HRAS, 또는 돌연변이된 인간 NRAS 아미노산 서열이고, 여기서, 위치 12는 WT 인간 KRAS, WT 인간 HRAS 또는 WT 인간 NRAS 단백질을 각각 참조하여 정의된다. 이하, "TCR"에 대한 언급은 달리 명시되지 않는 한, TCR의 기능적 부분 및 기능적 변이체를 또한 지칭한다.
- [0021] 본 발명의 TCR은 임의의 돌연변이된 인간 RAS 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드 아미노산 서열에 대하여 항원 특이성을 가질 수 있다. 본 발명의 실시태양에서, 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열은 돌연변이된 인간 KRAS 아미노산 서열, 돌연변이된 인간 HRAS 아미노산 서열, 또는 돌연변이된 인간 NRAS 아미노산 서열이다. WT 인간 KRAS, NRAS 및 HRAS 단백질의 아미노산 서열은 각각 188-189개의 아미노산 잔기의 길이를 가지며 서로 높은 수준의 동일성을 갖는다. 예를 들어, WT 인간 NRAS 단백질의 아미노산 서열은 WT 인간 KRAS 단백질의 아미노산 서열과 86.8% 동일하다. WT 인간 NRAS 단백질 및 WT 인간 KRAS 단백질의 아미노산 잔기 1-86은 100% 동일하다. WT 인간 HRAS 단백질의 아미노산 서열은 WT 인간 KRAS 단백질의 아미노산 서열과 86.3% 동일하다. WT 인간 HRAS 단백질과 WT 인간 KRAS 단백질의 아미노산 잔기 1-94는 100% 동일하다. 이하, "RAS"(돌연변이된 또는 돌연변이 되지 않음(WT))에 대한 언급은 달리 명시되지 않는 한 KRAS, HRAS 및 NRAS를 통칭한다.
- [0022] 본 발명의 실시태양에서, 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열은 위치 12에서 글리신이 치환된 WT RAS 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, 위치 12는 각각 WT RAS 단백질을 참조하여 정의된다. 상기 설명된 바와 같이, WT 인간 NRAS 단백질 및 WT 인간 KRAS 단백질의 아미노산 잔기 1-86은 100% 동일하고, WT 인간 HRAS 단백질 및 WT 인간 KRAS 단백질의 아미노산 잔기 1-94는 100% 동일하므로, WT RAS 단백질은 WT KRAS 단백질(서열 번호 9 또는 10), WT HRAS 단백질(서열 번호 11), 또는 WT NRAS 단백질(서열 번호 12)일 수 있다. 따라서, WT KRAS, WT HRAS 및 WT NRAS 단백질 각각의 위치 12에서의 아미노산 잔기는 동일하며, 즉 글리신이다.
- [0023] WT RAS 아미노산 서열의 위치 12에 있는 글리신은 글리신 이외의 임의의 아미노산 잔기로 치환될 수 있다. 본 발명의 실시태양에서, 치환은 WT RAS 아미노산 서열의 위치 12에서의 글리신을 발린으로 치환하는 것이다. 이

와 관련하여, 본 발명의 실시태양은 G12V 돌연변이를 갖는 임의의 WT RAS 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드 아미노산 서열에 대하여 항원 특이성을 갖는 TCR을 제공한다.

[0024] RAS의 돌연변이 및 치환은 WT RAS 단백질의 아미노산 서열을 참조하여 본원에서 정의된다. 따라서, RAS의 돌연변이 및 치환은 WT RAS 단백질의 특정 위치에 존재하는 아미노산 잔기, 그 다음에 위치 번호, 그 다음에 그 잔기가 논의 중인 특정 돌연변이 또는 치환으로 대체되는 아미노산 잔기를 참조하여 기재된다. RAS 아미노산 서열(예를 들어, RAS 펩티드)은 전장 WT RAS 단백질의 모든 아미노산 잔기보다 적은 수를 포함할 수 있다. 따라서, 위치 12는 RAS 아미노산 서열의 특정 예에서 상응하는 잔기의 실제 위치가 상이할 수 있다는 이해하에 WT 전장 RAS 단백질을 참조하여 본원에서 정의된다(즉, 서열 번호 9-12중 임의의 하나). 위치가 서열 번호 9-12 중 어느 하나로 정의될 경우, 용어 "G12"는 서열 번호 9-12 중 어느 하나의 위치 12에 정상적으로 존재하는 글리신을 나타내고, "G12V"는 서열 번호 9-12 중 어느 하나의 위치 12에 정상적으로 존재하는 글리신이 발린으로 대체됨을 나타낸다. 예를 들어, RAS 아미노산 서열의 특정 예가 예를 들어 TEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLI(서열 번호 28)(서열 번호 9의 연속 아미노산 잔기 2 내지 24에 상응하는 예시적인 WT RAS 펩티드)인 경우, "G12V"는 서열 번호 28에서 밑줄 그어진 글리신의 실제 위치가 11임에도 불구하고, 서열 번호 28에서 밑줄 그어진 글리신이 발린으로 치환됨을 나타낸다. G12V 돌연변이를 갖는 인간 RAS 아미노산 서열은 이하 "G12V RAS"로서 지칭된다.

[0025] G12V 돌연변이를 갖는 전장 RAS 단백질의 예는 하기 표 1에 제시되어 있다.

[표 1]

돌연변이된 전장 RAS 단백질	서열 번호
G12V KRAS 변이체 A	13
G12V KRAS 변이체 B	14
G12V HRAS	15
G12V NRAS	16

[0027]

[0028] 본 발명의 실시태양에서, TCR은 상기 기재된 G12V 돌연변이를 갖는 RAS 펩티드에 대하여 항원 특이성을 가지며, 여기서, 돌연변이된 RAS 펩티드는 임의의 길이를 갖는다. 본 발명의 실시태양에서, 돌연변이된 RAS 펩티드는 본원에 기재된 임의의 HLA 클래스 II 분자에 결합하기에 적합한 임의의 길이를 갖는다. 예를 들어, TCR은 G12V 돌연변이를 갖는 RAS 펩티드에 대하여 항원 특이성을 가질 수 있으며, RAS 펩티드는 약 24개 아미노산 잔기의 길이를 갖는다. 돌연변이된 RAS 펩티드는 G12V 돌연변이를 포함하는 돌연변이된 RAS 단백질의 임의의 연속 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 본 발명의 실시태양에서, TCR은 G12V 돌연변이를 갖는 RAS 펩티드에 대하여 항원 특이성을 가질 수 있으며, 돌연변이된 RAS 펩티드는 약 24개 아미노산 잔기의 길이를 갖는다. 본 발명의 G12V TCR에 의해 인식될 수 있는 G12V를 갖는 특정 펩티드의 한 예는 24-량체 MTEYKLVVVGAVGVGKSALTIQLI(서열 번호 30)이고, 서열 번호 27은 이러한 펩티드의 WT 형태이다. 본 발명의 한 실시태양에서, TCR은 서열 번호 30의 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열에 대하여 항원 특이성을 갖는다. 본 발명의 한 실시태양에서, TCR은 서열 번호 27의 야생형 인간 RAS 아미노산 서열에 대하여 항원 특이성을 갖지 않는다. 이론에 얽매려는 것은 아니지만, 서열 번호 30의 24-량체는 처리되어 더 작은 분절로 제시될 수 있다.

[0029] 본 발명의 실시태양에서, 본 발명의 TCR은 HLA 클래스 II 분자에 의해 제시되는 돌연변이된 RAS를 인식할 수 있다. 이와 관련하여, TCR은 HLA 클래스 II 분자와 연관되어 돌연변이된 RAS에 결합할 때 면역 반응을 유발할 수 있다. 본 발명의 TCR은 돌연변이된 RAS에 추가하여 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있다.

[0030] 본 발명의 한 실시태양에서, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DP 분자이다. HLA-DP 분자는 α 쇄(DPA)와 β 쇄(DPB)의 이종이량체이다. HLA-DPA쇄는 임의의 HLA-DPA쇄일 수 있다. HLA-DPB쇄는 임의의 HLA-DPB쇄일 수 있다. 본 발명의 한 실시태양에서, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DPA1쇄 및 HLA-DPB1쇄의 이종이량체이다. HLA-DPA1 분자의 예는 HLA-DPA1*01:03 또는 02:02 대립유전자에 의해 인코딩된 분자를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. HLA-DPB1 분자의 예는 HLA-DPB1*03:01 대립유전자에 의해 인코딩된 분자를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DPA1*01:03 또는 02:02쇄 및 HLA-DPB1*03:01쇄의 이종이량체이다.

[0031] 본 발명의 TCR은 입양 세포 전달에 사용되는 세포에 의해 발현되는 경우를 포함하여 다양한 이점 중 임의의 하나 이상을 제공할 수 있다. 돌연변이된 RAS는 암 세포에 의해 발현되며 정상적인 비암성 세포에서는 발현되지

않는다. 특정 이론 또는 기전에 얽매이지 않고, 본 발명의 TCR은 유리하게는 암 세포의 파괴를 표적으로 하는 한편 정상적인 비암성 세포의 파괴를 최소화하거나 제거하여 독성을 감소시키는 것으로 여겨진다. 더욱이, 본 발명의 TCR은 유리하게, 예를 들어 화학요법, 수술 또는 방사선과 같은 다른 유형의 치료에 반응하지 않는 돌연변이된 RAS-양성 암을 성공적으로 치료하거나 예방할 수 있다. RAS^{G12} 돌연변이는 많은 암 유형에서 발견되는 가장 흔한 핫스팟 돌연변이 중 하나이다. 예를 들어, KRAS G12V 돌연변이는 췌장암 및 결장직장암 환자의 약 27% 및 약 9%에서 각각 발현된다. 또한, RAS 계열 구성원은 다양한 암 유형(예를 들어, 흑색종의 NRAS)에서 G12 핫스팟 돌연변이를 공유한다. 추가로, 본 발명의 TCR은 돌연변이된 RAS에 대한 매우 강한 인식을 제공할 수 있으며, 이는 조작되지 않은 종양 세포(예를 들어, 인터페론(IFN)- γ 로 처리되지 않거나, 돌연변이된 RAS 및 HLA-DPB1*03:01중 하나 또는 둘 다를 인코딩하는 벡터로 형질감염되지 않거나, G12V 돌연변이를 갖는 RAS 펩티드로 펄스화되지 않거나, 이들이 조합되지 않은 종양 세포)를 인식하는 능력을 제공할 수 있다. 더욱이, HLA-DPB1*03:01 대립유전자는 미국에서 백인 민족의 대략 19%에서 발현된다. 따라서, 본 발명의 TCR은 다른 MHC 분자에 의해 제시되는 RAS를 인식하는 TCR을 사용한 면역요법에 적합하지 않을 수 있는 HLA-DPB1*03:01 대립유전자를 발현하는 환자를 포함하도록 면역요법 적격 암 환자의 수를 증가시킬 수 있다. 더욱이, 본 발명의 TCR, 폴리펩티드 및 단백질은 인간 아미노산 서열을 포함하며, 이는 예를 들어 마우스 아미노산 서열을 포함하는 TCR, 폴리펩티드 및 단백질과 비교하여 인간 면역계에 의한 거부 위험을 감소시킬 수 있다.

[0032] 본원에서 사용되는 바와 같이, "항원 특이성"이라는 문구는 TCR이 돌연변이된 RAS에 높은 결합력으로 특이적으로 결합하여 면역학적으로 인식할 수 있음을 의미한다. 예를 들어, (a) 낮은 농도(예를 들어, 약 0.05 ng/ml 내지 약 10 ng/ml, 1 ng/ml, 2 ng/ml, 5 ng/ml, 8 ng/ml, 10 ng/ml, 또는 상기 값 중 임의의 두 가지에 의해 정의된 범위)의 돌연변이된 RAS 펩티드로 펄스화된 항원 음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포, 또는 (b) 표적 세포가 돌연변이된 RAS를 발현하도록 돌연변이된 RAS를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 도입된 항원 음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포와의 공동 배양시, TCR을 발현하는 약 1×10^4 내지 약 1×10^5 개 T 세포가 적어도 약 200 pg/ml 이상(예를 들어, 200 pg/ml 이상, 300 pg/ml 이상, 400 pg/ml 이상, 500 pg/ml 이상, 600 pg/ml 이상, 700 pg/ml 이상, 1000 pg/ml 이상, 5,000 pg/ml 이상, 7,000 pg/ml 이상, 10,000 pg/ml 이상, 20,000 pg/ml 이상, 또는 상기 값 중 임의의 두 가지에 의해 정의된 범위)의 IFN- γ 를 발현한다면, TCR은 돌연변이된 RAS에 대하여 "항원 특이성"을 갖는 것으로 간주될 수 있다. 본 발명의 TCR을 발현하는 세포는 또한 더 높은 농도의 돌연변이된 RAS 펩티드로 펄스화된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포와의 공동 배양시 IFN- γ 를 분비할 수 있다. HLA 클래스 II 분자는 본원에 기재된 임의의 HLA 클래스 II 분자(예를 들어, HLA-DPB1*03:01 분자)일 수 있다.

[0033] 대안적으로 또는 추가적으로, TCR을 발현하는 T 세포가 (a) 낮은 농도의 돌연변이된 RAS 펩티드로 펄스화된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포 또는 (b) 표적 세포가 돌연변이된 RAS를 발현하도록 돌연변이된 RAS를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 도입된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포와의 공동 배양시 음성 대조군에 의해 발현되는 IFN- γ 의 양과 비교하여 적어도 2배의 IFN- γ 를 분비하는 경우, TCR은 돌연변이된 RAS에 대하여 "항원 특이성"을 갖는 것으로 간주될 수 있다. 음성 대조군은 예를 들어, (i) (a) 동일한 농도의 무관한 펩티드(예를 들어, 돌연변이된 RAS 펩티드와 상이한 서열을 갖는 일부 다른 펩티드)로 펄스화된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포 또는 (b) 표적 세포가 무관한 펩티드를 발현하도록 무관한 펩티드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 도입된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포와 공동 배양되는 TCR을 발현하는 T 세포, 또는 (ii) (a) 동일한 농도의 돌연변이된 RAS 펩티드로 펄스화된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포 또는 (b) 표적 세포가 돌연변이된 RAS를 발현하도록 돌연변이된 RAS를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 도입된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포와 공동 배양되는 형질도입되지 않은 T 세포(예를 들어, PBMC로부터 유래되고, 이는 TCR을 발현하지 않음)일 수 있다. 음성 대조군의 표적 세포에 의해 발현되는 HLA 클래스 II 분자는 시험되는 T 세포와 공동 배양되는 표적 세포에 의해 발현되는 동일한 HLA 클래스 II 분자일 것이다. HLA 클래스 II 분자는 본원에 기재된 HLA 클래스 II 분자 중 임의의 것일 수 있다(예를 들어, HLA-DPB1*03:01 분자). IFN- γ 분비는 예를 들어 효소 결합 면역흡착 분석(ELISA)과 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 측정될 수 있다.

[0034] 대안적으로 또는 추가적으로, (a) 낮은 농도의 돌연변이된 RAS 펩티드로 펄스화된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포 또는 (b) 표적 세포가 돌연변이된 RAS를 발현하도록 돌연변이된 RAS를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 도입된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포와의 공동 배양시, IFN- γ 를 분비하는 음성

대조군의 수와 비교하여 TCR을 발현하는 T 세포의 2배의 수가 IFN- γ 를 분비하는 경우, TCR은 돌연변이된 RAS에 대하여 "항원 특이성"을 갖는 것으로 간주될 수 있다. HLA 클래스 II 분자, 펩티드의 농도, 및 음성 대조군은 본 발명의 다른 양태와 관련하여 본원에 기재된 바와 같을 수 있다. IFN- γ 를 분비하는 세포의 수는 예를 들어 ELISPOT과 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 측정될 수 있다.

[0035] 대안적으로 또는 추가적으로, TCR을 발현하는 T 세포가 예를 들어 돌연변이된 RAS를 발현하는 표적 세포로 자극된 후 유세포 분석에 의해 측정되는 경우 하나 이상의 T 세포 활성화 마커의 발현을 상향조절한다면, TCR은 돌연변이된 RAS에 대하여 "항원 특이성"을 갖는 것으로 간주될 수 있다. T 세포 활성화 마커의 예에는 4-1BB, OX40, CD107a, CD69, 및 항원 자극시 상향조절되는 사이토카인[예를 들어, 종양 괴사 인자(TNF), 인터류킨(IL)-2 등]이 포함된다.

[0036] 본 발명의 한 실시태양은 2개의 폴리펩티드(예를 들어, 폴리펩티드 α), 예컨대 TCR의 알파(α) α α , TCR의 베타(β) β β , TCR의 감마(γ) γ γ , TCR의 델타(δ) δ δ , 또는 이들의 조합을 포함하는 TCR을 제공한다. TCR이 돌연변이된 RAS에 대하여 항원 특이성을 갖는다면, 본 발명의 TCR의 폴리펩티드는 임의의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, TCR은 비자연 발생된다.

[0037] 본 발명의 한 실시태양에서, TCR은 2개의 폴리펩티드 α 를 포함하고, 이들 각각은 TCR의 상보성 결정 영역(CDR)1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 가변 영역을 포함한다. 본 발명의 한 실시태양에서, TCR은 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(α α α 의 CDR1), 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(α α α 의 CDR2), 및 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(α α α 의 CDR3)을 포함하는 제1 폴리펩티드 α , 및 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(β β β 의 CDR1), 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(β β β 의 CDR2), 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(β β β 의 CDR3)을 포함하는 제2 폴리펩티드 β 를 포함한다.

[0038] 본 발명의 또 다른 실시태양에서, TCR은 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(α α α 의 CDR1), 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(α α α 의 CDR2), 및 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(α α α 의 CDR3)을 포함하는 제1 폴리펩티드 α , 및 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(β β β 의 CDR1), 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(β β β 의 CDR2), 및 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(β β β 의 CDR3)을 포함하는 제2 폴리펩티드 β 를 포함한다.

[0039] 이와 관련하여, 본 발명의 TCR은 서열 번호 1 내지 6 및 31-36으로부터 선택된 아미노산 서열 중 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다. 본 발명의 한 실시태양에서, TCR은 (a) 서열 번호 1 내지 3 모두, (b) 서열 번호 4 내지 6 모두, (c) 서열 번호 31 내지 33 모두, (d) 서열 번호 34 내지 36 모두, (e) 서열 번호 1 내지 6 모두, 또는 (f) 서열 번호 31 내지 36 모두의 아미노산 서열을 포함한다. 특히 바람직한 실시태양에서, TCR은 (i) 서열 번호 1 내지 6 모두, 또는 (ii) 서열 번호 31 내지 36 모두의 아미노산 서열을 포함한다.

[0040] 서열 번호 3, 6, 33, 또는 36 중 임의의 하나 이상의 CDR3, 즉 α α α 또는 β β β 또는 둘 다의 CDR3은 CDR의 첫 번째 아미노산에 바로 N-말단에 시스테인을, 또는 최종 아미노산에 바로 C-말단에 페닐알라닌을 포함하거나, 또는 이들 둘 다를 추가로 포함할 수 있다.

[0041] 본 발명의 실시태양에서, TCR은 상기 제시된 CDR을 포함하는 TCR의 가변 영역의 아미노산 서열을 포함한다. TCR은 인간 가변 영역, 예를 들어 인간 α α α 가변 영역 및 인간 β β β 가변 영역을 포함할 수 있다. 이와 관련하여, TCR은: 서열 번호 7(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α α α 의 가변 영역); 서열 번호 129(교호 WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α α α 의 가변 영역); 서열 번호 8(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 β β β 의 가변 영역); 서열 번호 37(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5 α α α 의 가변 영역); 서열 번호 38(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5 β β β 의 가변 영역); 서열 번호 47(IMGt를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 α α α 의 가변 영역); 서열 번호 48(IMGt를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 β β β 의 가변 영역); 서열 번호 49(IMGt를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 α α α 의 가변 영역); 서열 번호 50(IMGt를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 β β β 의 가변 영역); 서열 번호 63(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α α α 의 가변 영역); 서열 번호 130(교호 변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α α α 의 가변 영역); 서열 번호 64(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 β β β 의 가변 영역); 서열 번호 67(SignalP를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 α α α 의 가변 영역); 서열 번호 68(SignalP를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 β β β 의 가변 영역); 서열 번호 72(SignalP를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 α α α 의 가변 영역); 서열 번호 73(SignalP를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360

TCR5 β 쇄의 가변 영역); 서열 번호 65(교호 변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 β 쇄의 가변 영역); 서열 번호 66(교호 WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 β 쇄의 가변 영역); 서열 번호 69(교호 변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5 β 쇄의 가변 영역); 서열 번호 70(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5 β 쇄의 가변 영역); 서열 번호 71(교호 WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5 β 쇄의 가변 영역); 서열 번호 76(SignalP를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 β 쇄의 교호 가변 영역); 서열 번호 102(SignalP를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 β 쇄의 교호 가변 영역); 서열 번호 7 및 8 둘 다; 서열 번호 129 및 8 둘 다; 서열 번호 63 및 8 둘 다; 서열 번호 130 및 8 둘 다; 서열 번호 7 및 64 둘 다; 서열 번호 129 및 64 둘 다; 서열 번호 63 및 64 둘 다; 서열 번호 130 및 64 둘 다; 서열 번호 7 및 65 둘 다; 서열 번호 129 및 65 둘 다; 서열 번호 63 및 65 둘 다; 서열 번호 130 및 65 둘 다; 서열 번호 7 및 66 둘 다; 서열 번호 129 및 66 둘 다; 서열 번호 63 및 66 둘 다; 서열 번호 130 및 66 둘 다; 서열 번호 37 및 38 둘 다; 서열 번호 37 및 69 둘 다; 서열 번호 37 및 70 둘 다; 서열 번호 37 및 71 둘 다; 서열 번호 47 및 48 둘 다; 서열 번호 67 및 68 둘 다; 서열 번호 67 및 76 둘 다; 서열 번호 49 및 50 둘 다; 서열 번호 72 및 73 둘 다; 또는 서열 번호 72 및 102 둘 다의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 바람직하게는, TCR은 (i) 서열 번호 7 및 8 둘 다; (ii) 서열 번호 63 및 64 둘 다; (iii) 서열 번호 7 및 65 둘 다; (iv) 서열 번호 63 및 66 둘 다; (v) 서열 번호 37 및 38 둘 다; (vi) 서열 번호 37 및 70 둘 다; (vii) 서열 번호 47 및 48 둘 다; (viii) 서열 번호 67 및 68 둘 다; (ix) 서열 번호 67 및 76 둘 다; (x) 서열 번호 49 및 50 둘 다; (xi) 서열 번호 72 및 73 둘 다; 또는 (xii) 서열 번호 72 및 102 둘 다의 아미노산 서열을 포함한다.

[0042] 본 발명의 TCR은 α 쇄 불변 영역 및 β 쇄 불변 영역을 추가로 포함할 수 있다. 불변 영역은 예를 들어 인간 또는 마우스와 같은 임의의 적합한 종으로부터 유래될 수 있다. 본 발명의 실시태양에서, TCR은 뮤린 α 및 β 쇄 불변 영역 또는 인간 α 및 β 쇄 불변 영역을 추가로 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, TCR 또는 본원에 기재된 TCR의 임의의 성분(예를 들어, 상보성 결정 영역(CDR), 가변 영역, 불변 영역, α 쇄 및/또는 β 쇄)을 언급할 때 용어 "뮤린" 또는 "인간"은 각각 마우스 또는 인간으로부터 유래된 TCR(또는 그의 성분), 즉, 각각 마우스 T 세포 또는 인간 T 세포로부터 기원되거나 이에 의해 한 번에 발현되는 TCR(또는 그의 성분)을 의미한다.

[0043] 본 발명의 한 실시태양은 인간 가변 영역 및 뮤린 불변 영역을 포함하는 키메라 TCR을 제공하며, 여기서, TCR은 HLA 클래스 II 분자에 의해 제시되는 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열에 대하여 항원 특이성을 갖는다. 뮤린 불변 영역은 하나 이상의 임의의 이점을 제공할 수 있다. 예를 들어, 뮤린 불변 영역은 본 발명의 TCR이 도입되는 숙주 세포의 내인성 TCR과 본 발명의 TCR의 염기쌍오류를 감소시킬 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 뮤린 불변 영역은 인간 불변 영역을 갖는 동일한 TCR과 비교하여 본 발명의 TCR의 발현을 증가시킬 수 있다. 키메라 TCR은 서열 번호 19의 아미노산 서열(야생형(WT) 뮤린 α 쇄 불변 영역), 서열 번호 20의 아미노산 서열(WT 뮤린 β 쇄 불변 영역), 서열 번호 74의 아미노산 서열(변이체 뮤린 α 쇄 불변 영역), 서열 번호 75의 아미노산 서열(변이체 뮤린 β 쇄 불변 영역), 또는 서열 번호 19 및 20 둘 다 또는 74 및 75 둘 다의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 TCR은 서열 번호 19 및 20 둘 다 또는 74 및 75 둘 다의 아미노산 서열을 포함한다. 키메라 TCR은 본 발명의 다른 양태와 관련하여 본원에 기재된 임의의 CDR 영역과 조합하여 본원에 기재된 임의의 뮤린 불변 영역을 포함할 수 있다. 이와 관련하여, TCR은, 예를 들어, (a) 서열 번호 1 내지 3 및 19 모두; (b) 서열 번호 4 내지 6 및 20 모두; (c) 서열 번호 1 내지 3 및 74 모두; (d) 서열 번호 4 내지 6 및 75 모두; (e) 서열 번호 31 내지 33 및 19 모두; (f) 서열 번호 34 내지 36 및 20 모두; (g) 서열 번호 31 내지 33 및 74 모두; (h) 서열 번호 34 내지 36 및 75 모두; (i) 서열 번호 1 내지 6 및 19-20 모두; (j) 서열 번호 1 내지 6 및 74-75 모두; (k) 서열 번호 31 내지 36 및 19-20 모두; 또는 (l) 서열 번호 31 내지 36 및 74-75 모두의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시태양에서, 키메라 TCR은 본 발명의 다른 양태와 관련하여 본원에 기재된 임의의 가변 영역과 조합하여 본원에 기재된 임의의 뮤린 불변 영역을 포함할 수 있다. 이와 관련하여, TCR은, 예를 들어, (i) 서열 번호 7 및 19 둘 다; (ii) 서열 번호 129 및 19 둘 다; (iii) 서열 번호 8 및 20 둘 다; (iv) 서열 번호 7 및 74 둘 다; (v) 서열 번호 129 및 74 둘 다; (vi) 서열 번호 8 및 75 둘 다; (vii) 서열 번호 37 및 19 둘 다; (viii) 서열 번호 38 및 20 둘 다; (ix) 서열 번호 37 및 74 둘 다; (x) 서열 번호 38 및 75 둘 다; (xi) 서열 번호 7-8 및 19-20 모두; (xii) 서열 번호 129, 8 및 19-20 모두; (xiii) 서열 번호 37-38 및 19-20 모두; (xiv) 서열 번호 7-8 및 74-75 모두; (xv) 서열 번호 129, 8 및 74-75 모두; 또는 (xvi) 서열 번호 37-38 및 74-75 모두의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0044] 본 발명의 또 다른 실시태양에서, TCR은 서열 번호 23(WT 뮤린 불변 영역 및 WT N-말단 신호 펩티드를 갖는

[illegible]

81 및 86 둘 다, 서열 번호 135 및 86 둘 다, 서열 번호 97 및 101 둘 다, 서열 번호 95 및 100 둘 다, 서열 번호 39 및 106 둘 다, 서열 번호 39 및 112 둘 다, 서열 번호 39 및 115 둘 다, 서열 번호 103 및 107 둘 다, 서열 번호 103 및 111 둘 다, 서열 번호 103 및 114 둘 다, 서열 번호 120 및 124 둘 다, 또는 서열 번호 118 및 123 둘 다의 아미노산 서열을 포함한다.

[0045]

본 발명의 실시태양에서, TCR은 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 α 쇄 및 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 β 쇄를 포함한다. 이와 관련하여, TCR은 예를 들어 (a) 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄(야생형 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 α 쇄)[여기서, (i) 서열 번호 21의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 21의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 21의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 21의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (b) 서열 번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄(야생형 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 α 쇄)[여기서, (i) 서열 번호 131의 위치 180에서의 X는 Thr, 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 131의 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 131의 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 131의 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (c) 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 β 쇄)[여기서, 서열 번호 22의 위치 198에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (d) 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5의 α 쇄)[여기서, (i) 서열 번호 41의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 41의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 41의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 41의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (e) 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5의 β 쇄)[여기서, 서열 번호 42의 위치 197에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (f) (a) 및 (c) 둘 다; (g) (b) 및 (c) 둘 다; (h) (d) 및 (e) 둘 다; (i) 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄(IMG로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1의 α 쇄)[여기서, (i) 서열 번호 55의 위치 160에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 55의 위치 224에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 55의 위치 226에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 55의 위치 227에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (j) 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄(IMG로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1의 β 쇄)[여기서, 서열 번호 56의 위치 173에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (k) 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄(IMG로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5의 α 쇄)[여기서, (i) 서열 번호 57의 위치 159에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 57의 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 57의 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 57의 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (l) 서열 번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄(IMG로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5의 β 쇄)[여기서, 서열 번호 58의 위치 172에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (m) (i) 및 (j) 둘 다; (n) (k) 및 (l) 둘 다; (o) 서열 번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 α 쇄)[여기서, (i) 서열 번호 79의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 79의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 79의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 79의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (p) 서열 번호 134의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 α 쇄)[여기서, (i) 서열 번호 134의 위치 180에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 134의 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 134의 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 134의 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (q) 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 β 쇄)[여기서, 서열 번호 80의 위치 198에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (r) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5의 β 쇄)[여기서, 서열 번호 105의 위치 197에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (s) (o) 및 (q) 둘 다; (t) (p) 및 (q) 둘 다; (u) (d) 및 (r) 둘 다; (v) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄(SignalP로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1의 α 쇄)[여기서, (i) 서열 번호 93의 위치 159에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 93의 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 93의 위치 225에서의 X는 Met,

Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 93의 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (w) 서열 번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄(SignalP로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1의 β 쇄)[여기서, 서열 번호 94의 위치 177에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (x) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇄(SignalP로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5의 α 쇄)[여기서, (i) 서열 번호 116의 위치 158에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 116의 위치 222에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 116의 위치 224에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 116의 위치 225에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (y) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄(SignalP로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5의 β 쇄)[여기서, 서열 번호 117의 위치 176에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (z) (v) 및 (w) 둘 다; (aa) (x) 및 (y) 둘 다; (bb) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 교호 β 쇄)[여기서, 서열 번호 85의 위치 187에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (cc) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 교호 β 쇄)[여기서, 서열 번호 88의 위치 187에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (dd) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄(SignalP로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1의 교호 β 쇄)[여기서, 서열 번호 99의 위치 172에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (ee) (a) 및 (bb) 둘 다; (ff) (b) 및 (bb) 둘 다; (gg) (o) 및 (cc) 둘 다; (hh) (p) 및 (cc) 둘 다; (ii) (v) 및 (dd) 둘 다; (jj) 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5의 교호 β 쇄)[여기서, 서열 번호 110의 위치 186에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (kk) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5의 교호 β 쇄)[여기서, 서열 번호 113의 위치 186에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (ll) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇄(SignalP로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5의 교호 β 쇄)[여기서, 서열 번호 122의 위치 171에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (mm) (d) 및 (jj) 둘 다; (nn) (d) 및 (kk) 둘 다; 또는 (oo) (x) 및 (ll) 둘 다를 포함할 수 있다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 21을 포함하는 TCR은 서열 번호 23(비치환된 α 쇄)을 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 131을 포함하는 TCR은 서열 번호 133(비치환된 α 쇄)을 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 22를 포함하는 TCR은 서열 번호 24(비치환된 β 쇄)를 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 41을 포함하는 TCR은 서열 번호 39(비치환된 α 쇄)를 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 42를 포함하는 TCR은 서열 번호 40(치환된 β 쇄)을 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 55를 포함하는 TCR은 서열 번호 51(비치환된 α 쇄)을 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 56을 포함하는 TCR은 서열 번호 52(비치환된 β 쇄)를 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 57을 포함하는 TCR은 서열 번호 53(비치환된 α 쇄)을 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 58을 포함하는 TCR은 서열 번호 54(비치환된 β 쇄)를 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 79를 포함하는 TCR은 서열 번호 83(비치환된 α 쇄)을 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 134를 포함하는 TCR은 서열 번호 136(비치환된 α 쇄)을 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 80을 포함하는 TCR은 서열 번호 84(비치환된 β 쇄)를 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 93을 포함하는 TCR은 서열 번호 97(비치환된 α 쇄)을 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 94를 포함하는 TCR은 서열 번호 98(비치환된 β 쇄)을 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 85를 포함하는 TCR은 서열 번호 87(비치환된 β 쇄)을 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 88을 포함하는 TCR은 서열 번호 90(비치환된 β 쇄)을 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 99를 포함하는 TCR은 서열 번호 101(비치환된 β 쇄)을 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 116을 포함하는 TCR은 서열 번호 120(비치환된 α 쇄)을 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 117을 포함하는 TCR은 서열 번호 121(비치환된 β 쇄)을 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 105를 포함하는 TCR은 서열 번호 107(비치환된 β 쇄)을 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 110을 포함하는 TCR은 서열 번호 112(비치환된 β 쇄)를 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 113을 포함하는 TCR은 서열 번호 115(비치환된 β 쇄)를 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 122를 포함하는 TCR은 서열 번호 124(치환된 β 쇄)를 포함하지 않는다.

[0046] 본원에 기재된 임의의 마우스 알파 불변 영역의 첫 번째 아미노산은 서열 번호 17 및 19에 제공된 바와 같은 N과 상이할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 임의의 TCR 작성물, 폴리펩티드, 단백질 등에서, 이러한 첫 번째 아미노산은 임의의 류린 알파 불변 영역이 해당 위치에서 다른 아미노산을 가질 수 있도록 분할 코돈(가변 영역 및 불변 영역 둘 다로부터의 뉴클레오티드를 가짐)에 의해 인코딩될 수 있다. 유사하게, 본원에 기재된 임의의 마우스 베타 불변 영역의 첫 번째 아미노산은 서열 번호 18 및 20에 제공된 바와 같은 E와 상이

할 수 있으며, 예를 들어, 이러한 첫 번째 아미노산은 분할 코돈에 의해 인코딩될 수 있다.

[0047] 본 발명의 실시태양에서, TCR은 치환된 불변 영역을 포함한다. 이와 관련하여, TCR은 예를 들어 α 및 β 쇠 중 하나 또는 둘 다의 불변 영역에서 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환(들)을 갖는 본원에 기재된 임의의 TCR의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 바람직하게는, TCR은 α 및 β 쇠 중 하나 또는 둘 다의 무린 불변 영역에서 1, 2, 3, 또는 4개의 아미노산 치환(들)을 갖는 무린 불변 영역을 포함한다. 특히 바람직한 실시태양에서, TCR은 α 쇠의 무린 불변 영역에 1, 2, 3, 또는 4개의 아미노산 치환(들)을 갖고 β 쇠의 무린 불변 영역에 1개의 아미노산 치환을 갖는 무린 불변 영역을 포함한다. 일부 실시태양에서, 치환된 불변 영역을 포함하는 TCR은, 비치환된(야생형) 불변 영역을 포함하는 모 TCR과 비교하여, 유리하게는 돌연변이된 RAS⁺ 표적의 증가된 인식, 숙주 세포에 의한 증가된 발현, 내인성 TCR과의 감소된 염기쌍오류, 및 증가된 항종양 활성 중 하나 이상을 제공한다. 일반적으로, TCR α 및 β 쇠의 무린 불변 영역의 치환된 아미노산 서열(각각 서열 번호 17 및 18)은 각각 서열 번호 19 및 20의 아미노산 서열의 비치환된 무린 불변 영역의 전부 또는 일부에 상응하고, 이때 서열 번호 17은 서열 번호 19와 비교할 때 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖고, 서열 번호 18은 서열 번호 20과 비교할 때 하나의 아미노산 치환을 갖는다. 이와 관련하여, 본 발명의 실시태양은 (a) 서열 번호 17(α 쇠의 불변 영역)[여기서, (i) 위치 48에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 위치 112에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 위치 114에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 위치 115에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (b) 서열 번호 18(β 쇠의 불변 영역)[여기서, 위치 57에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; 또는 (c) 서열 번호 17 및 18 둘 다의 아미노산 서열을 포함하는 TCR을 제공한다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 17을 포함하는 TCR은 서열 번호 19(α 쇠의 비치환된 무린 불변 영역)를 포함하지 않는다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 18을 포함하는 TCR은 서열 번호 20(β 쇠의 비치환된 무린 불변 영역)를 포함하지 않는다.

[0048] 본 발명의 실시태양에서, 치환된 불변 영역은 시스테인-치환된 TCR을 제공하기 위해 α 및 β 쇠 중 하나 또는 둘 다의 불변 영역에서 시스테인 치환을 포함한다. α 및 β 쇠에서 맞은편 시스테인은 치환된 TCR의 α 및 β 쇠의 불변 영역을 서로 연결하고 비치환된 무린 불변 영역을 포함하는 TCR에 존재하지 않는 이황화 결합을 제공한다. 이와 관련하여, TCR은 예를 들어 서열 번호 19의 위치 48에 있는 천연 Thr(Thr48) 및 서열 번호 20의 위치 57에 있는 천연 Ser(Ser57) 중 하나 또는 둘 다가 시스테인으로 치환된 시스테인-치환된 TCR일 수 있다. 바람직하게는, 서열 번호 19의 천연 Thr48 및 서열 번호 20의 천연 Ser57 둘 다가 Cys로 치환된다. 시스테인-치환된 TCR 불변 영역 서열의 예는 표 2에 제시되어 있다. 본 발명의 실시태양에서, 시스테인-치환된 TCR은 (i) 서열 번호 17, (ii) 서열 번호 18, 또는 (iii) 서열 번호 17 및 18 둘 다를 포함하고, 여기서, 서열 번호 17 및 18 둘 다는 표 2에 정의된 바와 같다. 본 발명의 시스테인-치환된 TCR은 본원에 기재된 임의의 CDR 또는 가변 영역 이외에 치환된 불변 영역을 포함할 수 있다.

[0049] 본 발명의 실시태양에서, 시스테인-치환된 키메라 TCR은 전장 알파 쇠 및 전장 베타 쇠를 포함한다. 시스테인-치환된 키메라 TCR 알파 쇠 및 베타 쇠 서열의 예는 표 2에 제시되어 있다. 본 발명의 실시태양에서, TCR은 (i) 서열 번호 21, (ii) 서열 번호 131, (iii) 서열 번호 22, (iv) 서열 번호 41, (v) 서열 번호 42, (vi) 서열 번호 21 및 22 둘 다, (vii) 서열 번호 131 및 22 둘 다, (viii) 서열 번호 41 및 42 둘 다, (ix) 서열 번호 55, (x) 서열 번호 56, (xi) 서열 번호 57, (xii) 서열 번호 58, (xiii) 서열 번호 55 및 56 둘 다, 또는 (xiv) 서열 번호 57 및 58 둘 다, (xv) 서열 번호 79, (xvi) 서열 번호 134, (xvii) 서열 번호 80, (xviii) 서열 번호 105, (xix) 서열 번호 79 및 80 둘 다, (xx) 서열 번호 134 및 80 둘 다, (xxi) 서열 번호 41 및 105 둘 다, (xxii) 서열 번호 93, (xxiii) 서열 번호 94, (xxiv) 서열 번호 116, (xxv) 서열 번호 117, (xxvi) 서열 번호 93 및 94 둘 다, (xxvii) 서열 번호 116 및 117 둘 다, (xxviii) 서열 번호 85, (xxix) 서열 번호 88, (xxx) 서열 번호 99, (xxxi) 서열 번호 21 및 85 둘 다, (xxxii) 서열 번호 131 및 85 둘 다, (xxxiii) 서열 번호 79 및 88 둘 다, (xxxiv) 서열 번호 134 및 88 둘 다, (xxxv) 서열 번호 93 및 99 둘 다, (xxxvi) 서열 번호 110, (xxxvii) 서열 번호 113, (xxxviii) 서열 번호 122, (xxxix) 서열 번호 41 및 110 둘 다, (xli) 서열 번호 41 및 113 둘 다, (xlii) 서열 번호 116 및 122 둘 다를 포함하고, 여기서, 모든 서열 번호 17, 18, 21, 22, 41, 42, 55-58, 79, 80, 85, 88, 93, 94, 99, 105, 110, 113, 116, 117, 122, 131 및 134는 표 2에 정의된 바와 같다.

[0050]

[표 2]

서열 번호	일부 실시태양에서의 “X”의 정의
서열 번호 17 (불변 영역 α 체)	위치 48에서의 X는 Cys이고, 위치 112에서의 X는 Ser이고, 위치 114에서의 X는 Met이고, 위치 115에서의 X는 Gly이다.
서열 번호 18 (불변 영역 β 체)	위치 57에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 21 (WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α 체)	위치 179에서의 X는 Cys이고, 위치 243에서의 X는 Ser이고, 위치 245에서의 X는 Met이고, 위치 246에서의 X는 Gly이다.
서열 번호 131 (교호 WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α 체)	위치 180에서의 X는 Cys이고, 위치 244에서의 X는 Ser이고, 위치 246에서의 X는 Met이고, 위치 247에서의 X는 Gly이다.
서열 번호 22 (변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 β 체)	위치 198에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 85 (변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 교호 4360 TCR1 β 체)	위치 187에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 79 (변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α 체)	위치 179에서의 X는 Cys이고, 위치 243에서의 X는 Ser이고, 위치 245에서의 X는 Met이고, 위치 246에서의 X는 Gly이다.
서열 번호 134 (교호 변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α 체)	위치 180에서의 X는 Cys이고, 위치 244에서의 X는 Ser이고, 위치 246에서의 X는 Met이고, 위치 247에서의 X는 Gly이다.
서열 번호 80 (WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 β 체)	위치 198에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 88 (WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 교호 4360 TCR1 β 체)	위치 187에서의 X는 Cys이다.

[0051]

서열 번호	일부 실시태양에서의 "X"의 정의
서열 번호 41 (WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5 α 체)	위치 179에서의 X는 Cys이고, 위치 243에서의 X는 Ser이고, 위치 245에서의 X는 Met이고, 위치 246에서의 X는 Gly이다.
서열 번호 42 (변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5 β 체)	위치 197에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 110 (변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 교호 4360 TCR5 β 체)	위치 186에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 105 (WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5 β 체)	위치 197에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 113 (WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 교호 4360 TCR5 β 체)	위치 186에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 55 (IMGT에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 α 체)	위치 160에서의 X는 Cys이고, 위치 224에서의 X는 Ser이고, 위치 226에서의 X는 Met이고, 위치 227에서의 X는 Gly이다.
서열 번호 56 (IMGT에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 β 체)	위치 173에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 57 (IMGT에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 α 체)	위치 159에서의 X는 Cys이고, 위치 223에서의 X는 Ser이고, 위치 225에서의 X는 Met이고, 위치 226에서의 X는 Gly이다.

[0052]

서열 번호	일부 실시태양에서의 “X”의 정의
서열 번호 58 (IMGT에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 β쇄)	위치 172에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 93 (SignalP에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 α쇄)	위치 159에서의 X는 Cys이고, 위치 223에서의 X는 Ser이고, 위치 225에서의 X는 Met이고, 위치 226에서의 X는 Gly이다.
서열 번호 94 (SignalP에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 β쇄)	위치 177에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 99 (SignalP에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 교호 4360 TCR1 β쇄)	위치 172에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 116 (SignalP에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 α쇄)	위치 158에서의 X는 Cys이고, 위치 222에서의 X는 Ser이고, 위치 224에서의 X는 Met이고, 위치 225에서의 X는 Gly이다.
서열 번호 117 (SignalP에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 β쇄)	위치 176에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 122 (SignalP에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 교호 4360 TCR5 β쇄)	위치 171에서의 X는 Cys이다.

[0053]

[0054]

본 발명의 실시태양에서, 치환된 아미노산 서열은 α쇄의 불변 영역의 막횡단(TM: transmembrane) 도메인에서 1, 2 또는 3개의 아미노산을 소수성 아미노산으로 치환하여 소수성 아미노산-치환된 TCR(본원에서 "LVL-변형된 TCR"로도 지칭됨)을 제공함을 포함한다. TCR의 TM 도메인에서 소수성 아미노산 치환(들)은 TM 도메인에서 소수성 아미노산 치환(들)이 결합된 TCR과 비교하여 TCR의 TM 도메인의 소수성을 증가시킬 수 있다. 이와 관련하여, 상기 TCR은 서열 번호 19의 천연 Ser112, Met114 및 Gly115 중 1개, 2개 또는 3개가 독립적으로 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp; 바람직하게는 Leu, Ile 또는 Val로 치환될 수 있는 LVL-변형된 TCR이고; 서열 번호 20의 천연 Ser57은 Cys로 치환될 수 있다. 바람직하게는, 서열 번호 19의 천연 Ser112, Met114, 및 Gly115의 3개 모두는 독립적으로 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp로; 바람직하게는 Leu, Ile 또는 Val로 치환될 수 있다. 본 발명의 실시태양에서, LVL-변형된 TCR은 (i) 서열 번호 17, (ii) 서열 번호 18, 또는 (iii) 서열 번호 17 및 18 둘 다를 포함하며, 여기서, 서열 번호 17 및 18 둘 다는 표 3에 정의된 바와 같다. 본 발명의 LVL-변형된 TCR은 본원에 기재된 임의의 CDR 또는 가변 영역 이외에 치환된 불변 영역을 포함할 수 있다.

[0055]

본 발명의 실시태양에서, LVL-변형된 TCR은 전장 알파쇄 및 전장 베타쇄를 포함한다. LVL-변형된 TCR 알파쇄 및 베타쇄 서열의 예는 표 3에 제시되어 있다. 본 발명의 실시태양에서, LVL-변형된 TCR은 (i) 서열 번호 21, (ii) 서열 번호 131, (iii) 서열 번호 22, (iv) 서열 번호 41, (v) 서열 번호 42, (vi) 서열 번호 21 및 22 둘 다, (vii) 서열 번호 131 및 22 둘 다, (viii) 서열 번호 41 및 42 둘 다, (ix) 서열 번호 55, (x) 서열 번호 56, (xi) 서열 번호 57, (xii) 서열 번호 58, (xiii) 서열 번호 55 및 56 둘 다, 또는 (xiv) 서열 번호 57 및 58 둘 다, (xv) 서열 번호 79, (xvi) 서열 번호 134, (xvii) 서열 번호 80, (xviii) 서열 번호 105,

(xix) 서열 번호 79 및 80 둘 다, (xx) 서열 번호 134 및 80 둘 다, (xxi) 서열 번호 41 및 105 둘 다, (xxii) 서열 번호 93, (xxiii) 서열 번호 94, (xxiv) 서열 번호 116, (xxv) 서열 번호 117, (xxvi) 서열 번호 93 및 94 둘 다, (xxvii) 서열 번호 116 및 117 둘 다, (xxviii) 서열 번호 85, (xxix) 서열 번호 88, (xxx) 서열 번호 99, (xxxi) 서열 번호 21 및 85 둘 다, (xxxii) 서열 번호 131 및 85 둘 다, (xxxiii) 서열 번호 79 및 88 둘 다, (xxxiv) 서열 번호 134 및 88 둘 다, (xxxv) 서열 번호 93 및 99 둘 다, (xxxvi) 서열 번호 110, (xxxvii) 서열 번호 113, (xxxviii) 서열 번호 122, (xxxix) 서열 번호 41 및 110 둘 다, (xl) 서열 번호 41 및 113 둘 다, (xli) 서열 번호 116 및 122 둘 다를 포함하고, 여기서, 서열 번호 17, 18, 21, 22, 41, 42, 55-58, 79, 80, 85, 88, 93, 94, 99, 105, 110, 113, 116, 117, 122, 131 및 134 모두는 표 3에 정의된 바와 같다.

[0056] [표 3]

서열 번호	일부 실시태양에서의 “X”의 정의
서열 번호 17 (불변 영역 α 체)	위치 48에서의 X는 Thr이고; 위치 112에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 112에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 112에서의 X는 Leu이고; 위치 114에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 114에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 114에서의 X는 Ile이고; 위치 115에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 115에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 115에서의 X는 Val이고; 여기서 서열 번호 17은 서열 번호 19(알파 체의 비치환된 불변 영역)를 포함하지 않는다.
서열 번호 18 (불변 영역 β 체)	위치 57에서의 X는 Ser이다.
서열 번호 21 (WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α 체)	위치 179에서의 X는 Thr이고; 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu이고; 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Ile이고; 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Val이고, 여기서 서열 번호 21은 서열 번호 23(비치환된 알파 체)을 포함하지 않는다.

[0057]

서열 번호	일부 실시태양에서의 “X”의 정의
서열 번호 131 (교호 WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α쇄)	위치 180에서의 X는 Thr이고; 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu이고; 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Ile이고; 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Val이고, 여기서 서열 번호 131은 서열 번호 133(비치환된 알파쇄)을 포함하지 않는다.
서열 번호 22 (변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 β쇄)	위치 198에서의 X는 Ser이다.
서열 번호 85 (변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 교호 4360 TCR1 β쇄)	위치 187에서의 X는 Ser이다.
서열 번호 79 (변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α쇄)	위치 179에서의 X는 Thr이고; 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu이고; 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Ile이고; 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Val이고, 여기서 서열 번호 79는 서열 번호 83(비치환된 알파쇄)을 포함하지 않는다.

[0058]

서열 번호	일부 실시태양에서의 “X”의 정의
서열 번호 134 (교호 변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α 체)	위치 180에서의 X는 Thr이고; 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu이고; 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Ile이고; 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Val이고, 여기서 서열 번호 134는 서열 번호 136(비치환된 알파 체)을 포함하지 않는다.
서열 번호 80 (WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 β 체)	위치 198에서의 X는 Ser이다.
서열 번호 88 (WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 교호 4360 TCR1 β 체)	위치 187에서의 X는 Ser이다.
서열 번호 41 (WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5 α 체)	위치 179에서의 X는 Thr이고; 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu이고; 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Ile이고; 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Val이고, 여기서 서열 번호 41은 서열 번호 39(비치환된 알파 체)를 포함하지 않는다.

[0059]

서열 번호	일부 실시태양에서의 “X”의 정의
서열 번호 42 (변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5 β 체)	위치 197에서의 X는 Ser이다.
서열 번호 110 (변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 교호 4360 TCR5 β 체)	위치 186에서의 X는 Ser이다.
서열 번호 105 (WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5 β 체)	위치 197에서의 X는 Ser이다.
서열 번호 113 (WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 교호 4360 TCR5 β 체)	위치 186에서의 X는 Ser이다.
서열 번호 55 (IMGT에 의해 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 α 체)	위치 160에서의 X는 Thr이고; 위치 224에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 224에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 224에서의 X는 Leu이고; 위치 226에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 226에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 226에서의 X는 Ile이고; 위치 227에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 227에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 227에서의 X는 Val이고, 여기서 서열 번호 55는 서열 번호 51(비치환된 알파 체)을 포함하지 않는다.
서열 번호 56 (IMGT에 의해 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 β 체)	위치 173에서의 X는 Ser이다.

[0060]

서열 번호	일부 실시태양에서의 “X”의 정의
서열 번호 57 (IMGT에 의해 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 α 채)	위치 159에서의 X는 Thr이고; 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 223에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 223에서의 X는 Leu이고; 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 225에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 225에서의 X는 Ile이고; 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 226에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 226에서의 X는 Val이고, 여기서 서열 번호 57은 서열 번호 53(비치환된 알파 채)을 포함하지 않는다.
서열 번호 58 (IMGT에 의해 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 β 채)	위치 172에서의 X는 Ser이다.
서열 번호 93 (SignalP에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 α 채)	위치 159에서의 X는 Thr이고; 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 223에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 223에서의 X는 Leu이고; 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 225에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 225에서의 X는 Ile이고; 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 226에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 226에서의 X는 Val이고, 여기서 서열 번호 93은 서열 번호 95(비치환된 알파 채)를 포함하지 않는다.

[0061]

서열 번호	일부 실시태양에서의 "X"의 정의
서열 번호 94 (SignalP에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 β 쇄)	위치 177에서의 X는 Ser이다.
서열 번호 99 (SignalP에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 교호 4360 TCR1 β 쇄)	위치 172에서의 X는 Ser이다.
서열 번호 116 (SignalP에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 α 쇄)	위치 158에서의 X는 Thr이고; 위치 222에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 223에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 223에서의 X는 Leu이고; 위치 224에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 225에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 225에서의 X는 Ile이고; 위치 225에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 226에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 226에서의 X는 Val이고, 여기서 서열 번호 116은 서열 번호 120(비치환된 알파쇄)을 포함하지 않는다.
서열 번호 117 (SignalP에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 β 쇄)	위치 176에서의 X는 Ser이다.
서열 번호 122 (SignalP에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 교호 4360 TCR5 β 쇄)	위치 171에서의 X는 Ser이다.

[0062]

[0063]

본 발명의 실시태양에서, 치환된 아미노산 서열은 소수성 아미노산에 의한 α 쇄의 불변 영역의 막횡단(TM) 도메인에서의 1, 2 또는 3개의 아미노산 치환과 조합하여 α 및 β 쇄 중 하나 또는 둘 다의 불변 영역에서 시스테인 치환을 포함한다(또한 본원에서 "시스테인-치환된, LVL-변형된 TCR"로 지칭됨). 이와 관련하여, TCR은 서열 번호 19의 천연 Thr48이 Cys로 치환된 시스테인-치환된, LVL-변형된 키메라 TCR이고; 서열 번호 19의 천연 Ser112, Met114 및 Gly115 중 1, 2 또는 3개는 독립적으로 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp로; 바람직하게는 Leu, Ile 또는 Val로 치환되고; 서열 번호 20의 천연 Ser57은 Cys로 치환된다. 바람직하게는, 서열 번호 19의 천연 Ser112, Met114 및 Gly115의 3개 모두는 독립적으로 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp로; 바람직하게는 Leu, Ile 또는 Val로 치환될 수 있다. 본 발명의 실시태양에서, 시스테인-치환된, LVL-변형된 TCR은 (i) 서열 번호 17, (ii) 서열 번호 18, 또는 (iii) 서열 번호 17 및 18 둘 다를 포함하며, 여기서, 서열 번호 17 및 18 둘 다는 표 4에 정의된 바와 같다. 본 발명의 시스테인-치환된, LVL-변형된 TCR은 본원에 기재된 임의의 CDR 또는 가변 영역에 더하여 치환된 불변 영역을 포함할 수 있다.

[0064]

실시태양에서, 시스테인-치환된, LVL-변형된 TCR은 전장 알파쇄 및 전장 베타쇄를 포함한다. 본 발명의 실시태양에서, 시스테인-치환된, LVL-변형된 TCR은 (i) 서열 번호 21, (ii) 서열 번호 131, (iii) 서열 번호 22, (iv) 서열 번호 41, (v) 서열 번호 42, (vi) 서열 번호 21 및 22 둘 다, (vii) 서열 번호 131 및 22 둘 다, (viii) 서열 번호 41 및 42 둘 다, (ix) 서열 번호 55, (x) 서열 번호 56, (xi) 서열 번호 57, (xii) 서열 번호

호 58, (xiii) 서열 번호 55 및 56 둘 다, 또는 (xiv) 서열 번호 57 및 58 둘 다, (xv) 서열 번호 79, (xvi) 서열 번호 134, (xvii) 서열 번호 80, (xviii) 서열 번호 105, (xix) 서열 번호 79 및 80 둘 다, (xx) 서열 번호 134 및 80 둘 다, (xxi) 서열 번호 41 및 105 둘 다, (xxii) 서열 번호 93, (xxiii) 서열 번호 94, (xxiv) 서열 번호 116, (xxv) 서열 번호 117, (xxvi) 서열 번호 93 및 94 둘 다, (xxvii) 서열 번호 134 및 117 둘 다, (xxviii) 서열 번호 85, (xxix) 서열 번호 88, (xxx) 서열 번호 99, (xxxi) 서열 번호 21 및 85 둘 다, (xxxii) 서열 번호 131 및 85 둘 다, (xxxiii) 서열 번호 79 및 88 둘 다, (xxxiv) 서열 번호 134 및 88 둘 다, (xxxv) 서열 번호 93 및 99 둘 다, (xxxvi) 서열 번호 110, (xxxvii) 서열 번호 113, (xxxviii) 서열 번호 122, (xxxix) 서열 번호 41 및 110 둘 다, (xl) 서열 번호 41 및 113 둘 다, (xli) 서열 번호 116 및 122 둘 다를 포함하고, 여기서, 서열 번호 17, 18, 21, 22, 41, 42, 55-58, 79, 80, 85, 88, 93, 94, 99, 105, 110, 113, 116, 117, 122, 131 및 134 모두는 표 4에 정의된 바와 같다.

[표 4]

서열 번호	일부 실시태양에서의 “X”의 정의
서열 번호 17 (불변 영역 α 채)	위치 48에서의 X는 Cys이고; 위치 112에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 112에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 112에서의 X는 Leu이고; 위치 114에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 114에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 114에서의 X는 Ile이고; 위치 115에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 115에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 115에서의 X는 Val이고, 여기서 서열 번호 17은 위치 112에서의 Ser, 위치 114에서의 Met, 및 위치 115에서의 Gly 모두를 동시에 포함하지 않는다.
서열 번호 18 (불변 영역 β 채)	위치 57에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 21 (WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α 채)	위치 179에서의 X는 Cys이고; 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu이고; 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Ile이고; 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Val이고, 여기서 서열 번호 21은 위치 243에서의 Ser, 위치 245에서의 Met, 및 위치 246에서의 Gly 모두를 동시에 포함하지 않는다.

서열 번호	일부 실시태양에서의 “X”의 정의
서열 번호 131 (교호 WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α쇄)	위치 180에서의 X는 Cys이고; 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu이고; 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Ile이고; 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Val이고, 여기서 서열 번호 131은 위치 244에서의 Ser, 위치 246에서의 Met, 및 위치 247에서의 Gly 모두를 동시에 포함하지 않는다.
서열 번호 22 (변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 β쇄)	위치 198에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 85 (변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 교호 4360 TCR1 β쇄)	위치 187에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 79 (변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α쇄)	위치 179에서의 X는 Cys이고; 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu이고; 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Ile이고; 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Val이고, 여기서 서열 번호 79는 위치 243에서의 Ser, 위치 245에서의 Met, 및 위치 246에서의 Gly 모두를 동시에 포함하지 않는다.

[0067]

서열 번호	일부 실시태양에서의 “X”의 정의
서열 번호 134 (교호 변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α 체)	위치 180에서의 X는 Cys이고; 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu이고; 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Ile이고; 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Val이고, 여기서 서열 번호 134는 위치 244에서의 Ser, 위치 246에서의 Met, 및 위치 247에서의 Gly 모두를 동시에 포함하지 않는다.
서열 번호 80 (WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 β 체)	위치 198에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 88 (WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 교호 4360 TCR1 β 체)	위치 187에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 41 (WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5 α 체)	위치 179에서의 X는 Cys이고; 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 243에서의 X는 Leu이고; 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 245에서의 X는 Ile이고; 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 246에서의 X는 Val이고, 여기서 서열 번호 41은 위치 243에서의 Ser, 위치 245에서의 Met, 및 위치 246에서의 Gly 모두를 동시에 포함하지 않는다.

[0068]

서열 번호	일부 실시태양에서의 “X”의 정의
서열 번호 42 (변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5 β쇄)	위치 197에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 110 (변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 교호 4360 TCR5 β쇄)	위치 186에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 105 (WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5 β쇄)	위치 197에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 113 (WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 교호 4360 TCR5 β쇄)	위치 186에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 55 (IMGT에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 α쇄)	위치 160에서의 X는 Cys이고; 위치 224에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 224에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 224에서의 X는 Leu이고; 위치 226에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 226에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 226에서의 X는 Ile이고; 위치 227에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 227에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 227에서의 X는 Val이고, 여기서 서열 번호 55는 위치 224에서의 Ser, 위치 226에서의 Met, 및 위치 227에서의 Gly 모두를 동시에 포함하지 않는다.
서열 번호 56 (IMGT에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 β쇄)	위치 173에서의 X는 Cys이다.

[0069]

서열 번호	일부 실시태양에서의 “X”의 정의
서열 번호 57 (IMGT에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 α 체)	위치 159에서의 X는 Cys이고; 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 223에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 223에서의 X는 Leu이고; 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 225에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 225에서의 X는 Ile이고; 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 226에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 226에서의 X는 Val이고, 여기서 서열 번호 57은 위치 223에서의 Ser, 위치 225에서의 Met, 및 위치 226에서의 Gly 모두를 동시에 포함하지 않는다.
서열 번호 58 (IMGT에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 β 체)	위치 172에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 93 (SignalP에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 α 체)	위치 159에서의 X는 Cys이고; 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 223에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 223에서의 X는 Leu이고; 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 225에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 225에서의 X는 Ile이고; 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 226에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 226에서의 X는 Val이고, 여기서 서열 번호 93은 위치 223에서의 Ser, 위치 225에서의 Met, 및 위치 226에서의 Gly 모두를 동시에 포함하지 않는다.

[0070]

서열 번호	일부 실시태양에서의 “X”의 정의
서열 번호 94 (SignalP에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 β쇄)	위치 177에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 99 (SignalP에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 교호 4360 TCR1 β쇄)	위치 172에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 116 (SignalP에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 α쇄)	위치 158에서의 X는 Cys이고; 위치 222에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 223에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 223에서의 X는 Leu이고; 위치 224에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 225에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 225에서의 X는 Ile이고; 위치 225에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 여기서 위치 226에서의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 여기서 위치 226에서의 X는 Val이고, 여기서 서열 번호 116은 위치 223에서의 Ser, 위치 225에서의 Met, 및 위치 226에서의 Gly 모두를 동시에 포함하지 않는다.
서열 번호 117 (SignalP에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 β쇄)	위치 176에서의 X는 Cys이다.
서열 번호 122 (SignalP에 의해 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 교호 4360 TCR5 β쇄)	위치 171에서의 X는 Cys이다.

[0071]

[0072]

본 발명의 한 실시태양에서, 시스테인-치환된, LVL-변형된 TCR은 (a) 서열 번호 74(시스테인-치환된, LVL-변형된 TCR의 α쇄 불변 영역); (b) 서열 번호 75(시스테인-치환된, LVL-변형된 TCR의 β쇄 불변 영역); (c) 서열 번호 77(WT N-말단 신호 서열을 갖는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR1의 α쇄); (d) 서열 번호 78(변이체 N-말단 신호 서열을 갖는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR1의 β쇄); (e) 서열 번호 91(IMGTo 의해 예측된 N-말단 신호 서열이 없는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR1의 α쇄); (f) 서열 번호 92(IMGTo 의해 예측된 N-말단 신호 서열이 없는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR1의 β쇄); (g) 서열 번호 95(SignalP에 의해 예측된 N-말단 신호 서열이 없는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR1의 α쇄); (h) 서열 번호 96(SignalP에 의해 예측된 N-말단 신호 서열이 없는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR1의 β쇄); (i) 서열 번호 81(변이체 N-말단 신호 서열을 갖는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR1의 α쇄); (j) 서열 번호 82(WT N-말단 신호 서열을 갖는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR1의 β쇄); (k) 서열 번호 89(WT N-말단 신호 서열을 갖는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR1의 교호 β쇄); (l) 서열 번호 86(변이체 N-말단 신호 서열을 갖는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR1의 β쇄); (m) 서열 번호 100(SignalP에 의해 예측된 N-말단 신호 서열이 없는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR1의 β쇄); (n) 서열 번호 132(교호 WT N-말단 신호 서열을 갖는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR1의 α쇄); (o) 서열 번호 135(교호 변이체 N-말단 신호 서열을 갖는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR1의 α쇄); (p) (a) 및 (b) 둘 다; (q) (c) 및 (d) 둘 다; (r) (e) 및 (f) 둘 다; (s) (g) 및 (h) 둘 다; (t) (i) 및 (j) 둘 다; (u) (i) 및 (k) 둘 다; (v)

(c) 및 (l) 둘 다; (w) (g) 및 (m) 둘 다; (x) (n) 및 (d) 둘 다; 또는 (o) 및 (j) 둘 다를 포함한다.

[0073] 본 발명의 한 실시태양에서, 시스테인-치환된, LVL-변형된 TCR은 (a) 서열 번호 74(시스테인-치환된, LVL-변형된 TCR의 α 채 불변 영역); (b) 서열 번호 75(시스테인-치환된, LVL-변형된 TCR의 β 채 불변 영역); (c) 서열 번호 103(WT N-말단 신호 서열을 갖는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR5의 α 채); (d) 서열 번호 104(변이체 N-말단 신호 서열을 갖는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR5의 β 채); (e) 서열 번호 108(IMGTo 의해 예측된 N-말단 신호 서열이 없는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR5의 α 채); (f) 서열 번호 109(IMGTo 의해 예측된 N-말단 신호 서열이 없는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR5의 β 채); (g) 서열 번호 118(SignalP에 의해 예측된 N-말단 신호 서열이 없는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR5의 α 채); (h) 서열 번호 119(SignalP에 의해 예측된 N-말단 신호 서열이 없는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR5의 β 채); (j) 서열 번호 106(WT N-말단 신호 서열을 갖는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR5의 β 채); (k) 서열 번호 114(WT N-말단 신호 서열을 갖는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR5의 교호 β 채); (l) 서열 번호 111(변이체 N-말단 신호 서열을 갖는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR5의 교호 β 채); (m) 서열 번호 123(SignalP에 의해 예측된 N-말단 신호 서열이 없는 시스테인-치환된, LVL-변형된 4360 TCR5의 교호 β 채); (n) (a) 및 (b) 둘 다; (o) (c) 및 (d) 둘 다; (p) (e) 및 (f) 둘 다; (q) (g) 및 (h) 둘 다; (r) (c) 및 (j) 둘 다; (s) (c) 및 (k) 둘 다; (t) (c) 및 (l) 둘 다; 또는 (u) (g) 및 (m) 둘 다를 포함한다.

[0074] 또한, 본 발명의 한 실시태양은 본원에 기재된 임의의 TCR의 기능적 부분을 포함하는 폴리펩티드를 제공한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "폴리펩티드"는 올리고펩티드를 포함하고, 하나 이상의 펩티드 결합에 의해 연결된 아미노산의 단일 채를 지칭한다.

[0075] 본 발명의 폴리펩티드와 관련하여, 기능적 부분이 돌연변이된 RAS에 특이적으로 결합하는 한, 기능적 부분은 그의 모체인 TCR의 연속 아미노산을 포함하는 임의의 부분일 수 있다. TCR과 관련하여 사용될 때 용어 "기능적 부분"은 본 발명의 TCR의 임의의 부분 또는 단편을 지칭하며, 이 부분 또는 단편은 그의 모체인 TCR(또는 TCR)의 생물학적 활성을 보유한다. 기능적 부분은 예를 들어 모 TCR과 비슷한 정도로, 같은 정도로 또는 더 높은 정도로 돌연변이된 RAS에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하거나(예를 들어, HLA-DPB1*03:01 분자와 관련하여), 암을 검출, 치료 또는 예방하는 능력을 보유하는 TCR의 부분을 포함한다. 모 TCR과 관련하여, 기능적 부분은 예를 들어, 모 TCR의 약 10%, 약 25%, 약 30%, 약 50%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 또는 그 이상을 포함할 수 있다.

[0076] 기능적 부분은 그 부분의 아미노 또는 카르복시 말단, 또는 양쪽 말단에 추가 아미노산을 포함할 수 있으며, 이러한 추가의 아미노산은 모 TCR의 아미노산 서열에서 발견되지 않는다. 바람직하게는, 추가의 아미노산은 기능적 부분의 생물학적 기능, 예를 들어 돌연변이된 RAS에 특이적으로 결합하고/하거나; 암을 검출하는 능력, 암을 치료 또는 예방하는 능력 등을 방해하지 않는다. 보다 바람직하게는, 추가의 아미노산은 모 TCR의 생물학적 활성과 비교하여 생물학적 활성을 향상시킨다.

[0077] 폴리펩티드는 본 발명의 TCR의 α 및 β 채 중 하나 또는 둘 다의 기능적 부분, 예컨대 본 발명의 TCR의 α 채 및/또는 β 채의 가변 영역(들)의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중 하나 이상을 포함하는 기능적 부분을 포함할 수 있다. 본 발명의 실시태양에서, 폴리펩티드는 서열 번호 1(α 채의 CDR1), 서열 번호 2(α 채의 CDR2), 서열 번호 3(α 채의 CDR3), 서열 번호 4(β 채의 CDR1), 서열 번호 5(β 채의 CDR2), 서열 번호 6(β 채의 CDR3), 또는 이들의 조합의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시태양에서, 폴리펩티드는 서열 번호 31(α 채의 CDR1), 서열 번호 32(α 채의 CDR2), 서열 번호 33(α 채의 CDR3), 서열 번호 34(β 채의 CDR1), 서열 번호 35(β 채의 CDR2), 서열 번호 36(β 채의 CDR3), 또는 이들의 조합의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0078] 이와 관련하여, 본 발명의 폴리펩티드는 서열 번호 1 내지 6 및 31-36으로부터 선택된 아미노산 서열 중 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다. 본 발명의 한 실시태양에서, TCR은 (a) 서열 번호 1 내지 3 모두, (b) 서열 번호 4 내지 6 모두, (c) 서열 번호 31 내지 33 모두, (d) 서열 번호 34 내지 36 모두, (e) 서열 번호 1 내지 6 모두, 또는 (f) 서열 번호 31 내지 36 모두의 아미노산 서열을 포함한다. 특히 바람직한 실시태양에서, 폴리펩티드는 (i) 서열 번호 1 내지 6 모두, 또는 (ii) 서열 번호 31 내지 36 모두의 아미노산 서열을 포함한다. 서열 번호 3, 6, 33, 또는 36 중 임의의 하나 이상의 CDR3, 즉, α 채 또는 β 채 또는 둘 다의 CDR3은 CDR의 첫 번째 아미노산에 바로 N-말단에 시스테인을, 또는 최종 아미노산에 바로 C-말단에 페닐알라닌을, 또는 둘 다를 추가로 포함할 수 있다.

[0079] 본 발명의 한 실시태양에서, 본 발명의 폴리펩티드는 예를 들어 상기 제시된 CDR 영역의 조합을 포함하는 본 발

명의 TCR의 가변 영역을 포함할 수 있다. 이와 관련하여, TCR은: 서열 번호 7(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α 쇄의 가변 영역); 서열 번호 129(교호 WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α 쇄의 가변 영역); 서열 번호 8(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 β 쇄의 가변 영역); 서열 번호 37(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5 α 쇄의 가변 영역); 서열 번호 38(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5 β 쇄의 가변 영역); 서열 번호 47(IMGt를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 α 쇄의 가변 영역); 서열 번호 48(IMGt를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 β 쇄의 가변 영역); 서열 번호 49(IMGt를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 α 쇄의 가변 영역); 서열 번호 50(IMGt를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 β 쇄의 가변 영역); 서열 번호 63(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α 쇄의 가변 영역); 서열 번호 130(교호 변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 α 쇄의 가변 영역); 서열 번호 64(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 β 쇄의 가변 영역); 서열 번호 67(SignalP를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 α 쇄의 가변 영역); 서열 번호 68(SignalP를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 β 쇄의 가변 영역); 서열 번호 72(SignalP를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 α 쇄의 가변 영역); 서열 번호 73(SignalP를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 β 쇄의 가변 영역); 서열 번호 65(교호 변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 β 쇄의 가변 영역); 서열 번호 66(교호 WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1 β 쇄의 가변 영역); 서열 번호 69(교호 변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5 β 쇄의 가변 영역); 서열 번호 70(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5 β 쇄의 가변 영역); 서열 번호 71(교호 WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5 β 쇄의 가변 영역); 서열 번호 76(SignalP를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1 β 쇄의 교호 가변 영역); 서열 번호 102(SignalP를 사용하여 예측된 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5 β 쇄의 교호 가변 영역); 서열 번호 7 및 8 둘 다; 서열 번호 129 및 8 둘 다; 서열 번호 63 및 8 둘 다; 서열 번호 130 및 8 둘 다; 서열 번호 7 및 64 둘 다; 서열 번호 129 및 64 둘 다; 서열 번호 63 및 64 둘 다; 서열 번호 130 및 64 둘 다; 서열 번호 7 및 65 둘 다; 서열 번호 129 및 65 둘 다; 서열 번호 63 및 65 둘 다; 서열 번호 130 및 65 둘 다; 서열 번호 7 및 66 둘 다; 서열 번호 129 및 66 둘 다; 서열 번호 63 및 66 둘 다; 서열 번호 130 및 66 둘 다; 서열 번호 37 및 38 둘 다; 서열 번호 37 및 69 둘 다; 서열 번호 37 및 70 둘 다; 서열 번호 37 및 71 둘 다; 서열 번호 47 및 48 둘 다; 서열 번호 67 및 68 둘 다; 서열 번호 67 및 76 둘 다; 서열 번호 49 및 50 둘 다; 서열 번호 72 및 73 둘 다; 또는 서열 번호 72 및 102 둘 다의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 바람직하게는, TCR은 (i) 서열 번호 7 및 8 둘 다; (ii) 서열 번호 63 및 64 둘 다; (iii) 서열 번호 7 및 65 둘 다; (iv) 서열 번호 63 및 66 둘 다; (v) 서열 번호 37 및 38 둘 다; (vi) 서열 번호 37 및 70 둘 다; (vii) 서열 번호 47 및 48 둘 다; (viii) 서열 번호 67 및 68 둘 다; (ix) 서열 번호 67 및 76 둘 다; (x) 서열 번호 49 및 50 둘 다; (xi) 서열 번호 72 및 73 둘 다; 또는 (xii) 서열 번호 72 및 102 둘 다의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0080] 본 발명의 실시태양에서, 본 발명의 폴리펩티드는 상기 기재된 본 발명의 TCR의 불변 영역을 추가로 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 폴리펩티드는 서열 번호 19(α 쇄의 WT 무린 불변 영역), 서열 번호 20(β 쇄의 WT 무린 불변 영역), 서열 번호 17(α 쇄의 치환된 무린 불변 영역), 서열 번호 18(β 쇄의 치환된 무린 불변 영역), 서열 번호 74의 아미노산 서열(변이체 무린 α 쇄 불변 영역), 서열 번호 75(변이체 무린 β 쇄 불변 영역), 서열 번호 19 및 20 둘 다, 서열 번호 17 및 18 둘 다, 또는 서열 번호 74 및 75 둘 다의 아미노산 서열을 추가로 포함할 수 있다. 바람직하게는, 폴리펩티드는 본 발명의 다른 양태와 관련하여 본원에 기재된 임의의 CDR 영역 또는 가변 영역과 조합하여 서열 번호 19 및 20 둘 다, 서열 번호 17 및 18 둘 다, 또는 서열 번호 74 및 75 둘 다의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0081] 본 발명의 실시태양에서, 폴리펩티드는 (a) 서열 번호 17의 아미노산 서열[여기서, (i) 서열 번호 17의 위치 48에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 17의 위치 112에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 17의 위치 114에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 17의 위치 115에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (b) 서열 번호 18의 아미노산 서열[여기서, 서열 번호 18의 위치 57에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; 또는 (c) (a) 및 (b) 둘 다를 포함한다. 본 발명의 실시태양에서, 폴리펩티드의 서열 번호 17 및 18 중 하나 또는 둘 다는 표 2 내지 4 중 어느 하나에 정의된 바와 같다. 본원에 제공된 α 쇄 불변 영역은 N-말단 아스파라긴과 함께 제시된다. 일부 실시태양에서, 본원에 기재된 α 쇄 불변 영역의 N-말단 아미노산은 아스파르트산이다.

[0082] 본 발명의 실시태양에서, 본 발명의 폴리펩티드는 본원에 기재된 TCR의 α 또는 β 쇄의 전체 길이를 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 폴리펩티드는 서열 번호 21, 서열 번호 22, 서열 번호 23, 서열 번호 24, 서열 번호 77, 서열 번호 78, 서열 번호 79, 서열 번호 80, 서열 번호 81, 서열 번호 82, 서열 번호 83, 서열 번

호 84, 서열 번호 85, 서열 번호 86, 서열 번호 87, 서열 번호 88, 서열 번호 89, 서열 번호 90, 서열 번호 131; 서열 번호 132; 서열 번호 133; 서열 번호 134; 서열 번호 135; 서열 번호 136; 서열 번호 21 및 22 둘 다, 서열 번호 131 및 22 둘 다, 서열 번호 23 및 24 둘 다, 서열 번호 133 및 24 둘 다, 서열 번호 77 및 78 둘 다, 서열 번호 132 및 78 둘 다, 서열 번호 79 및 80 둘 다, 서열 번호 134 및 80 둘 다, 서열 번호 81 및 82 둘 다, 서열 번호 135 및 82 둘 다, 서열 번호 83 및 84 둘 다, 서열 번호 136 및 84 둘 다, 서열 번호 21 및 85 둘 다, 서열 번호 131 및 85 둘 다, 서열 번호 23 및 87 둘 다, 서열 번호 133 및 87 둘 다, 서열 번호 77 및 86 둘 다, 서열 번호 132 및 86 둘 다, 서열 번호 79 및 88 둘 다, 서열 번호 134 및 88 둘 다, 서열 번호 83 및 90 둘 다, 서열 번호 136 및 90 둘 다, 서열 번호 81 및 89 둘 다, 서열 번호 135 및 89 둘 다, 서열 번호 55, 서열 번호 56, 서열 번호 51, 서열 번호 52, 서열 번호 91, 서열 번호 92, 서열 번호 93, 서열 번호 94, 서열 번호 95, 서열 번호 96, 서열 번호 97, 서열 번호 98, 서열 번호 99, 서열 번호 100, 서열 번호 101, 서열 번호 55 및 56 둘 다, 서열 번호 51 및 52 둘 다, 서열 번호 91 및 92 둘 다, 서열 번호 93 및 94 둘 다, 서열 번호 95 및 96 둘 다, 서열 번호 97 및 98, 서열 번호 93 및 99 둘 다, 서열 번호 95 및 100 둘 다, 또는 서열 번호 97 및 101 둘 다의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 폴리펩티드는 서열 번호 41, 서열 번호 42, 서열 번호 39, 서열 번호 40, 서열 번호 103, 서열 번호 104, 서열 번호 105, 서열 번호 106, 서열 번호 107, 서열 번호 110, 서열 번호 111, 서열 번호 112, 서열 번호 113, 서열 번호 114, 서열 번호 115, 서열 번호 41 및 42 둘 다, 서열 번호 39 및 40 둘 다, 서열 번호 103 및 104 둘 다, 서열 번호 41 및 105 둘 다, 서열 번호 103 및 106 둘 다, 서열 번호 39 및 107 둘 다, 서열 번호 41 및 110 둘 다, 서열 번호 39 및 112 둘 다, 서열 번호 103 및 111 둘 다, 서열 번호 41 및 113 둘 다, 서열 번호 39 및 115 둘 다, 서열 번호 103 및 114 둘 다, 서열 번호 57, 서열 번호 58, 서열 번호 53, 서열 번호 54, 서열 번호 108, 서열 번호 109, 서열 번호 116, 서열 번호 117, 서열 번호 118, 서열 번호 119, 서열 번호 120, 서열 번호 121, 서열 번호 122, 서열 번호 123, 서열 번호 124, 서열 번호 57 및 58 둘 다, 또는 서열 번호 53 및 54 둘 다, 서열 번호 108 및 109 둘 다, 서열 번호 116 및 117 둘 다, 서열 번호 118 및 119 둘 다, 서열 번호 120 및 121 둘 다, 서열 번호 116 및 122 둘 다, 서열 번호 120 및 124 둘 다, 또는 서열 번호 118 및 123 둘 다의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드는 본원에 기재된 TCR의 두쇄 모두를 포함할 수 있다.

[0083] 본 발명의 실시태양에서, 폴리펩티드는 (a) 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠(야생형 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 α 쇠)[여기서, (i) 서열 번호 21의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 21의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 21의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 21의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (b) 서열 번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠(야생형 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 α 쇠)[여기서, (i) 서열 번호 131의 위치 180에서의 X는 Thr, 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 131의 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 131의 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 131의 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (c) 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 β 쇠)[여기서, 서열 번호 22의 위치 198에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (d) 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5의 α 쇠)[여기서, (i) 서열 번호 41의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 41의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 41의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 41의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (e) 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5의 β 쇠)[여기서, 서열 번호 42의 위치 197에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (f) (a) 및 (c) 둘 다; (g) (b) 및 (c) 둘 다; 또는 (h) (d) 및 (e) 둘 다; (i) 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠(IMG로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1의 α 쇠)[여기서, (i) 서열 번호 55의 위치 160에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 55의 위치 224에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 55의 위치 226에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 55의 위치 227에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (j) 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠(IMG로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1의 β 쇠)[여기서, 서열 번호 56의 위치 173에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (k) 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠(IMG로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5의 α 쇠)[여기서, (i) 서열 번호 57의 위치 159에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호

57의 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 57의 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 57의 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (l) 서열 번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠 (IMGT로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5의 β 쇠)[여기서, 서열 번호 58의 위치 172에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (m) (i) 및 (j) 둘 다; 또는 (n) (k) 및 (l) 둘 다; (o) 서열 번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 α 쇠)[여기서, (i) 서열 번호 79의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 79의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 79의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 79의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (p) 서열 번호 134의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 α 쇠)[여기서, (i) 서열 번호 134의 위치 180에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 134의 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 134의 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 134의 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (q) 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 β 쇠)[여기서, 서열 번호 80의 위치 198에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (r) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5의 β 쇠)[여기서, 서열 번호 105의 위치 197에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (s) (o) 및 (q) 둘 다; (t) (p) 및 (q) 둘 다; (u) (d) 및 (r) 둘 다; (v) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠(SignalP로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1의 α 쇠)[여기서, (i) 서열 번호 93의 위치 159에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 93의 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 93의 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 93의 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (w) 서열 번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠(SignalP로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1의 β 쇠)[여기서, 서열 번호 94의 위치 177에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (x) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 α 쇠(SignalP로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5의 α 쇠)[여기서, (i) 서열 번호 116의 위치 158에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 116의 위치 222에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 116의 위치 224에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 116의 위치 225에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (y) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠(SignalP로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5의 β 쇠)[여기서, 서열 번호 117의 위치 176에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (z) (v) 및 (w) 둘 다; (aa) (x) 및 (y) 둘 다; (bb) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 교호 β 쇠)[여기서, 서열 번호 85의 위치 187에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (cc) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 교호 β 쇠)[여기서, 서열 번호 88의 위치 187에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (dd) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠(SignalP로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1의 교호 β 쇠)[여기서, 서열 번호 99의 위치 172에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (ee) (a) 및 (bb) 둘 다; (ff) (b) 및 (bb) 둘 다; (gg) (o) 및 (cc) 둘 다; (hh) (p) 및 (cc) 둘 다; (ii) (v) 및 (dd) 둘 다; (jj) 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5의 교호 β 쇠)[여기서, 서열 번호 110의 위치 186에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (kk) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5의 교호 β 쇠)[여기서, 서열 번호 113의 위치 186에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (ll) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 β 쇠(SignalP로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5의 교호 β 쇠)[여기서, 서열 번호 122의 위치 171에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (mm) (d) 및 (jj) 둘 다; (nn) (d) 및 (kk) 둘 다; 또는 (oo) (x) 및 (ll) 둘 다를 포함한다. 본 발명의 한 실시태양에서, 폴리펩티드의 서열 번호 21, 22, 41, 42, 55-58, 79, 80, 85, 88, 93, 94, 99, 105, 110, 113, 116, 117, 122, 131 또는 134 중 임의의 하나 이상은 표 2-4 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0084] 본 발명의 한 실시태양은 본원에 기재된 폴리펩티드 중 적어도 하나를 포함하는 단백질을 추가로 제공한다. "단백질"은 하나 이상의 폴리펩티드 쇠를 포함하는 분자를 의미한다.

[0085] 한 실시태양에서, 본 발명의 단백질은 (a) 서열 번호 1 내지 3의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열 번호 4 내지 6의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; 또는 (b) 서열 번호 31 내지 33의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열 번호 34 내지 36의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠를 포함할 수 있다. 서열 번호 3, 6, 33, 또는 36 중 임의의 하나 이상의 CDR3, 즉, α 쇠 또는 β 쇠 또는

들 다의 CDR3은 CDR의 첫 번째 아미노산에 바로 N-말단에 시스테인을, 또는 최종 아미노산에 바로 C-말단에 페닐알라닌을, 또는 둘 다를 추가로 포함할 수 있다.

[0086] 본 발명의 또 다른 실시태양에서, 단백질은 (i) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (ii) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (iii) 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (iv) 서열 번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (v) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (vi) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (vii) 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (viii) 서열 번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (ix) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (x) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (xi) 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (xii) 서열 번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (xiii) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (xiv) 서열 번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (xv) 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (xvi) 서열 번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (xvii) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (xviii) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (xix) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 70의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (xx) 서열 번호 37의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (xxi) 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (xxii) 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (xxiii) 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 76의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (xxiv) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; (xxv) 서열 번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 73의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄; 또는 (xxvi) 서열 번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열 번호 102의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄를 포함할 수 있다.

[0087] 본 발명의 단백질은 본 발명의 다른 양태와 관련하여 본원에 기재된 임의의 불변 영역을 추가로 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 실시태양에서, 제1 폴리펩티드쇄는 서열 번호 17의 아미노산 서열을 추가로 포함할 수 있고, 제2 폴리펩티드쇄는 서열 번호 18의 아미노산 서열을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명에서, 제1 폴리펩티드쇄는 서열 번호 19의 아미노산 서열을 추가로 포함할 수 있고, 제2 폴리펩티드쇄는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 실시태양에서, 제1 폴리펩티드쇄는 추가로 서열 번호 74의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드쇄는 서열 번호 75의 아미노산 서열을 추가로 포함할 수 있다.

[0088] 본 발명의 실시태양에서, 단백질은 (a) 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄[여기서, (i) 서열 번호 17의 위치 48에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 17의 위치 112에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 17의 위치 114에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 17의 위치 115에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (b) 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄[여기서, 서열 번호 18의 위치 57에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; 또는 (c) (a) 및 (b) 둘 다를 포함한다. 본 발명의 실시태양에서, 단백질의 서열 번호 17 및 18 중 하나 또는 둘 다는 표 2-4 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0089]

대안적으로 또는 추가적으로, 본 발명의 실시태양의 단백질은 (a) 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄(야생형 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 α 쇄)[여기서, (i) 서열 번호 21의 위치 179에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 21의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 21의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 21의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (b) 서열 번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄(야생형 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 α 쇄)[여기서, (i) 서열 번호 131의 위치 180에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 131의 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 131의 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 131의 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (c) 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 β 쇄)[여기서, 서열 번호 22의 위치 198에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (d) 서열 번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5의 α 쇄)[여기서, (i) 서열 번호 41의 위치 179에서의 X는 Thr, 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 41의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 41의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 41의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (e) 서열 번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5의 β 쇄)[여기서, 서열 번호 42의 위치 197에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (f) (a) 및 (c) 둘 다; (g) (b) 및 (c) 둘 다; 또는 (h) (d) 및 (e) 둘 다; (i) 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄(IMG로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1의 α 쇄)[여기서, (i) 서열 번호 55의 위치 160에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 55의 위치 224에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 55의 위치 226에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 55의 위치 227에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (j) 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄(IMG로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1의 β 쇄)[여기서, 서열 번호 56의 위치 173에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (k) 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄(IMG로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5의 α 쇄)[여기서, (i) 서열 번호 57의 위치 159에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 57의 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 57의 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 57의 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (l) 서열 번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄(IMG로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5의 β 쇄)[여기서, 서열 번호 58의 위치 172에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (m) (i) 및 (j) 둘 다; 또는 (n) (k) 및 (l) 둘 다; (o) 서열 번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 α 쇄)[여기서, (i) 서열 번호 79의 위치 179에서의 X는 Thr, 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 79의 위치 243에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 79의 위치 245에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 79의 위치 246에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (p) 서열 번호 134의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 α 쇄)[여기서, (i) 서열 번호 134의 위치 180에서의 X는 Thr, 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 134의 위치 244에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 134의 위치 246에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 134의 위치 247에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (q) 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 β 쇄)[여기서, 서열 번호 80의 위치 198에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (r) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5의 β 쇄)[여기서, 서열 번호 105의 위치 197에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (s) (o) 및 (q) 둘 다; (t) (p) 및 (q) 둘 다; (u) (d) 및 (r) 둘 다; (v) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄(SignalP로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1의 α 쇄)[여기서, (i) 서열 번호 93의 위치 159에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 93의 위치 223에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 93의 위치 225에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 93의 위치 226에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (w) 서열 번호 94의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄(SignalP로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1의 β 쇄)[여기서, 서열 번호 94의 위치 177에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (x) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄(SignalP로 예측되는 경우 N-말단

신호 펩티드가 없는 4360 TCR5의 α 쇄)[여기서, (i) 서열 번호 116의 위치 158에서의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열 번호 116의 위치 222에서의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열 번호 116의 위치 224에서의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열 번호 116의 위치 225에서의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임]; (y) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄(SignalP로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5의 β 쇄)[여기서, 서열 번호 117의 위치 176에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (z) (v) 및 (w) 둘 다; (aa) (x) 및 (y) 둘 다; (bb) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 교호 β 쇄)[여기서, 서열 번호 85의 위치 187에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (cc) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR1의 교호 β 쇄)[여기서, 서열 번호 88의 위치 187에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (dd) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄(SignalP로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR1의 교호 β 쇄)[여기서, 서열 번호 99의 위치 172에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (ee) (a) 및 (bb) 둘 다; (ff) (b) 및 (bb) 둘 다; (gg) (o) 및 (cc) 둘 다; (hh) (p) 및 (cc) 둘 다; (ii) (v) 및 (dd) 둘 다; (jj) 서열 번호 110의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄(변이체 N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5의 교호 β 쇄)[여기서, 서열 번호 110의 위치 186에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (kk) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄(WT N-말단 신호 펩티드를 갖는 4360 TCR5의 교호 β 쇄)[여기서, 서열 번호 113의 위치 186에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (ll) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄(SignalP로 예측되는 경우 N-말단 신호 펩티드가 없는 4360 TCR5의 교호 β 쇄)[여기서, 서열 번호 122의 위치 171에서의 X는 Ser 또는 Cys임]; (mm) (d) 및 (jj) 둘 다; (nn) (d) 및 (kk) 둘 다; 또는 (oo) (x) 및 (ll) 둘 다를 포함할 수 있다. 본 발명의 실시태양에서, 서열 번호 21, 22, 41, 42, 55-58, 79, 80, 85, 88, 93, 94, 99, 105, 110, 113, 116, 117 및 122 중 하나 이상은 표 2-4 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0090] 본 발명의 단백질은 TCR일 수 있다. 대안적으로, 예를 들어 단백질이 서열 번호 21 및 22 둘 다, 서열 번호 131 및 22 둘 다, 서열 번호 23 및 24 둘 다, 서열 번호 133 및 24 둘 다, 서열 번호 77 및 78 둘 다, 서열 번호 132 및 78 둘 다, 서열 번호 79 및 80 둘 다, 서열 번호 134 및 80 둘 다, 서열 번호 81 및 82 둘 다, 서열 번호 135 및 82 둘 다, 서열 번호 83 및 84 둘 다, 서열 번호 136 및 84 둘 다, 서열 번호 21 및 85 둘 다, 서열 번호 131 및 85 둘 다, 서열 번호 23 및 87 둘 다, 서열 번호 133 및 87 둘 다, 서열 번호 77 및 86 둘 다, 서열 번호 132 및 86 둘 다, 서열 번호 79 및 88 둘 다, 서열 번호 134 및 88 둘 다, 서열 번호 83 및 90 둘 다, 서열 번호 136 및 90 둘 다, 서열 번호 81 및 89 둘 다, 서열 번호 135 및 89 둘 다의 아미노산 서열을 포함하는 단일 폴리펩티드쇄를 포함하는 경우, 또는 단백질의 제1 및/또는 제2 폴리펩티드쇄(들)가 다른 아미노산 서열, 예를 들어, 면역글로불린 또는 그의 일부를 인코딩하는 아미노산 서열을 추가로 포함하는 경우, 본 발명의 단백질은 융합 단백질일 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 한 실시태양은 또한 본원에 기재된 적어도 하나의 본 발명의 폴리펩티드를 적어도 하나의 다른 폴리펩티드와 함께 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 다른 폴리펩티드는 융합 단백질의 별도의 폴리펩티드로 존재할 수 있거나, 본원에 기재된 본 발명의 폴리펩티드 중 하나와 프레임 내에서(일렬로) 발현되는 폴리펩티드로 존재할 수 있다. 다른 폴리펩티드는 면역글로불린, CD3, CD4, CD8, MHC 분자, CD1 분자, 예를 들어, CD1a, CD1b, CD1c, CD1d 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 펩티드성 또는 단백질성 분자, 또는 그의 일부를 인코딩할 수 있다.

[0091] 융합 단백질은 본 발명의 폴리펩티드의 하나 이상의 복사물 및/또는 다른 폴리펩티드의 하나 이상의 복사물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 융합 단백질은 본 발명의 폴리펩티드 및/또는 다른 폴리펩티드의 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 복사물을 포함할 수 있다. 융합 단백질을 제조하는 적합한 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 제조 방법 포함한다.

[0092] 본 발명의 일부 실시태양에서, 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 및 단백질은 α 쇄 및 β 쇄를 연결하는 연결기 펩티드를 포함하는 단일 단백질로서 발현될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 TCR, 폴리펩티드 및 단백질은 연결기 펩티드를 추가로 포함할 수 있다. 연결기 펩티드는 유리하게는 숙주 세포에서 제조할 TCR, 폴리펩티드, 및/또는 단백질의 발현을 촉진할 수 있다. 연결기 펩티드는 임의의 적합한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 연결기 펩티드는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 푸린-SGSG-P2A 연결기일 수 있다. 연결기 펩티드를 포함하는 작성물이 숙주 세포에 의해 발현되면, 연결기 펩티드는 절단되어 분리된 α 및 β 쇄를 생성한다. 본 발명의 실시태양에서, TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질은 전장 α 쇄, 전장 β 쇄, 및 α 및 β 쇄 사이에 위치한 연결기 펩티드, 예를 들어 α 쇄-연결기- β 쇄 또는 β 쇄-연결기- α 쇄를 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

- [0093] 본 발명의 한 실시태양에서, TCR, 폴리펩티드 또는 단백질은 N-말단에서 C-말단까지 β 쇄, 연결기(서열 번호 25) 및 α 쇄를 포함하는 서열 번호 125에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변이체는 서열 번호 8에 제시된 바와 같은 β 쇄 가변 영역(변이체 신호 펩티드 포함) 및 서열 번호 75에 제시된 바와 같은 변형된 β 불변 도메인을 포함한다. 변이체의 전장 β 쇄는 서열 번호 78에 제시되어 있다. 변이체는 또한 서열 번호 7에 제시된 바와 같은 α 쇄 가변 영역(야생형 신호 펩티드 포함) 및 서열 번호 74에 제시된 바와 같은 변형된 α 불변 도메인을 포함한다. 변이체의 전장 α 쇄는 서열 번호 77에 제시되어 있다.
- [0094] 본 발명의 또 다른 실시태양에서, TCR, 폴리펩티드 또는 단백질은 N-말단에서 C-말단까지 α 쇄, 연결기(서열 번호 25) 및 β 쇄를 포함하는 서열 번호 126에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변이체는 서열 번호 63에 제시된 바와 같은 α 쇄 가변 영역(변이체 신호 펩티드 포함) 및 서열 번호 74에 제시된 바와 같은 변형된 α 불변 도메인을 포함한다. 변이체의 전장 α 쇄는 서열 번호 81에 제시되어 있다. 변이체는 또한 서열 번호 64에 제시된 바와 같은 β 쇄 가변 영역(WT 신호 펩티드 포함) 및 서열 번호 75에 제시된 바와 같은 변형된 β 불변 도메인을 포함한다. 변이체의 전장 β 쇄는 서열 번호 82에 제시되어 있다.
- [0095] 본 발명의 한 실시태양에서, TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질은 N-말단에서 C-말단까지 β 쇄, 연결기(서열 번호 25) 및 α 쇄를 포함하는 서열 번호 127에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변이체는 서열 번호 38에 제시된 바와 같은 β 쇄 가변 영역(변이체 신호 펩티드 포함) 및 서열 번호 75에 제시된 바와 같은 변형된 β 불변 도메인을 포함한다. 변이체의 전장 β 쇄는 서열 번호 104에 제시되어 있다. 변이체는 또한 서열 번호 37에 제시된 바와 같은 α 쇄 가변 영역 및 서열 번호 74에 제시된 바와 같은 변형된 α 불변 도메인을 포함한다. 변이체의 전장 α 쇄는 서열 번호 103에 제시되어 있다.
- [0096] 본 발명의 또 다른 실시태양에서, TCR, 폴리펩티드 또는 단백질은 N-말단에서 C-말단까지 α 쇄, 연결기(서열 번호 25), 및 β 쇄를 포함하는 서열 번호 128에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변이체는 서열 번호 37에 제시된 바와 같은 α 쇄 가변 영역 및 서열 번호 74에 제시된 바와 같은 변형된 α 불변 도메인을 포함한다. 변이체의 전장 α 쇄는 서열 번호 103에 제시되어 있다. 변이체는 또한 서열 번호 70에 제시된 바와 같은 β 쇄 가변 영역(WT 신호 펩티드 포함) 및 서열 번호 75에 제시된 바와 같은 변형된 β 불변 도메인을 포함한다. 변이체의 전장 β 쇄는 서열 번호 106에 제시되어 있다.
- [0097] 본 발명의 한 실시태양에서, TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질은 N-말단에서 C-말단까지 β 쇄, 연결기(서열 번호 25) 및 α 쇄를 포함하는 서열 번호 137에 제시된 바와 같은 교호 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변이체는 서열 번호 8에 제시된 바와 같은 β 쇄 가변 영역(변이체 신호 펩티드 포함) 및 서열 번호 75에 제시된 바와 같은 변형된 β 불변 도메인을 포함한다. 변이체의 전장 β 쇄는 서열 번호 78에 제시되어 있다. 변이체는 또한 서열 번호 129에 제시된 바와 같은 α 쇄 가변 영역 및 서열 번호 74에 제시된 바와 같은 변형된 α 불변 도메인을 포함한다. 변이체의 전장 α 쇄는 서열 번호 132에 제시되어 있다.
- [0098] 본 발명의 또 다른 실시태양에서, TCR, 폴리펩티드 또는 단백질은 N-말단에서 C-말단까지 α 쇄, 연결기(서열 번호 25) 및 β 쇄를 포함하는 서열 번호 138에 제시된 바와 같은 교호 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변이체는 서열 번호 130에 제시된 바와 같은 교호 α 쇄 가변 영역과 서열 번호 74에 제시된 바와 같은 변형된 α 불변 도메인을 포함한다. 변이체의 전장 α 쇄는 서열 번호 135에 제시되어 있다. 변이체는 또한 서열 번호 64에 제시된 바와 같은 β 쇄 가변 영역(WT 신호 펩티드 포함) 및 서열 번호 75에 제시된 바와 같은 변형된 β 불변 도메인을 포함한다. 변이체의 전장 β 쇄는 서열 번호 82에 제시되어 있다.
- [0099] 일부 실시태양에서, 본원에 개시된 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질은 신호 펩티드를 포함하는, 본원에 기재된 바와 같은 α 쇄 및/또는 β 쇄를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본원에 개시된 임의의 α 쇄 및/또는 β 쇄의 신호 펩티드의 서열은 위치 2에서 야생형 잔기에 대해 치환된 알라닌 또는 히스티딘 잔기를 포함한다.
- [0100] 일부 실시태양에서, 본원에 개시된 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질은 신호 펩티드가 결여된 본원에 개시된 바와 같은 성숙한 형태의 α 쇄 및/또는 β 쇄를 포함한다. 신호 펩티드의 서열 또는 α 쇄 및/또는 β 쇄의 성숙한 형태는 IMGT 및 SignalP를 비롯한 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 수행될 수 있다.
- [0101] 본 발명의 단백질은 본원에 기재된 본 발명의 폴리펩티드 중 적어도 하나를 포함하는 재조합 항체 또는 그의 항원 결합 부분일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "재조합 항체"는 본 발명의 폴리펩티드 중 적어도 하나 및 항체의 폴리펩티드쇄, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함하는 재조합(예를 들어, 유전적으로 조작된) 단백질을 지칭한다. 항체 또는 그의 항원 결합 부분의 폴리펩티드는 중쇄, 경쇄, 중쇄 또는 경쇄의 가변 또는 불변 영역, 단일쇄 가변 단편(scFv), 또는 항체의 Fc, Fab, 또는 F(ab)₂' 단편 등일 수 있다. 항체 또는 그의 항

원 결합 부분의 폴리펩티드쇄는 재조합 항체의 별도의 폴리펩티드로 존재할 수 있다. 대안적으로, 항체, 또는 그의 항원 결합 부분의 폴리펩티드쇄는 본 발명의 폴리펩티드와 프레임 내에서(일렬로) 발현되는 폴리펩티드로 존재할 수 있다. 항체, 또는 그의 항원 결합 부분의 폴리펩티드는 본원에 기재된 임의의 항체 및 항체 단편을 비롯한 임의의 항체 또는 임의의 항체 단편의 폴리펩티드일 수 있다.

[0102] 본 발명의 범주에는 본원에 기재된 본 발명의 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질의 기능적 변이체가 포함된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "기능적 변이체"는 모 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질과 실질적인 또는 상당한 서열 동일성 또는 유사성을 갖는 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질을 지칭하며, 이러한 기능적 변이체는 그의 모체인 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질의 생물학적 활성을 보유한다. 기능적 변이체는 예를 들어, 모 TCR이 항원 특이성을 갖는, 또는 모 폴리펩티드 또는 단백질이 특이적으로 결합하는 돌연변이된 RAS에 모 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질과 유사한 정도로, 동일한 정도로 또는 더 높은 정도로 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 본원에 기재된 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질(모 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질)의 변이체를 포함한다. 모 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질과 관련하여, 기능적 변이체는 각각 모 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질과 아미노산 서열에서 예를 들어 약 30%, 약 50%, 약 75%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 그 이상 동일할 수 있다.

[0103] 기능적 변이체는 예를 들어, 적어도 하나의 보존적 아미노산 치환을 갖는 모 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 당업계에 공지되어 있고, 특정 물리적 및/또는 화학적 특성을 갖는 하나의 아미노산이 동일한 화학적 또는 물리적 특성을 갖는 또 다른 아미노산으로 교환되는 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들어, 보존적 아미노산 치환은 또 다른 산성 아미노산으로 치환되는 산성 아미노산(예를 들어, Asp 또는 Glu), 비극성 측쇄가 있는 또 다른 아미노산으로 치환되는 비극성 측쇄가 있는 아미노산(예를 들어, Ala, Gly, Val, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Trp, Val 등), 또 다른 염기성 아미노산으로 치환되는 염기성 아미노산(Lys, Arg 등), 극성 측쇄를 갖는 또 다른 아미노산으로 치환되는 극성 측쇄를 갖는 아미노산(Asn, Cys, Gln, Ser, Thr, Tyr 등) 등일 수 있다.

[0104] 대안적으로 또는 추가적으로, 기능적 변이체는 적어도 하나의 비보존적 아미노산 치환을 갖는 모 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 이 경우, 비보존적 아미노산 치환이 기능적 변이체의 생물학적 활성을 방해하거나 저해하지 않는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 비보존적 아미노산 치환은 기능적 변이체의 생물학적 활성을 향상시켜, 기능적 변이체의 생물학적 활성이 모 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질과 비교하여 증가되도록 한다.

[0105] 본원에 기재된 TCR, 폴리펩티드, 단백질, 기능적 변이체 및 기능적 부분의 각 신호 펩티드는, 존재하는 경우, TCR, 폴리펩티드, 단백질 또는 기능적 변이체가 발현되고 위치 12의 글리신이 HLA 클래스 II 분자에 의해 제시되는 발린으로 치환된 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열에 대하여 항원 특이성을 갖는 한, 임의의 적합한 TCR 신호 펩티드일 수 있다.

[0106] TCR, 폴리펩티드 또는 단백질은 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질의 다른 성분, 예를 들어, 다른 아미노산이 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질의 생물학적 활성을 실질적으로 변화시키지 않도록 본원에 기재된 특정 아미노산 서열 또는 서열들로 본질적으로 구성될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질은 예를 들어 서열 번호 21, 서열 번호 22, 서열 번호 23, 서열 번호 24, 서열 번호 21-22 둘 다 또는 서열 번호 23-24 둘 다, 서열 번호 41, 서열 번호 42, 서열 번호 39, 서열 번호 40, 서열 번호 41-42 둘 다 또는 서열 번호 39-40 둘 다의 아미노산 서열로 본질적으로 구성될 수 있다. 또한, 예를 들어, 본 발명의 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질은 (i) 서열 번호 7, (ii) 서열 번호 8, (iii) 서열 번호 37, (iv) 서열 번호 38, (v) 서열 번호 7 및 8 둘 다, 또는 (vi) 서열 번호 37 및 38 둘 다로 본질적으로 구성될 수 있다. 또한, 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질은 (a) 서열 번호 1 내지 6 및 31-36 중 임의의 하나 이상; (b) 서열 번호 1 내지 3 모두; (c) 서열 번호 4 내지 6 모두; (d) 서열 번호 31 내지 33 모두; (e) 서열 번호 34 내지 36 모두; (f) 서열 번호 1 내지 6 모두; 또는 (g) 서열 번호 31 내지 36 모두로 본질적으로 구성될 수 있다.

[0107] 본 발명의 TCR, 폴리펩티드 및 단백질은 임의의 길이일 수 있으며, 즉, TCR, 폴리펩티드 또는 단백질이 생물학적 활성, 예를 들어 돌연변이된 RAS에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하거나; 포유동물에서 암을 검출하거나; 또는 포유동물에서 암을 치료 또는 예방할 수 있다면, 임의의 수의 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드는 약 50 내지 약 5000개 아미노산 길이의 범위, 예컨대 약 50개, 약 70개, 약 75개, 약 100개, 약 125개, 약 150개, 약 175개, 약 200개, 약 300개, 약 400개, 약 500개, 약 600개, 약 700개, 약 800개, 약 900개, 약 1000개 이상의 아미노산 길이일 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 폴리펩티드는 또한 올리고펩티드를 포

함한다.

- [0108] 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 및 단백질은 하나 이상의 자연 발생 아미노산 대신 합성 아미노산을 포함할 수 있다. 이러한 합성 아미노산은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 아미노사이클로헥산 카르복실산, 노르류신, α -아미노 n-데칸산, 호모세린, S-아세틸아미노메틸-시스테인, 트랜스-3- 및 트랜스-4-하이드록시프롤린, 4-아미노페닐알라닌, 4-니트로페닐알라닌, 4-클로로페닐알라닌, 4-카르복시페닐알라닌, β -페닐세린 β -하이드록시페닐알라닌, 페닐글리신, α -나프틸알라닌, 사이클로헥실알라닌, 사이클로헥실글리신, 인돌린-2-카르복시산, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카르복시산, 아미노말론산, 아미노말론산 모노아미드, N'-벤질-N'-메틸-리신, N',N'-디벤질-리신, 6-하이드록시리신, 오르니틴, α -아미노사이클로펜탄 카르복시산, α -아미노사이클로헥산 카르복시산, α -아미노사이클로헥탄 카르복실산, α -(2-아미노-2-노르보난)-카르복실산, α , γ -디아미노부티르산, α , β -디아미노프로피온산, 호모페닐알라닌 및 α -3급-부틸글리신을 포함한다.
- [0109] 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 및 단백질은 예를 들어, 글리코실화, 아미드화, 카르복실화, 인산화, 에스테르화, N-아실화되거나, 예를 들어 이황화 가교를 통해 고리화되거나, 또는 산 부가염으로 전환될 수 있고/있거나 임의적으로 이량체화 또는 중합되거나 접합될 수 있다.
- [0110] 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 및/또는 단백질은 예를 들어 드 노보(*de novo*) 합성과 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다. 또한, 폴리펩티드 및 단백질은 표준 재조합 방법에 의해 본원에 기재된 핵산을 사용하여 재조합적으로 생성될 수 있다. 예를 들어, 그린(Green) 및 샘브룩(Sambrook)의 문헌[Molecular Cloning: A Laboratory Manual 4th ed, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY(2012)]을 참조한다. 대안적으로, 본원에 기재된 TCR, 폴리펩티드, 및/또는 단백질은 판매업체에 의해 상업적으로 합성될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 TCR, 폴리펩티드 및 단백질은 합성, 재조합, 단리 및/또는 정제될 수 있다. 본 발명의 한 실시태양은 본 발명의 다른 양태와 관련하여 본원에 기재된 임의의 핵산 또는 벡터에 의해 인코딩되는 단리 또는 정제된 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 제공한다. 본 발명의 또 다른 실시태양은 세포에서 본 발명의 다른 양태와 관련하여 본원에 기재된 임의의 핵산 또는 벡터의 발현으로부터 생성되는 단리 또는 정제된 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질을 제공한다. 본 발명의 또 다른 실시태양은 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질이 생산되도록 본원에 기재된 임의의 숙주 세포 또는 숙주 세포의 집단을 배양함을 포함하는, 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질을 생산하는 방법을 제공한다.
- [0111] 본 발명의 범주에는 본 발명의 임의의 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질(이의 임의의 기능적 부분 또는 변이체 포함), 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 숙주 세포의 집단, 또는 항체, 또는 그의 항원 결합 부분을 포함하는 접합체, 예를 들어 생물접합체가 포함된다. 접합체 뿐만 아니라 일반적으로 접합체를 합성하는 방법은 당업계에 공지되어 있다.
- [0112] 본 발명의 한 실시태양은 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "핵산"은 "폴리뉴클레오티드", "올리고뉴클레오티드" 및 "핵산 분자"를 포함하고, 일반적으로 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있는 DNA 또는 RNA의 중합체를 의미하며, 이는 자연, 비자연 또는 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있고, 이는 비변형된 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오티드 사이에서 발견되는 포스포디에스테르 대신에 포스포로아미데이트 연결 또는 포스포로티오에이트 연결과 같은 자연, 비자연 또는 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함할 수 있다. 실시태양에서, 핵산은 상보성 DNA(cDNA)를 포함한다. 핵산이 임의의 삽입, 결실, 역위 및/또는 치환을 포함하지 않는 것이 일반적으로 바람직하다. 그러나, 본원에 논의된 바와 같이, 핵산이 하나 이상의 삽입, 결실, 역위 및/또는 치환을 포함하는 것이 일부 경우에 적합할 수 있다.
- [0113] 바람직하게는, 본 발명의 핵산은 재조합체이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "재조합체"는 (i) 자연 또는 합성 핵산 분절을 살아있는 세포에서 복제할 수 있는 핵산 분자에 연결함으로써 살아있는 세포 외부에서 작성된 분자, 또는 (ii) 상기 (i)에 기재된 분자의 복제로부터 생성된 분자를 지칭한다. 본원의 목적을 위해, 복제는 시험관내 복제 또는 생체내 복제일 수 있다.
- [0114] 핵산은 당업계에 공지된 절차를 사용하여 화학적 합성 및/또는 효소적 절찰 반응을 기반으로 작성될 수 있다. 예를 들어, 상기 그린(Green) 및 샘브룩(Sambrook) 등의 문헌을 참조한다. 예를 들어, 핵산은 자연 발생 뉴클레오티드, 또는 분자의 생물학적 안정성을 증가시키거나 혼성화 시 형성된 이중체의 물리적 안정성을 증가시키도록 설계된 다양하게 변형된 뉴클레오티드(예를 들어, 포스포로티오에이트 유도체 및 아크리딘 치환된 뉴클레오티드)를 사용하여 화학적으로 합성될 수 있다. 핵산을 생성하는 데 사용할 수 있는 변형된 뉴클레오티드의 예에는 5-플루오로우라실, 5-브로모우라실, 5-클로로우라실, 5-요오도우라실, 하이포크산틴, 크산틴, 4-아세틸

시토신, 5-(카르복시하이드록시메틸)우라실, 5-카르복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘, 5-카르복시메틸아미노메틸우라실, 디하이드로우라실, 베타-D-갈락토실케오신, 이노신, N⁶-이소펜테닐아데닌, 1-메틸구아닌, 1-메틸이노신, 2,2-디메틸구아닌, 2-메틸아데닌, 2-메틸구아닌, 3-메틸시토신, 5-메틸시토신, N⁶-치환된 아데닌, 7-메틸구아닌, 5-메틸아미노메틸우라실, 5-메톡시아미노메틸-2-티오우라실, 베타-D-만노실케오신, 5'-메톡시카르복시메틸우라실, 5-메톡시우라실, 2-메틸티오-N⁶-이소펜테닐아데닌, 우라실-5-옥시아세트산(v), 와이부톡소신(wybutoxosine), 슈도우라실, 케오신, 2-티오시토신, 5-메틸-2-티오우라실, 2-티오우라실, 4-티오우라실, 5-메틸우라실, 우라실-5-옥시아세트산 메틸에스테르, 3-(3-아미노-3-N-2-카르복시프로필)우라실, 및 2,6-디아미노퓨린이 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 대안적으로, 본 발명의 핵산 중 하나 이상은 판매업체로부터 구입할 수 있다.

[0115] 핵산은 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질을 인코딩하는 임의의 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 본 발명의 실시태양에서, 핵산은 서열 번호 43-46 중 어느 하나의 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다(표 5). 본 발명의 실시태양에서, 핵산은 서열 번호 43-44 둘 다 또는 서열 번호 45-46 둘 다의 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0116] [표 5]

TCR 체	뉴클레오티드 서열
4360 TCR1 알파	서열 번호 43
4360 TCR1 베타	서열 번호 44
4360 TCR5 알파	서열 번호 45
4360 TCR5 베타	서열 번호 46

[0117]

[0118] 본 발명의 실시태양에서, 핵산은 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질을 인코딩하는 코돈-최적화된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 이론이나 기전에 얽매이지 않고, 뉴클레오티드 서열의 코돈 최적화는 mRNA 전사체의 번역 효율을 증가시키는 것으로 여겨진다. 뉴클레오티드 서열의 코돈 최적화는 동일한 아미노산을 인코딩하지만, 세포 내에서 보다 쉽게 이용 가능한 tRNA에 의해 번역될 수 있어 번역 효율을 증가시키는 또 다른 코돈으로 천연 코돈을 치환함을 포함할 수 있다. 뉴클레오티드 서열의 최적화는 또한 번역을 방해하는 2차 mRNA 구조를 감소시켜 번역 효율을 증가시킬 수 있다.

[0119] 본 발명은 또한 본원에 기재된 임의의 핵산의 뉴클레오티드 서열에 상보성인 뉴클레오티드 서열 또는 엄격한 조건 하에서 본원에 기재된 임의의 핵산의 뉴클레오티드 서열에 혼성화하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다.

[0120] 엄격한 조건 하에서 혼성화하는 뉴클레오티드 서열은 바람직하게는 높은 엄격한 조건 하에서 혼성화한다. "높은 엄격한 조건"은 뉴클레오티드 서열이 비특이적 혼성화보다 검출가능하게 더 많은 양으로 표적 서열(본원에 기재된 임의의 핵산의 뉴클레오티드 서열)에 특이적으로 혼성화함을 의미한다. 높은 엄격한 조건은, 폴리뉴클레오티드를 정확한 상보성 서열, 또는 뉴클레오티드 서열과 일치하는 소수의 작은 영역(예를 들어, 3-10개 염기)을 갖게된 무작위 서열로부터 단지 소수의 산재된 염기쌍오류를 포함하는 서열과 구별하는 조건을 포함한다. 이러한 작은 상보성 영역은 14-17개 이상의 염기로 구성된 전장 보체보다 더 쉽게 용융되고 높은 엄격한 혼성화로 인해 쉽게 구별될 수 있다. 비교적 높은 엄격한 조건은 예를 들어 약 50-70℃의 온도에서 약 0.02-0.1M NaCl 또는 등가물에 의해 제공되는 것과 같은 저염 및/또는 고온 조건을 포함할 것이다. 이러한 높은 엄격한 조건은 뉴클레오티드 서열과 주형 또는 표적 가닥 사이의 염기쌍오류가 있더라도 거의 허용하지 않으며, 본 발명의 임의의 TCR의 발현을 검출하는 데 특히 적합하다. 증가하는 양의 포름아미드를 첨가함으로써 조건을 더욱 엄격하게 할 수 있는 것으로 일반적으로 이해된다.

[0121] 본 발명은 또한 본원에 기재된 임의의 핵산과 적어도 약 70% 이상, 예를 들어, 약 80%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 이와 관련하여, 핵산은 본질적으로 본원에 기재된 임의의 뉴클레오티드 서열로 구성될 수 있다.

[0122] 본 발명의 한 실시태양은 5'에서 3'으로 제1 핵산 서열 및 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리 또는 정제된

핵산을 제공하며, 여기서, 제1 및 제2 뉴클레오타이드 서열은 각각 7 및 8; 7 및 64; 63 및 8; 63 및 64; 7 및 65; 63 및 65; 7 및 66; 63 및 66; 8 및 7; 64 및 7; 8 및 63; 64 및 63; 65 및 7; 65 및 63; 66 및 7; 66 및 63; 129 및 8; 129 및 64; 129 및 65; 129 및 66; 8 및 129; 64 및 129; 65 및 129; 66 및 129; 130 및 8; 130 및 64; 130 및 65; 130 및 66; 8 및 130; 64 및 130; 65 및 130; 66 및 130; 37 및 38; 37 및 69; 37 및 70; 37 및 71; 38 및 37; 69 및 37; 70 및 37; 71 및 37; 23 및 24; 23 및 84; 83 및 24; 83 및 84; 23 및 87; 83 및 87; 23 및 90; 83 및 90; 24 및 23; 84 및 23; 24 및 83; 84 및 83; 87 및 23; 87 및 83; 90 및 23; 90 및 83; 133 및 24; 133 및 84; 133 및 87; 133 및 90; 24 및 133; 84 및 133; 87 및 133; 90 및 133; 39 및 40; 39 및 107; 39 및 112; 39 및 115; 40 및 39; 107 및 39; 112 및 39; 115 및 39; 136 및 24; 136 및 84; 136 및 87; 136 및 90; 24 및 136; 84 및 136; 87 및 136; 90 및 136; 21 및 22; 21 및 80; 79 및 22; 79 및 80; 21 및 85; 21 및 88; 79 및 85; 79 및 88; 22 및 21; 80 및 21; 22 및 79; 80 및 79; 85 및 21; 88 및 21; 85 및 79; 88 및 79; 131 및 22; 131 및 80; 131 및 85; 131 및 88; 22 및 131; 80 및 131; 85 및 131; 88 및 131; 134 및 22; 134 및 80; 134 및 85; 134 및 88; 22 및 134; 80 및 134; 85 및 134; 88 및 134; 77 및 78; 77 및 82; 81 및 78; 81 및 82; 77 및 86; 81 및 86; 78 및 77; 82 및 77; 78 및 81; 82 및 81; 86 및 77; 86 및 81; 132 및 78; 132 및 82; 132 및 86; 78 및 132; 82 및 132; 86 및 132; 135 및 78; 135 및 82; 135 및 86; 78 및 135; 82 및 135; 86 및 135; 77 및 89; 81 및 89; 89 및 77; 89 및 81; 132 및 89; 89 및 132; 135 및 89; 89 및 135; 41 및 42; 41 및 105; 41 및 110; 41 및 113; 42 및 41; 105 및 41; 110 및 41; 113 및 41; 103 및 104; 103 및 111; 103 및 114; 104 및 103; 111 및 103; 114 및 103; 103 및 106; 106 및 103; 47 및 48; 48 및 47; 67 및 68; 67 및 76; 68 및 67; 76 및 67; 49 및 50; 50 및 49; 72 및 73; 72 및 102; 73 및 72; 102 및 72; 51 및 52; 52 및 51; 53 및 54; 54 및 53; 55 및 56; 56 및 55; 57 및 58; 58 및 57; 91 및 92; 92 및 91; 108 및 109; 109 및 108; 93 및 94; 93 및 99; 94 및 93; 99 및 93; 97 및 98; 97 및 101; 98 및 97; 101 및 97; 95 및 96; 95 및 100; 96 및 95; 100 및 95; 116 및 117; 116 및 122; 117 및 116; 122 및 116; 120 및 121; 120 및 124; 121 및 120; 124 및 120; 118 및 119; 118 및 123; 119 및 118 또는 123 및 118의 아미노 서열을 인코딩한다.

[0123] 본 발명의 한 실시태양에서, 단리 또는 정제된 핵산은 제1 및 제2 뉴클레오타이드 서열 사이에 개재된 제3 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함하고, 여기서, 제3 뉴클레오타이드 서열은 절단 가능한 연결기 펩티드를 인코딩한다. 본 발명의 한 실시태양에서, 절단 가능한 연결기 펩티드는 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함한다.

[0124] 본 발명의 핵산은 재조합 발현 벡터 내로 혼입될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명은 본 발명의 임의의 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터를 제공한다. 본 발명의 실시태양에서, 재조합 발현 벡터는 α 채, β 채 및 연결기 펩티드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0125] 본원의 목적을 위해, 용어 "재조합 발현 벡터"는 작성물이 mRNA, 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 경우 숙주 세포에 의한 mRNA, 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드의 발현을 허용하는 유전적으로 변형된 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 작성물을 의미하고, 벡터는 세포 내에서 발현된 mRNA, 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 갖기에 충분한 조건 하에 세포와 접촉된다. 본 발명의 벡터는 전체적으로 자연적으로 발생하지 않는다. 그러나 벡터의 일부는 자연적으로 발생할 수 있다. 본 발명의 재조합 발현 벡터는 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있고, 합성되거나 천연 공급원으로부터 부분적으로 수득될 수 있으며, 자연, 비자연 또는 변경된 뉴클레오타이드를 함유할 수 있는, DNA 및 RNA를 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 유형의 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 재조합 발현 벡터는 자연 발생, 비자연 발생 뉴클레오타이드간 연결, 또는 두 가지 유형의 연결을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 비자연 발생 또는 변경된 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드간 연결은 벡터의 전사 또는 복제를 방해하지 않는다.

[0126] 본 발명의 재조합 발현 벡터는 임의의 적합한 재조합 발현 벡터일 수 있고, 임의의 적합한 숙주 세포를 형질전환 또는 형질감염시키는데 사용될 수 있다. 적합한 벡터는 플라스미드 및 바이러스와 같이 증식 및 확장 또는 발현 또는 둘 다를 위해 설계된 것을 포함한다. 벡터는 pUC 시리즈[퍼멘타스 라이프 사이언시즈(Fermentas Life Sciences)], pBluescript 시리즈[스트라타젠(Stratagene)], 캘리포니아주 라호야 소재], pET 시리즈[노바젠(Novagen)], 위스콘신주 매디슨 소재], pGEX 시리즈[파마시아 바이오텍(Pharmacia Biotech)], 스웨덴 옉살라 소재] 및 pEX 시리즈[클론테크(Clontech)], 캘리포니아주 팔로 알토 소재]로부터 선택될 수 있다. λ GT10, λ GT11, λ ZapII(스트라타젠), λ EMBL4 및 λ NM1149와 같은 박테리오파지 벡터도 사용할 수 있다. 식물 발현 벡터의 예에는 pBI01, pBI101.2, pBI101.3, pBI121 및 pBIN19(클론테크)가 포함된다. 동물 발현 벡터의 예에는 pEUK-C1, pMAM 및 pMAMneo(클론테크)가 포함된다. 바람직하게는, 재조합 발현 벡터는 바이러스 벡터, 예를 들어 레트로바이러스 벡터이다. 특히 바람직한 실시태양에서, 재조합 발현 벡터는 MSGV1 벡터이다. 본 발명의

한 실시태양에서, 재조합 발현 벡터는 트랜스포존(transposon) 또는 렌티바이러스 벡터이다.

- [0127] 본 발명의 재조합 발현 벡터는 예를 들어, 상기 그린(Green) 및 샘브룩(Sambrook) 등의 문헌에 기재된 표준 재조합 DNA 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 원형 또는 선형인 발현 벡터의 작성물은 원핵 또는 진핵 숙주 세포에서 기능하는 복제 시스템을 함유하도록 제조될 수 있다. 복제 시스템은 예를 들어 ColE1, 2 μ 플라스미드, λ , SV40, 소 유두종바이러스 등으로부터 유래될 수 있다.
- [0128] 바람직하게는, 재조합 발현 벡터는, 적절한 경우 벡터가 DNA 기반인지 RNA 기반인지 고려하여, 벡터가 도입될 숙주 세포의 유형(예를 들어, 박테리아, 진균류, 식물 또는 동물)에 특이적인 전사 및 번역 개시 및 종결 코돈과 같은 조절 서열을 포함한다.
- [0129] 재조합 발현 벡터는 형질전환 또는 형질감염된 숙주 세포의 선택을 허용하는 하나 이상의 마커 유전자를 포함할 수 있다. 마커 유전자는 살생물제 내성, 예를 들어, 항생제, 중금속 등에 대한 내성, 영양요구성 숙주 세포에서 원영양을 제공하기 위한 보완 등을 포함한다. 본 발명의 발현 벡터에 적합한 마커 유전자는 예를 들어 네오마이신/G418 내성 유전자, 하이그로마이신 내성 유전자, 히스티딘올 내성 유전자, 테트라사이클린 내성 유전자, 및 암피실린 내성 유전자를 포함한다.
- [0130] 재조합 발현 벡터는 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열, 또는 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열에 상보성이거나 혼성화하는 뉴클레오티드 서열에 작동가능하게 연결된 천연 또는 비천연 프로모터를 포함할 수 있다. 프로모터의 선택, 예를 들어 강한, 약한, 유도성, 조직 특이적 및 발달 특이적 프로모터의 선택은 당업자의 통상의 기술 범위 내에 있다. 유사하게, 뉴클레오티드 서열과 프로모터의 조합도 당업자의 기술 범위 내에 있다. 프로모터는 비-바이러스 프로모터 또는 바이러스 프로모터, 예를 들어 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터, SV40 프로모터, RSV 프로모터, 및 뮤린 줄기 세포 바이러스의 긴 말단 반복부에서 발견되는 프로모터일 수 있다.
- [0131] 본 발명의 재조합 발현 벡터는 일시적 발현, 안정한 발현, 또는 둘 다를 위해 설계될 수 있다. 또한, 재조합 발현 벡터는 구성적 발현 또는 유도성 발현을 위해 만들어질 수 있다.
- [0132] 추가로, 재조합 발현 벡터는 자살 유전자를 포함하도록 만들어질 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "자살 유전자"는 자살 유전자를 발현하는 세포를 사멸시키는 유전자를 의미한다. 자살 유전자는 유전자가 발현되는 세포에 대해 작용제, 예를 들어 약물에 대한 감수성을 부여하고, 세포가 작용제와 접촉되거나 노출될 때 세포를 사멸시키는 유전자일 수 있다. 자살 유전자는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 단순 포진 바이러스(HSV) 티미딘 키나제(TK) 유전자, 시토신 탈아미노효소, 퓨린 뉴클레오티드 포스포릴라제, 니트로환원제, 및 유도성 카스파제(caspase) 9 유전자 시스템을 포함한다.
- [0133] 본 발명의 또 다른 실시태양은 본원에 기재된 임의의 재조합 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 추가로 제공한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "숙주 세포"는 본 발명의 재조합 발현 벡터를 함유할 수 있는 임의의 유형의 세포를 지칭한다. 숙주 세포는 진핵 세포, 예를 들어, 식물, 동물, 진균류 또는 조류일 수 있거나, 또는 원핵 세포, 예를 들어 박테리아 또는 원생동물일 수 있다. 숙주 세포는 배양된 세포 또는 1차 세포, 즉 유기체, 예를 들어 인간 또는 마우스로부터 직접 분리된 세포일 수 있다. 숙주 세포는 부착 세포 또는 현탁 세포, 즉 현탁액에서 성장하는 세포일 수 있다. 적합한 숙주 세포는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 DH5 α 이. 콜라이(*E. coli*) 세포, 차이니스 햄스터 난소 세포, 원숭이 VERO 세포, COS 세포, HEK293 세포 등을 포함한다. 재조합 발현 벡터를 증폭 또는 복제하기 위해, 숙주 세포는 바람직하게는 원핵 세포, 예를 들어 DH5 α 세포이다. 재조합 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질을 생산하기 위해, 숙주 세포는 바람직하게는 포유동물 세포이다. 가장 바람직하게는, 숙주 세포는 인간 세포이다. 숙주 세포는 임의의 세포 유형일 수 있고, 임의의 유형의 조직으로부터 기원할 수 있고, 임의의 발달 단계일 수 있지만, 숙주 세포는 바람직하게는 말초 혈액 림프구(PBL) 또는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)이다. 보다 바람직하게는, 숙주 세포는 T 세포이다. 본 발명의 한 실시태양에서, 숙주 세포는 인간 림프구이다. 본 발명의 또 다른 실시태양에서, 숙주 세포는 T 세포, 자연 살해 T(NKT: natural killer T) 세포, 불변성 자연 살해 T(iNKT: invariant natural killer T) 세포 및 자연 살해(NK: natural killer) 세포로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 실시태양은 서열 번호 30의 펩티드에 대하여 항원 특이성을 갖는 TCR을 발현하는 숙주 세포를 생산하는 방법을 제공하며, 이 방법은 벡터를 세포에 도입함을 허용하는 조건 하에 본원에 기재된 임의의 벡터와 세포를 접촉시킴을 포함한다.
- [0134] 본원의 목적을 위해, T 세포는 임의의 T 세포, 예컨대 배양된 T 세포, 예를 들어 1차 T 세포, 또는 배양된 T 세포주, 예를 들어 Jurkat, SupT1 등으로부터의 T 세포, 또는 포유동물로부터 수득된 T 세포일 수 있다. 포유동

물로부터 수득되는 경우, T 세포는 혈액, 골수, 림프절, 흉선, 또는 기타 조직 또는 체액을 포함하나 이에 제한되지 않는 수많은 공급원으로부터 수득될 수 있다. T 세포는 또한 농축되거나 정제될 수 있다. 바람직하게는, T 세포는 인간 T 세포이다. T 세포는 임의의 유형의 T 세포일 수 있고 임의의 발달 단계일 수 있으며, $CD4^+/CD8^+$ 이중 양성 T 세포, $CD4^+$ 헬퍼 T 세포, 예를 들어 Th_1 및 Th_2 세포, $CD4^+$ T 세포, $CD8^+$ T 세포(예를 들어, 세포독성 T 세포), 종양 침윤 림프구(TIL), 기억 T 세포(예를 들어, 중추 기억 T 세포 및 효과기 기억 T 세포), 나이브(naive) T 세포 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0135] 또한 본 발명은 본원에 기재된 적어도 하나의 숙주 세포를 포함하는 세포의 집단을 제공한다. 세포의 집단은, 임의의 재조합 발현 벡터를 포함하지 않는 적어도 하나의 다른 세포, 예를 들어 숙주 세포(예를 들어 T 세포), 또는 T 세포 이외의 세포, 예를 들어, B 세포, 대식세포, 호중구, 적혈구, 간세포, 내피 세포, 상피 세포, 근육 세포, 뇌 세포 등에 더하여, 기재된 임의의 재조합 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 포함하는 이중 집단일 수 있다. 대안적으로, 세포의 집단은 실질적으로 동종의 집단일 수 있으며, 여기서, 집단은 주로 재조합 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 포함한다(예를 들어, 본질적으로 구성된다). 집단은 또한 집단의 모든 세포가 재조합 발현 벡터를 포함하도록 집단의 모든 세포가 재조합 발현 벡터를 포함하는 단일 숙주 세포의 클론인 세포의 클론 집단일 수 있다. 본 발명의 한 실시태양에서, 세포의 집단은 본원에 기재된 바와 같은 재조합 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 포함하는 클론 집단이다.

[0136] 본 발명의 실시태양에서, 집단의 세포 수는 빠르게 확장될 수 있다. T 세포의 수의 확장은 예를 들어 미국 특허 제8,034,334호; 미국 특허 제8,383,099호; 미국 특허 출원 공개공보 제2012/0244133호; 두들리(Dudley) 등의 문헌[J. Immunother., 26:332-42 (2003)]; 및 리델(Riddell) 등의 문헌[J. Immunol. Methods, 128:189-201(1990)]에 기재된 바와 같이 당분야에 공지된 바와 같은 다수의 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. 실시태양에서, T 세포의 수의 확장은 T 세포를 OKT3 항체, IL-2, 및 피더(feeder) PBMC(예를 들어, 조사된 동종이계 PBMC)와 공동 배양함으로써 수행된다.

[0137] 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 및 숙주 세포(이의 집단 포함)는 단리 및/또는 정제될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단리된"은 그의 자연 환경으로부터 제거됨을 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "정제된"은 순도가 증가됨을 의미하며, 여기서, "순도"는 상대적인 용어이며 절대적인 순도로 반드시 해석될 필요는 없다. 예를 들어, 순도는 약 50% 이상일 수 있거나, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95% 초과일 수 있거나, 약 100%일 수 있다.

[0138] 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터 및 숙주 세포(이의 집단 포함)는 이후 모두 "본 발명의 TCR 물질"로 통칭되며, 조성물, 예컨대 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 발현 벡터, 및 숙주 세포(이의 집단 포함), 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 임의의 본 발명의 TCR 물질을 함유하는 본 발명의 약제학적 조성물은 1종 보다 많은 본 발명의 TCR 물질, 예를 들어 폴리펩티드 및 핵산, 또는 2종 이상의 상이한 TCR을 포함할 수 있다. 대안적으로, 약제학적 조성물은 또 다른 약제학적 활성제(들) 또는 약물(들), 예컨대 화학요법제, 예를 들어 아스파라기나제(asparaginase), 부설판(busulfan), 카르보플라틴(carboplatin), 시스플라틴(cisplatin), 다우노루비신(daunorubicin), 독소루비신(doxorubicin), 플루오로우라실(flourouracil), 겐시타빈(gemcitabine), 하이드록시우레아(hydroxyurea), 메토트렉세이트(methotrexate), 파클리탁셀(paclitaxel), 리투시맙(rituximab), 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine) 등과 조합된 본 발명의 TCR 물질을 포함할 수 있다.

[0139] 바람직하게는, 담체는 약제학적으로 허용되는 담체이다. 약제학적 조성물과 관련하여, 담체는 고려 중인 본 발명의 특정 TCR 물질에 대해 통상적으로 사용되는 임의의 것일 수 있다. 투여 가능한 조성물을 제조하는 방법은 당업자에게 알려져 있거나 명백하며, 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed., Pharmaceutical Press(2012)]에 더 자세히 설명되어 있다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 사용 조건 하에서 유해한 부작용이나 독성이 없는 것이 바람직하다.

[0140] 담체의 선택은 본 발명의 특정 TCR 물질 뿐만 아니라 본 발명의 TCR 물질을 투여하는 데 사용되는 특정 방법에 의해 부분적으로 결정될 것이다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물의 다양한 적합한 제형이 존재한다. 적합한 제형은 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척주강내, 종양내 또는 복강내 투여를 위한 임의의 제형을 포함할 수 있다. 하나 보다 많은 경로를 사용하여 본 발명의 TCR 물질을 투여할 수 있으며, 특정 경우에 특정 경로는 다른 경로보다 더 즉각적이고 효과적인 반응을 제공할 수 있다.

- [0141] 바람직하게는, 본 발명의 TCR 물질은 주사에 의해, 예를 들어 정맥내로 투여된다. 본 발명의 TCR 물질이 본 발명의 TCR을 발현하는 숙주 세포(또는 그의 집단)인 경우, 주사용 세포에 대한 약제학적으로 허용되는 담체는 등장성 담체, 예를 들어 생리 식염수(물 중 약 0.90% w/v의 NaCl, 물 중 약 300 mOsm/l NaCl, 또는 물 1 리터당 약 9.0 g의 NaCl), NORMOSOL R 전해액[애봇(Abbott), 일리노이주 시카고 소재], PLASMA-LYTE A[박스터(Baxter), 일리노이주 디어필드], 물 중 약 5% 텍스트로스, 또는 링거(Ringer)의 락트산염을 포함할 수 있다. 한 실시태양에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 인간 혈청 알부민으로 보충된다.
- [0142] 본 발명의 목적을 위해, 투여된 본 발명의 TCR 물질의 양 또는 용량(예를 들어, 본 발명의 TCR 물질이 하나 이상의 세포인 경우 세포의 수)은 예를 들어, 합리적인 기간 동안 피험체 또는 동물에서 치료학적 또는 예방학적 반응에 영향을 미치기에 충분해야 한다. 예를 들어, 본 발명의 TCR 물질의 용량은 암 항원(예를 들어, 돌연변이된 RAS)에 결합하거나, 약 2시간 이상, 예를 들어 12 내지 24 시간 이상의 기간에 암을 검출, 치료 또는 예방하기에 충분해야 한다. 특정 실시태양에서, 기간은 훨씬 더 길 수 있다. 용량은 본 발명의 특정 TCR 물질의 효능 및 동물(예를 들어, 인간)의 증상, 뿐만 아니라 치료할 동물(예를 들어, 인간)의 체중에 의해 결정될 것이다.
- [0143] 투여 용량을 결정하기 위한 많은 분석이 당업계에 공지되어 있다. 본 발명의 목적을 위해, 각각 상이한 용량의 T 세포가 제공되는 일련의 포유동물들 중에서 한 포유동물에게 소정의 용량의 이러한 T 세포를 투여할 경우 표적 세포가 용해되거나, 본 발명의 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질을 발현하는 T 세포에 의해 IFN- γ 가 분비되는 정도를 비교하는 것을 포함하는 분석은 포유동물에게 투여될 시작 용량을 결정하는 데 사용될 수 있다. 특정 용량의 투여 시 표적 세포가 용해되거나 IFN- γ 가 분비되는 정도는 당업계에 공지된 방법에 의해 분석될 수 있다.
- [0144] 본 발명의 TCR 물질의 용량은 또한 특정한 본 발명의 TCR 물질의 투여에 수반될지도 모르는 부작용의 존재, 성질 및 정도에 따라 결정될 것이다. 전형적으로 담당의사는 연령, 체중, 일반적인 건강, 식이, 성별, 투여할 본 발명의 TCR 물질, 투여 경로 및 치료 중인 암의 위중성과 같은 다양한 요인을 고려하여 각 개별 환자를 치료할 본 발명의 TCR 물질의 투여량을 결정할 것이다. 본 발명의 TCR 물질이 세포의 집단인 실시태양에서, 주입당 투여되는 세포의 수는 예를 들어, 약 1×10^6 내지 약 1×10^{12} 개 세포 또는 그 이상으로 다양할 수 있다. 특정 실시태양에서, 1×10^6 개 미만의 더 적은 세포가 투여될 수 있다.
- [0145] 당업자는 본 발명의 TCR 물질이 변형을 통해 본 발명의 TCR 물질의 치료 또는 예방 효능이 증가되도록 임의의 수의 방식으로 변형될 수 있음을 쉽게 이해할 것이다. 예를 들어, 본 발명의 TCR 물질은 가교를 통해 화학요법제에 직접 또는 간접적으로 접합될 수 있다. 화합물을 화학요법제에 접합시키는 실험은 당업계에 공지되어 있다. 가교 및/또는 화학요법제가 본 발명의 TCR 물질에 일단 부착되면 본 발명의 TCR 물질의 기능, 즉 돌연변이된 RAS에 결합하거나 암을 검출, 치료 또는 예방하는 능력을 방해하지 않는 한, 당업자는 본 발명의 TCR 물질의 기능에 필요하지 않은 본 발명의 TCR 물질 상의 부위가 가교 및/또는 화학요법제를 부착하기에 적합한 부위임을 인식한다.
- [0146] 본 발명의 약제학적 조성물, TCR, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 및 세포의 집단은 암을 치료 또는 예방하는 방법에 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 특정 이론에 얽매이지 않고, 본 발명의 TCR은 돌연변이된 RAS에 특이적으로 결합하여 TCR(또는 관련된 본 발명의 폴리펩티드 또는 단백질)이 세포에 의해 발현될 때, 돌연변이된 RAS를 발현하는 표적 세포에 대한 면역 반응을 중재할 수 있는 것으로 여겨진다. 이와 관련하여, 본 발명은 포유동물에서 암을 치료 또는 예방하기에 효과적인 양으로 본원에 기재된 임의의 약제학적 조성물, TCR, 폴리펩티드 또는 단백질, 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 임의의 핵산 또는 재조합 발현 벡터, 또는 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질을 인코딩하는 재조합 벡터를 포함하는 임의의 숙주 세포 또는 세포의 집단을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물에서 암을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0147] 본 발명의 한 실시태양은 포유동물에서 암에 대하여 면역 반응을 유도하기에 효과적인 양으로 본원에 기재된 임의의 약제학적 조성물, TCR, 폴리펩티드 또는 단백질, 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 임의의 핵산 또는 재조합 발현 벡터, 또는 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질을 인코딩하는 재조합 벡터를 포함하는 임의의 숙주 세포 또는 세포의 집단을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물에서 암에 대하여 면역 반응을 유도하는 방법을 제공한다.
- [0148] 본 발명의 한 실시태양은 포유동물에서 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 본원에 기재된 임의의 약제학적

조성물, TCR, 폴리펩티드 또는 단백질, 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 임의의 핵산 또는 재조합 발현 벡터, 또는 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질을 인코딩하는 재조합 벡터를 포함하는 임의의 숙주 세포 또는 세포의 집단을 제공한다.

[0149] 본 발명의 한 실시태양은 포유동물에서 암에 대한 면역 반응을 유도하는데 사용하기 위한, 본원에 기재된 임의의 억제학적 조성물, TCR, 폴리펩티드 또는 단백질, 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 임의의 핵산 또는 재조합 발현 벡터, 또는 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드 또는 단백질을 인코딩하는 재조합 벡터를 포함하는 임의의 숙주 세포 또는 세포의 집단을 제공한다.

[0150] 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료하다" 및 "예방하다"라는 용어와 이로부터 파생된 단어는 반드시 100% 또는 완전한 치료 또는 예방을 의미하는 것은 아니다. 오히려, 당업자가 잠재적인 이점 또는 치료 효과를 갖는 것으로 인식하는 다양한 정도의 치료 또는 예방이 존재한다. 이와 관련하여, 본 발명의 방법은 포유동물에서 암의 임의의 수준의 치료 또는 예방을 위한 임의의 양을 제공할 수 있다. 또한, 본 발명의 방법에 의해 제공되는 치료 또는 예방은 치료 또는 예방되는 암의 하나 이상의 증상 또는 증후의 치료 또는 예방을 포함할 수 있다. 예를 들어, 치료 또는 예방에는 종양의 퇴행 촉진에 포함될 수 있다. 또한, 본원의 목적을 위해, "예방"은 암의 발병, 또는 그의 증후 또는 증상을 지연시킴을 포괄할 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, "예방"은 암, 또는 그의 증후 또는 증상의 재발을 예방하거나 지연시킴을 포함할 수 있다.

[0151] 포유동물에서 암의 존재를 검출하는 방법이 또한 제공된다. 상기 방법은 (i) 포유동물로부터의 하나 이상의 세포를 포함하는 샘플을 본원에 기재된 본 발명의 임의의 TCR, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 세포의 집단 또는 억제학적 조성물과 접촉시켜 복합체를 형성하는 단계, 및 (ii) 복합체를 검출하는 단계(여기서, 복합체의 검출은 포유동물에서 암의 존재를 나타냄)를 포함한다.

[0152] 포유동물에서 암을 검출하는 본 발명의 방법과 관련하여, 세포의 샘플은 전체 세포, 그의 용해물, 또는 전체 세포 용해물의 분별물, 예를 들어 핵 또는 세포질 분별물, 전체 단백질 분별물, 또는 핵산 분별물을 포함하는 샘플일 수 있다.

[0153] 암을 검출하는 본 발명의 방법의 목적을 위해, 접촉은 포유동물에 대해 시험관내 또는 생체내에서 일어날 수 있다. 바람직하게는, 접촉은 시험관내이다.

[0154] 또한, 복합체의 검출은 당업계에 공지된 임의의 수의 방식을 통해 발생할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 또는 세포의 집단은 예를 들어 방사성 동위원소, 형광단(예를 들어, 플루오레세인 이소티오시아나이트(FITC), 피코에리트린(PE)), 효소(예를 들어, 알칼리성 포스파타제, 양고추냉이 과산화효소) 및 원소 입자(예를 들어, 금 입자)와 같은 검출가능한 표지로 표지화될 수 있다.

[0155] 숙주 세포 또는 세포의 집단이 투여되는 본 발명의 방법의 목적을 위해, 세포는 포유동물에 대해 동종이계 또는 자가유래 세포일 수 있다. 바람직하게는, 세포는 포유동물에 대해 자가유래 세포이다.

[0156] 본 발명의 방법과 관련하여, 암은 임의의 암, 예를 들어 급성 림프구성 암, 급성 골수성 백혈병, 폐포 횡문근육종, 골암, 뇌암, 유방암, 항문, 항문관, 또는 항문 직장의 암, 눈의 암, 간내 담관의 암, 관절의 암, 목, 담낭 또는 흉막의 암, 코, 비강 또는 중이의 암, 구강암, 질암, 외음부암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막암, 식도암, 자궁경부암, 위장관 유암종, 신경교종, 호지킨 림프종, 하인두암, 콩팥암, 후두암, 간암, 폐암, 악성 중피종, 흑색종, 다발성 골수종, 비인두암, 비호지킨 림프종, 구인두암, 난소암, 음경암, 췌장암, 복막, 대장암 및 장간막의 암, 인두암, 전립선암, 직장암, 신장암, 피부암, 소장암, 연조직암, 위암, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 요관암 및 방광암일 수 있다. 바람직한 암은 췌장암, 결장직장암, 폐암, 자궁내막암, 난소암 또는 전립선암이다. 바람직하게는, 폐암은 폐선암이고, 난소암은 상피 난소암이며, 췌장암은 췌장선암이다. 본 발명의 실시태양에서, 암은 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열을 발현하며, 여기서, 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열은 돌연변이된 인간 KRAS, 돌연변이된 인간 HRAS, 또는 돌연변이된 인간 NRAS 아미노산 서열이다. 암에 의해 발현되는 돌연변이된 인간 KRAS, 돌연변이된 인간 HRAS, 및 돌연변이된 인간 NRAS는 본 발명의 다른 양태와 관련하여 본원에 기재된 바와 같을 수 있다.

[0157] 본 발명의 방법에서 언급된 포유동물은 임의의 포유동물일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "포유동물"은 마우스 및 햄스터와 같은 설치목의 포유동물 및 토끼와 같은 중치목의 포유동물을 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 포유동물을 지칭한다. 포유동물은 고양이과(고양이) 및 개과(개)를 포함하는 육식 동물목에

서 유래하는 것이 바람직하다. 포유동물은 소류(소) 및 돼지류(돼지)를 포함하는 우제목 또는 말류(말)를 포함하는 기재목에서 유래하는 것이 더 바람직하다. 포유동물은 영장류, 세보이드(Ceboid) 또는 시모이드(Simoid)(원숭이)목 또는 유인원목(인간 및 유인원)인 것이 가장 바람직하다. 특히 바람직한 포유동물은 인간이다.

[0158] 전술된 내용은 단지 실시태양의 예임을 주지해야 한다. 다른 예시적인 실시태양은 본원의 전체 기재내용으로부터 명백하다. 또한, 이들 실시태양의 각각이 본원에 제공된 다른 실시태양과 다양하게 조합되어 사용될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0159] 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시하지만, 물론 그 범주를 어떤 식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0160] 실시예 1

[0161] 본 실시예는 RAS^{G12V}에 반응성인 말초 혈액 림프구(PBL)의 식별을 나타낸다.

[0162] PBL을 CD4 또는 CD8 메모리 및 효과기 T 세포로 분류하였다.

[0163] CD4 또는 CD8 세포가 풍부한 환자 4360의 PBL에 대해 시험관내 자극(IVS)을 별도로 수행하였다. PBL을 10 µg/ml의 RAS^{G12V} 긴 펩티드(LP)(MTEYKLVVVGAVGVGKSALTIQLI, 서열 번호 30)가 적재된 DC로 자극하였다. 2주간의 자극 후, T 세포를 재자극하고 FACS-분류하였다. 도 1a는 CD4 림프구 T 세포가 RAS^{G12V} LP IVS에 이어 OX40 및 41BB 표면 마커의 높은 발현에 대해 분류되는 게이팅된 전략을 보여주는 유세포 분석 점 도표를 제시한다(DMSO로 처리된 DC를 음성 대조군으로 사용함). 그런 다음 도 1a에 지시된 바와 같이 분류된 세포를 분류하고 14일 동안 급속 확장(REP: rapid expansion)을 사용하여 확장시켰다.

[0164] 이어서, 확장된 세포를 10 µg/ml의 RAS^{G12V} LP가 적재된 DC 또는 DMSO로 처리된 DC로 자극하였다. 도 1b에 지시된 바와 같이 OX40 및 41BB 표면 마커를 고도로 발현하는 CD4 림프구 T 세포를 단일 세포 서열분석을 위해 96웰 플레이트로 분류하였다.

[0165] 상기 IVS 이후의 세포를, WT/돌연변이체 탠덤 미니유전자(TMG: tandem minigene)로 형질감염된 DC 또는 1 µg/ml로 RAS^{G12V} LP(서열 번호 30) 또는 RAS^{WT} LP(MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLI, 서열 번호 27)가 적재된 DC 또는 등가량의 DMSO로 처리된 DC와 공동 배양함으로써 RAS에 대한 반응성에 대하여 시험하였다. 자극된 후 REP를 사용하여 확장되었지만 위에 설명된 대로 도 1a에서와 같이 분류되지 않은 세포("분류되지 않은" 세포) 또는 단지 IL2와 함께 성장하고 RAS 항원을 보유하는 DC로 자극되지 않은 세포("IVS가 없는" 세포)를 대조군으로 사용하였다. 또한, 항-CD28/CD3 비드를 사용한 T 세포와 사용하지 않은 T 세포를 각각 음성 및 양성 대조군으로 사용하였다. 밤새 공동 배양한 후, 세포를 IFN-γ ELISpot(도 1c) 및 유세포 분석에 의해 살아있는/CD3⁺/CD4⁺ 게이팅된 집단에서 41BB/OX40 표면 마커 상향 조절에 대해 분석하였다(도 1d).

[0166] 실시예 2

[0167] 본 실시예는 실시예 1의 PBL의 특성화를 나타낸다.

[0168] 도 1b에서 세포의 84.2%에서 보여지는 바와 같이, RAS^{G12V} LP IVS(분류 후 하나의 REP 포함) 후, 실시예 1의 CD4 PBL 세포에 대해 시험을 수행하였다. 세포를 다양한 농도의 RAS^{G12V} LP 또는 RAS^{WT} LP가 적재된 DC와 공동 배양하였다. 밤새 공동 배양한 후, IFN-γ ELISpot(도 2a) 및 유세포 분석(도 2b, 살아있는/CD3⁺/CD4⁺ 게이팅된 집단에서의 41BB/OX40 표면 마커 상향 조절)을 사용하여 세포를 분석하였다. RAS^{G12V}에 대한 강한 결합력이 관찰되었다(약 10 pg/ml 이하의 LP).

[0169] IFN-γ ELISpot(도 3, 왼쪽 축 및 막대) 및 41BB/OX40 유세포 분석(도 3, 오른쪽 축 및 원)을 사용하여 RAS^{G12V} LP IVS를 겪은 CD4 PBL에 의해 인식되는 MHC-II 제한 요소를 식별하였다. 환자의 MHC-II α 및 β쇄의 상이한 조합을 포함하고 RAS^{G12V} LP가 적재된 DNA 플라스미드로 형질감염된 COS7과 함께 세포를 공동 배양하였다. DPB1*03:01에 의해 제한되는 RAS^{G12V}에 대하여 세포 반응성이 발견되었다.

[0170] 실시예 3

[0171] 본 실시예는 본 발명의 실시태양에 따라 실시예 2의 PBL의 TCR의 식별을 나타낸다.

[0172] LP IVS 후 환자 4360 CD4 PBL로부터 단일 세포 서열분석에 의해 식별된 2개의 TCR(TCR1, TCR2)(도 1b에 도시되고 실시예 1에 설명된 바와 같이 세포의 84.2% 이내)을 서열분석하였다.

[0173] 표 6은 4360 TCR1의 서열을 보여주고, CDR 서열에 밑줄이 그어져 있다.

[0174] [표 6]

TCR 명칭	TCR 채	아미노산 서열
4360 TCR1	알파 채 가변 영역 (TRAV17*01+TRAJ58*01) (야생형 N-말단 신호 펩티드 포함)	METLLGVSLVILWLQLAVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNC SYK <u>TSINNLQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHS</u> GRLRVTLDTSKKSS SLLITASRAADTASYFCATDGETSGSRLTFGEGTQLTVNP (서열 번호 7) 또는 METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNC SYK <u>KTSINNLQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHS</u> GRLRVTLDTSKKSS SLLITASRAADTASYFCATDGETSGSRLTFGEGTQLTVNP (서열 번호 129)
	알파 채 가변 영역 (TRAV17*01+TRAJ58*01) (변이체 N-말단 신호 펩티드 포함)	MATLLGVSLVILWLQLAVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNC SYK <u>TSINNLQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHS</u> GRLRVTLDTSKKSS SLLITASRAADTASYFCATDGETSGSRLTFGEGTQLTVNP (서열 번호 63) 또는 MATLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNC SYK <u>KTSINNLQWYRQNSGRGLVHLILIRSNEREKHS</u> GRLRVTLDTSKKSS SLLITASRAADTASYFCATDGETSGSRLTFGEGTQLTVNP (서열 번호 130)
	베타 채 가변 영역 (TRBV20-1*03 + TRBJ1-5*01 + TRBD1*01) (야생형 N-말단 신호 펩티드 포함)	MALLLLLLGPGISLLPGSLAGSGLGAVVSQHPSWWICKSGTSVKI ECRSLDFQATTMFWYRQFPKQSLMLMATSNESKATYEQGVEK DKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYIC <u>SASRGATGQPQH</u> FGDG TRLSIL (서열 번호 8) 또는 MALLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWWICKSGTSVKIECRSLDFQATT MFWYRQFPKQSLMLMATSNESKATYEQGVEKDKFLINHASLTL STLTVTSAHPEDSSFYIC <u>SASRGATGQPQH</u> FGDGTRLSIL (서열 번호 65)

[0175]

TCR 명칭	TCR 채	아미노산 서열
	베타 채 가변 영역 (TRBV20-1*03 + TRBJ1-5*01 + TRBD1*01) (야생형 N-말단 신호 펩티드 포함)	MLLLLLLLPGISLLLPGLAGSGLGAVVSQHPSWWICKSGTSVKIE CRSLDFQATTMFWRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKD KFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSASRGATGQPQHFGDGT RLSIL (서열 번호 64) 또는 MLLLLLLLPGSGLGAVVSQHPSWWICKSGTSVKIECRSLDFQATT MFWRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTL STLTVTSAHPEDSSFYICSASRGATGQPQHFGDGTLSIL (서열 번호 66)
	알파 (TRAV17*01+TRA J58*01) (N-말단 신호 펩티드가 없는 IMGT 예측된 서열)	SQQGEEDPQALSIQEGENATMNC SYKTSINN LQWYRQNSGRGLV HLILIRSNEREKHSGLRVTLDTSKKSSLLITASRAADTASYFCAT DGETSGSRLTFGEGTQLTVNP (서열 번호 47)
	베타 (TRBV20-1*03 + TRBJ1-5*01 + TRBD1*01) (N-말단 신호 펩티드가 없는 IMGT 예측된 서열)	GAVVSQHPSWWICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWRQFPKQSL MLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDS SFYICSASRGATGQPQHFGDGTLSIL (서열 번호 48)
	알파 (TRAV17*01+TRA J58*01) (N-말단 신호 펩티드가 없는 SignalIP 예측된 서열)	QQGEEDPQALSIQEGENATMNC SYKTSINN LQWYRQNSGRGLVH LILIRSNEREKHSGLRVTLDTSKKSSLLITASRAADTASYFCATD GETSGSRLTFGEGTQLTVNP (서열 번호 67)
	베타 (TRBV20-1*03 + TRBJ1-5*01 + TRBD1*01) (N-말단 신호 펩티드가 없는 SignalIP 예측된 서열)	GSGLGAVVSQHPSWWICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWRQFP KQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHP EDSSFYICSASRGATGQPQHFGDGTLSIL (서열 번호 68) 또는 AVVSQHPSWWICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWRQFPKQSLM LMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSS FYICSASRGATGQPQHFGDGTLSIL (서열 번호 76)

[0176]

[0177]

TCR2는 ASSSGTGVAEAF(서열 번호 26)의 CDR3 β 서열을 갖는 것으로 밝혀졌다. 서열은 또한 첫 번째 아미노산(알라닌)에 대하여 시스템인 N-말단을, 최종 아미노산(페닐알라닌)에 대하여 페닐알라닌 C-말단을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0178]

4개의 종양 단편으로부터의 DNA 추출물의 심층 서열분석(deep sequencing)[어댑티브 바이오테크놀로지스(Adaptive Biotechnologies), 미국 워싱턴주 시애틀 소재]은 이들 단편 중 하나에 존재하는 TCR1(100,000개 세포에서 5.7회 반복)을 밝혀냈지만 TCR2는 어느 것에도 존재하지 않았다.

[0179]

실시예 4

[0180]

본 실시예는 본 발명의 실시태양에 따라 TCR1 및 TCR2를 인코딩하는 레트로바이러스 벡터의 작성을 나타낸다.

[0181]

벡터로의 클로닝을 용이하게 하기 위해 베타 채의 N-말단 신호 펩티드의 위치 2에서의 아미노산 잔기를 알라닌으로 변경함을 제외하고는 TCR1의 TCR 알파 및 베타 채 가변 영역을 인코딩하는 MSGV1 기반-레트로바이러스 벡터를 작성하였다. 아래에 보다 상세히 기재된 바와 같이, 야생형 TCR에 대한 추가의 변형이 이루어졌다.

[0182]

CD22-특이적 TCR의 작성을 이전에 기재된 바와 같이 수행하였다[진(Jin) 등의 문헌 "JCI Insight, 3(8):e99488(2018)", 그의 전체가 본원에 참조로 포함됨]. 간단히 말해서, TCR β VDJ 영역을 마우스 TCR β 불변 채

에 융합하였고, TCR α VJ 영역을 마우스 TCR α 불변 쇠에 융합하였다. 특정 이론 또는 기전에 얽매이지 않고, 뮤린 불변 영역을 사용하면 TCR 발현 및 기능이 개선되는 것으로 여겨진다[코헨(Cohen) 등의 문헌 "Cancer Res., 66(17): 8878-8886 (2006)"].

[0183] 또한, 뮤린 TCR α 및 TCR β 불변 쇠를 시스테인-변형하였고, 막관통 소수성 돌연변이를 뮤린 TCR α 불변 쇠에 도입하였다. 특정 이론이나 기전에 얽매이지 않고, 이러한 변형은 도입된 TCR 쇠의 우선적인 짝형성 및 향상된 TCR 표면 발현 및 기능을 초래하는 것으로 여겨진다[코헨(Cohen) 등의 문헌 "Cancer Res., 67(8):3898-903 (2007)", 하가-프리드만(Haga-Friedman) 등의 문헌 "J. Immu., 188: 5538-5546 (2012)"].

[0184] TCR β 및 TCR α 쇠를, 두 쇠의 필적할만한 발현 효율을 보장하도록 푸린 SGSG P2A 연결기 (RAKRS GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)(서열 번호 25)에 의해 분리하였다[심차크(Szymczak) 등의 문헌 "Nat. Biotechnol., 22(5):589-94 (2004)"].

[0185] TCR 발현 카세트의 MSGV1 벡터 5'NcoI 부위로의 클로닝을 허용하기 위해, TCRV β 쇠의 두 번째 아미노산(N-말단 신호 펩티드 내의 두 번째 아미노산)을 알라닌(A)으로 변경하였다. 발현 카세트는 하기 구성을 가졌다: 5'NcoI-VDJ β -mC β -푸린/SGSG/P2A-VJ α -mC α -SalI3'. TCR의 뉴클레오티드 서열을 Genscript 코돈 최적화 도구에 의해 인간 T 세포 발현을 위해 코돈 최적화하였다. 본 실시예는 5'TCR β 에서 TCR α 3' 방향으로 바이시스트론(bicistronic) 벡터의 합성을 설명하지만, TCR β 에서 TCR α 로의 순서는 뒤바뀔 수 있다. 벡터 삽입 서열은 인간 조직에서의 발현을 위해 코돈 최적화되었다.

[0186] 실시예 5

[0187] 본 실시예는 본 발명의 실시태양에 따라 실시예 4의 레트로바이러스 벡터를 사용하여 실시예 3에서 식별된 실시예 2의 PBL의 TCR의 특성화를 나타낸다.

[0188] TCR1 및 TCR2 각각을 Jurkat-CD4-NFAT-루시페라제 세포주 내로 바이러스 형질도입한 후, RAS^{G12V} LP, RAS^{WT} LP가 1 μ g/ml로 적재된 DC, 또는 등가량의 DMSO로 처리된 DC와 공동 배양하였다. 루시페라제 활성을 측정하였다(도 4a).

[0189] 환자 4360의 PBL에 TCR1 또는 TCR2를 형질도입하거나, 음성 대조군의 경우 WT GFP, 빈 플라스미드(Mock)를 형질도입하거나, 형질도입하지 않은 채로 두었다. 양성 대조군의 경우, LP IVS 이후의 PBL(실시예 1, 도 1 및 도 2)을 사용하였다. 이어서, 세포를 RAS^{G12V} LP 또는 RAS^{WT} LP가 적재된 자가유래 DC와 공동 배양하거나, RAS^{G12V} 전장(FL)(서열 번호 14) 또는 RAS^{WT} FL(서열 번호 10)로 mRNA 형질감염된 자가유래 DC와 공동 배양하였다. 단독 배양된 T 세포 및 DMSO와 함께 배양한 PBL을 음성 대조군으로 사용하였다. 항-CD3/항-CD28 항체-접합된 다이나비즈로 활성화된 PBL을 양성 대조군으로 사용하였다. 또한, LP IVS 후의 PBL을 양성 대조군으로 사용하였다. TCR 반응성을 CD3+/CD8+ 게이팅된 세포(도 4b) 또는 CD3+/CD4+ 게이팅된 세포(도 4c)의 4-1BB 및 OX40(% 4-1BB+/OX40+) 발현에 대하여 유세포 분석에 의해 평가하였다.

[0190] 실시예 6

[0191] 본 실시예는 IVS 후 TIL이 RAS^{G12V}에 반응성이고 TCR1과 동일한 MHC-II 제한을 인식하는 것으로 밝혀졌음을 나타낸다.

[0192] TIL 단편을 세포 공급원으로 사용하였으며 IVS에 의해 자극하였다. TIL을 RAS^{G12V} LP 펩티드로 펄스화된 자가유래 DC와 공동 배양하거나, RAS^{G12V} FL로 RNA 형질감염된 자가유래 DC와 공동 배양하였다. IVS의 임의의 단계에서 세포가 충분하지 않으면 일부 단편을 다른 단편과 함께 풀링하였다. 단독으로 배양되고 DMSO가 적재된 DC와 공동 배양된 T 세포(TIL)를 음성 대조군으로 사용하였다. 항-CD3/항-CD28 항체-접합된 다이나비즈와 함께 배양된 TIL을 양성 대조군으로 사용하였다. IVS 후 TIL을 유세포 분석에 의한 41BB 및 OX40의 발현 측정(도 5a), 및 IFN- γ 분비에 대한 IFN- γ ELISPOT 측정(표 7)에 의해 반응성에 대하여 시험하였다.

[0193] [표 7]

	3e4 세포 당 스팟의 수			
	F4 LP	*F3 LP	*F22 LP	*F6 FL
RAS ^{WT} FL	47	58	593	68
RAS ^{G12V} FL	1108	371	1278	240
RAS ^{WT} LP	55	93	742	61
RAS ^{G12V} LP	1070	393	1508	286
DMSO	14	91	708	55
T 세포 단독	9	22	527	51
CD3/CD28 다이나미즈	715	795	994	446
* 풀링된 TIL				

[0194]

[0195] IVS 후 4360 CD4 TIL에 의해 인식되는 MHC-II 제한 요소를 IFN- γ ELISpot에 의해 결정하였다. 환자의 MHC-II α 및 β 쇄의 상이한 조합을 포함하고 RAS^{G12V} LP가 적재된 DNA 플라스미드로 형질감염된 COS7과 함께 세포를 공동 배양하였다. TCR1이 바이러스에 의해 형질도입된 PBL을 양성 대조군으로 사용하였다. 결과는 도 5b에 제시되어 있다. IVS 후 TIL은 TCR1과 동일한 MHC-II 제한을 인식하는 것으로 밝혀졌다.

[0196] **실시예 7**

[0197] 본 실시예는 TIL에서 발견된 TCR이 종양 단편에서 지속됨을 나타낸다.

[0198] 단일 세포 서열분석을 사용하여, 실시예 6에 기재된 바와 같이 IVS 후 TIL로부터 6개의 추가 TCR 서열을 발견하였다(TCR 5 내지 10).

[0199] 표 8은 4360 TCR5의 서열을 보여주고, CDR 서열에 밑줄이 그어져 있다

[0200] [표 8]

TCR 명칭	TCR 체	아미노산 서열
4360 TCR5	알파 체 가변 영역 (TRAV13-2*01 + TRAJ23*01) (야생형 N-말단 신호 펩티드 포함)	MAGIRALFMYLWLQLDWVSRGESVGLHLPTLSVQEGDNSIINCAY SNSASDYFIWYKQESGKGPQFIIDIRSNMDKRQGQRTVLLNKTV KHLSLQIAATQPGDSAVYFCAERGRGGKLI FGQGT ELSVKP (서열 번호 37)
	베타 체 가변 영역 (TRBV20-1*01 + TRBJ2-3*01 + TRBD1*01) (변이체 N-말단 신호 펩티드 포함)	MALLLLLLGPGISLLPGSLAGSGLGAVVSQHPSWWICKSGTSVKI ECRSLDFQATTMFWYRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEK DKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSAGRASTDTQYFGPGT RLTVL (서열 번호 38) 또는 MALLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWWICKSGTSVKIECRSLDFQATT MFWYRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTL STLTVTSAHPEDSSFYICSAGRASTDTQYFGPGTRLTVL (서열 번호 69)
	베타 체 가변 영역 (TRBV20-1*01 + TRBJ2-3*01 + TRBD1*01) (야생형 N-말단 신호 펩티드 포함)	MLLLLLLLGPGISLLPGSLAGSGLGAVVSQHPSWWICKSGTSVKIE CRSLDFQATTMFWYRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKD KFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSAGRASTDTQYFGPGTR LTVL (서열 번호 70) 또는 MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWWICKSGTSVKIECRSLDFQATT MFWYRQFPKQSLMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTL STLTVTSAHPEDSSFYICSAGRASTDTQYFGPGTRLTVL (서열 번호 71)

[0201]

TCR 명칭	TCR 쇠	아미노산 서열
	알파 (TRAV13-2*01 + TRAJ23*01) (N-말단 신호 펩티드가 없는 IMGT 예측된 서열)	GESVGLHLPTLSVQEGDNSIINCAYSNSASDYFIWYKQESGKGPQ FIIDIRSNMDKRQGGQRTVLLNKTVKHLSLQIAATQPGDSAVYFCA ERGRGGKLI FGQGTLSVKP (서열 번호 49)
	베타 (TRBV20-1*01 + TRBJ2-3*01 + TRBD1*01) (N-말단 신호 펩티드가 없는 IMGT 예측된 서열)	GAVVSQHPSWWICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFPKQSL MLMATSNEGSKATYEQQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDS SFYICSAGRASTDTQYFGPGTRLTVL (서열 번호 50)
	알파 (TRAV13-2*01 + TRAJ23*01) (N-말단 신호 펩티드가 없는 SignalP 예측된 서열)	ESVGLHLPTLSVQEGDNSIINCAYSNSASDYFIWYKQESGKGPQFI IDIRSNMDKRQGGQRTVLLNKTVKHLSLQIAATQPGDSAVYFCAER GRGGKLI FGQGTLSVKP (서열 번호 72)
	베타 (TRBV20-1*01 + TRBJ2-3*01 + TRBD1*01) (N-말단 신호 펩티드가 없는 SignalP 예측된 서열)	GSGLGAVVSQHPSWWICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFP KQSLMLMATSNEGSKATYEQQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHP EDSSFYICSAGRASTDTQYFGPGTRLTVL (서열 번호 73) 또는 AVVSQHPSWWICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFPKQSLM LMATSNEGSKATYEQQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSF YICSAGRASTDTQYFGPGTRLTVL (서열 번호 102)

[0202]

[0203]

TCR 6-10은 하기 CDR3 β 서열을 갖는 것으로 밝혀졌다. TCR 6: ASTLQGRAGANVLT(서열 번호 29); TCR 7: ASSQPGLAGGGDTQY(서열 번호 59); TCR 8: ASSQSTSGSGSSIQY(서열 번호 60); TCR 9: ATSRDVGSEYQY(서열 번호 61); TCR10: ASSPNAGNTEAF(서열 번호 62). TCR 5-10은 또한 첫 번째 아미노산(세린/알라닌)에 대하여 시스테인 N-말단을 갖는 것으로 밝혀졌고 TCR 5-9는 최종 아미노산(티로신/페닐알라닌)에 대하여 페닐알라닌 C-말단을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0204]

환자 4360으로부터의 4개의 상이한 종양 단편(FrTu)의 심층 서열분석 결과는 TCR 5가 시험된 모든 단편에 존재하고, TCR 6,8 및 9가 하나의 단편에 존재하며, TCR 7이 2개의 단편에 존재하고, TCR 10이 어디에도 존재하지 않음을 보여준다.

[0205]

TCR 바이러스 형질도입된 PBL을 RAS^{G12V} 또는 RAS^{WT} LP가 적재된 자가유래 DC와의 공동 배양에 의해 반응성에 대해 시험하였다. DMSO가 적재된 DC를 음성 대조군으로 사용하였다. 항-CD3/항-CD28 항체-접합된 다이나비즈와 함께 배양된 PBL을 양성 대조군으로 사용하였다. IFN- γ ELISPOT 측정을 수행하였다(도 6). TCR 6, 7, 9 또는 10에서는 반응성이 감지되지 않았다. TCR8은 모든 실험에서 반응성을 나타내었고 더 이상 추적하지 않았다.

[0206]

실시예 8

[0207]

본 실시예는 본 발명의 실시태양에 따라 TCR5를 인코딩하는 레트로바이러스 벡터의 작성을 나타낸다.

[0208]

벡터로의 클로닝을 용이하게 하기 위해 베타 쇠의 N-말단 신호 펩티드의 위치 2에서의 아미노산 잔기를 알라닌으로 변경함을 제외하고 TCR1의 TCR 알파 및 베타 쇠 가변 영역을 인코딩하는 MSGV1 기반 레트로바이러스 벡터를 작성하였다. 아래에 보다 상세히 기재된 바와 같이, 야생형 TCR에 대한 추가의 변형이 이루어졌다.

[0209]

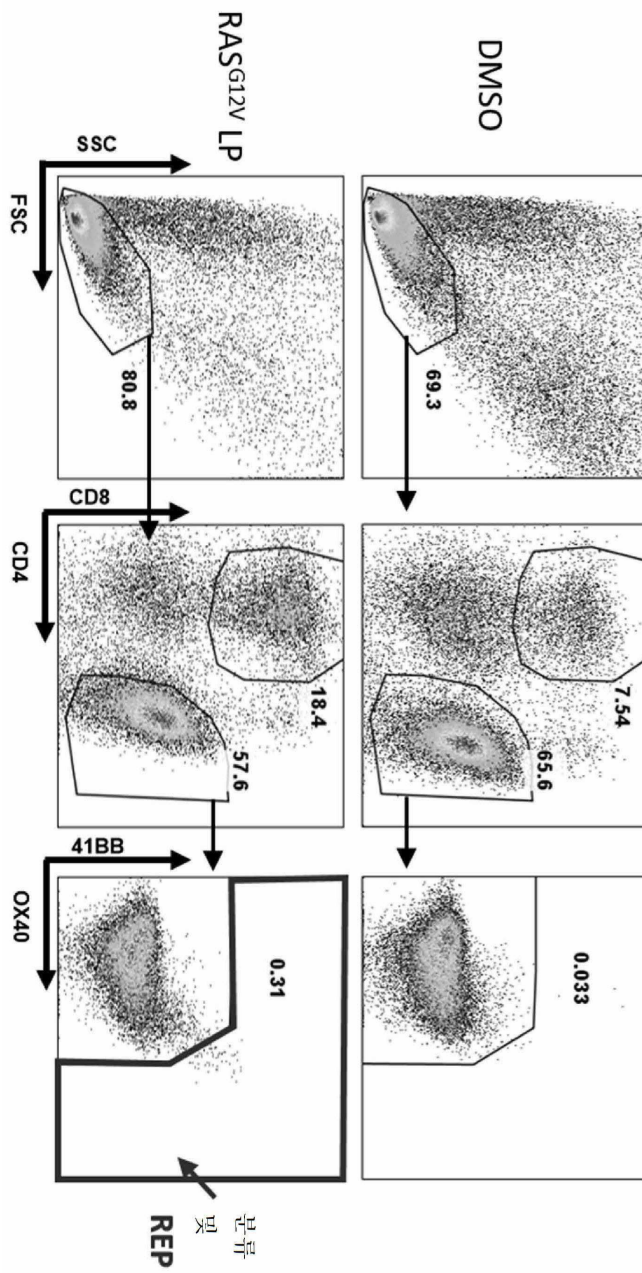
CD22-특이적 TCR의 작성을 이전에 기재된 바와 같이 수행하였다[진(Jin) 등의 문헌 "JCI Insight, 3(8): e99488 (2018)", 그의 전체가 본원에 참조로 포함됨]. 간단히 말해서, TCR β VDJ 영역을 마우스 TCR β 불변 쇠에 융합하였고, TCR α VJ 영역을 마우스 TCR α 불변 쇠에 융합하였다. 특정 이론 또는 기전에 얽매이지 않고, 무린 불변 영역을 사용하면 TCR 발현 및 기능이 개선되는 것으로 여겨진다[코헨(Cohen) 등의 문헌 "Cancer

Res., 66(17): 8878-8886 (2006)"].

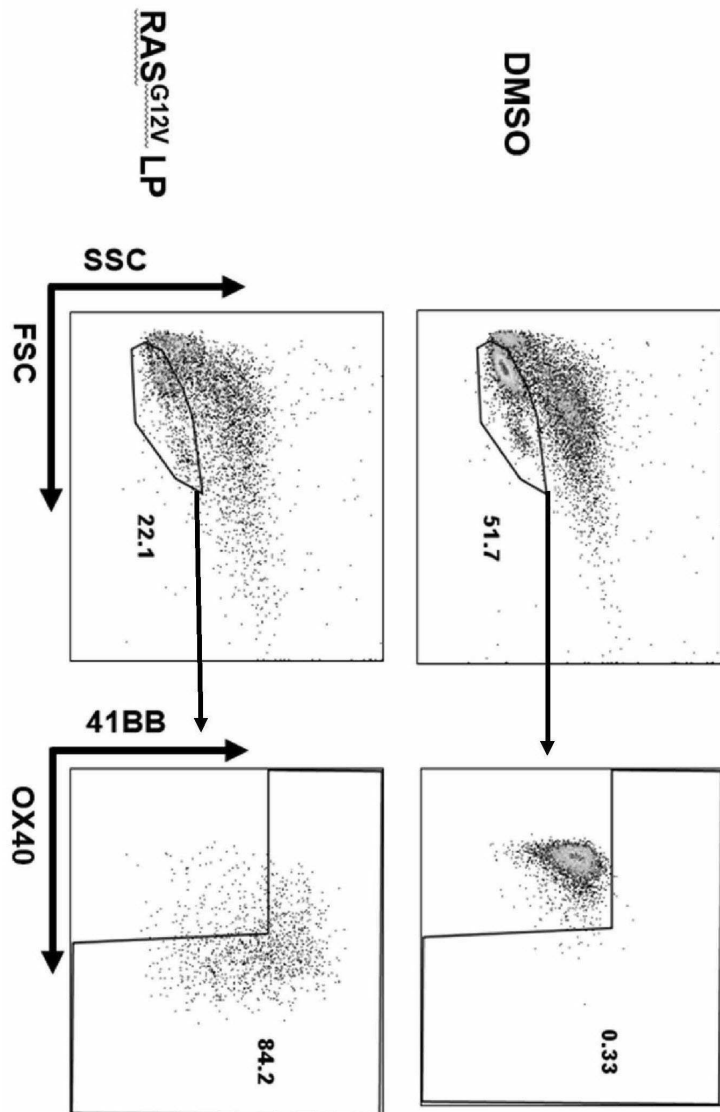
- [0210] 또한, 뮤린 TCR α 및 TCR β 불변 채를 시스테인-변형하였고, 막관통 소수성 돌연변이를 뮤린 TCR α 불변 채에 도입하였다. 특정 이론이나 기전에 얽매이지 않고, 이러한 변형은 도입된 TCR 채의 우선적인 짝형성 및 향상된 TCR 표면 발현 및 기능을 초래하는 것으로 여겨진다[코헨(Cohen) 등의 문헌 "Cancer Res., 67(8):3898-903 (2007)", 하가-프리드만(Haga-Friedman) 등의 문헌 "J. Immu., 188: 5538-5546 (2012)"].
- [0211] TCR β 및 TCR α 채를, 두 채의 필적할만한 발현 효율을 보장하도록 푸린 SGSG P2A 연결기 (RAKRS GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP)(서열 번호 25)에 의해 분리하였다[심차크(Szymczak) 등의 문헌 "Nat. Biotechnol, 22(5):589-94 (2004)"].
- [0212] TCR 발현 카세트의 MSGV1 벡터 5'NcoI 부위로의 클로닝을 허용하기 위해, TCRV β 채의 두 번째 아미노산(N-말단 신호 펩티드 내의 두 번째 아미노산)을 알라닌(A)으로 변경하였다. 발현 카세트는 하기 구성을 가졌다: 5'NcoI-VDJ β -mC β -푸린/SGSG/P2A-VJ α -mC α -Sal I3'. TCR의 뉴클레오티드 서열을 Genscript 코돈 최적화 도구에 의해 인간 T 세포 발현에 대해 코돈 최적화하였다. 본 실시예는 5' TCR β 에서 TCR α 3' 방향으로 바이시스트론 벡터의 합성을 설명하지만, TCR β 에서 TCR α 로의 순서는 뒤바뀔 수 있다. 벡터 삽입 서열은 인간 조직에서의 발현을 위해 코돈 최적화되었다.
- [0213] **실시예 9**
- [0214] 본 실시예는 본 발명의 실시태양에 따른 TCR1 및 TCR5의 결합력을 나타낸다.
- [0215] 실시예 4 및 8에 기재된 레트로바이러스 벡터를 사용하여 TCR1 및 TCR5를 PBL 내로 바이러스로 형질도입한 후, 상이한 농도의 RAS^{G12V} LP 또는 RAS^{WT} LP가 적재된 자가유래 DC와 공동 배양하였다. 4-1BB 및 OX40(% 4-1BB+/OX40+) 발현에 대한 유세포 분석 및 IFN- γ 분비에 대한 ELISPOT 측정(3e4 세포당 반점의 수) 결과는 도 7a 내지 7g에 제시되어 있다.
- [0216] 본원에 인용된 간행물, 특허 출원 및 특허를 포함한 모든 참고문헌은, 각 참고문헌이 개별적으로 및 구체적으로 참고로 포함되는 것으로 지시되고 그 전체가 본원에 제시된 것과 동일한 정도로 참고로 본원에 포함된다.
- [0217] 본 발명을 설명하는 데 있어서(특히 하기 청구범위와 관련하여) 용어 "하나" 및 "한개" 및 "그" 및 "적어도 하나", 및 유사한 지시체의 사용은, 본원에 달리 지시되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 단수 및 복수 둘 다를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 하나 이상의 항목의 목록이 수반되는 "적어도 하나"라는 용어(예를 들어, "A 및 B 중 적어도 하나")의 사용은, 본원에 달리 지시되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 나열된 항목들로부터 선택된 하나의 항목(A 또는 B) 또는 나열된 항목 중 둘 이상의 임의의 조합(A 및 B)을 의미하는 것으로 해석되어야 한다. "포함하는", "갖는", "포함되는" 및 "함유하는"이라는 용어는, 달리 언급되지 않는 한, 개방형 용어(즉, "포함하지만 이에 제한되지 않는"을 의미함)로 해석되어야 한다. 본원에서 값의 범위에 대한 언급은, 본원에 달리 지시되지 않는 한 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 약식 방법으로서 역할을 하기 위한 것일 뿐이며, 각각의 개별 값은 본원에 개별적으로 인용된 것처럼 명세서에 포함된다. 본원에 기재된 모든 방법은, 본원에 달리 지시되거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 모든 예 또는 예시적인 언어(예를 들어, "~와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 설명하기 위한 것이며 달리 청구되지 않는 한 본 발명의 범주를 제한하지 않는다. 명세서의 어떤 언어도 청구되지 않은 요소를 본 발명의 실행에 필수적인 것으로 나타낸다고 해석되어서는 안 된다.
- [0218] 본 발명을 수행하기 위해 본 발명자들에게 알려진 최상의 방식을 포함하여 본 발명의 바람직한 실시태양이 본원에 기재된다. 이러한 바람직한 실시태양의 변형은 전술한 기재내용을 읽을 때 당업자에게 명백해질 수 있다. 본 발명자들은 적절하다면 당업자가 그러한 변형을 사용하기를 기대하고, 본 발명자들은 본원에 구체적으로 기재된 것과는 다르게 본 발명이 실시되기를 의도한다. 따라서, 본 발명은 적용 가능한 법률이 허용하는 바에 따라 본원에 첨부된 청구범위에 인용된 대상의 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 더욱이, 본원에 달리 지시되거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 본 발명의 모든 가능한 변형에서의 상기-기재된 요소의 임의의 조합은 본 발명에 포괄된다.

도면

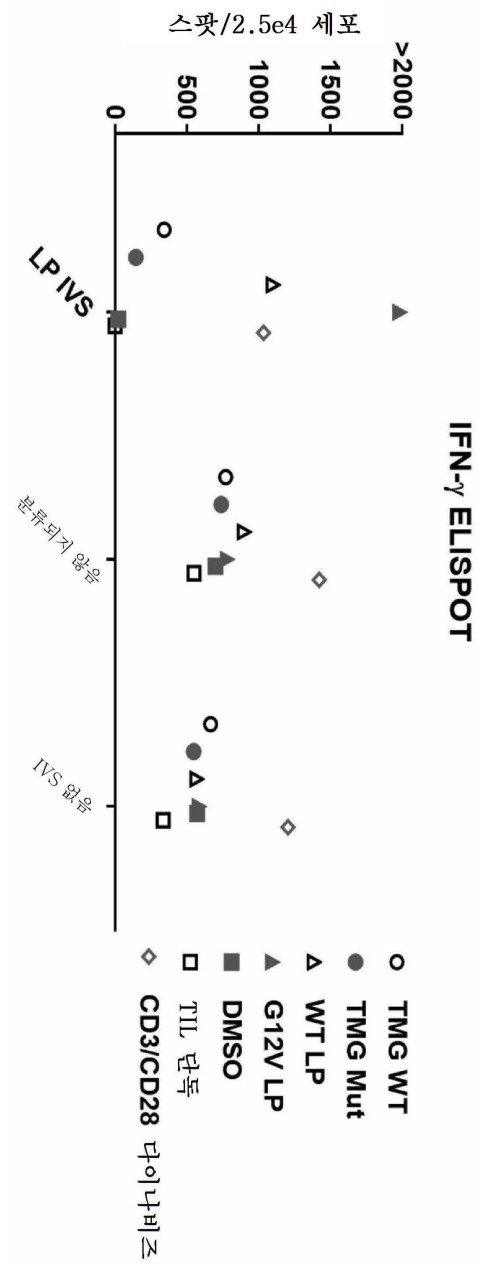
도면1a



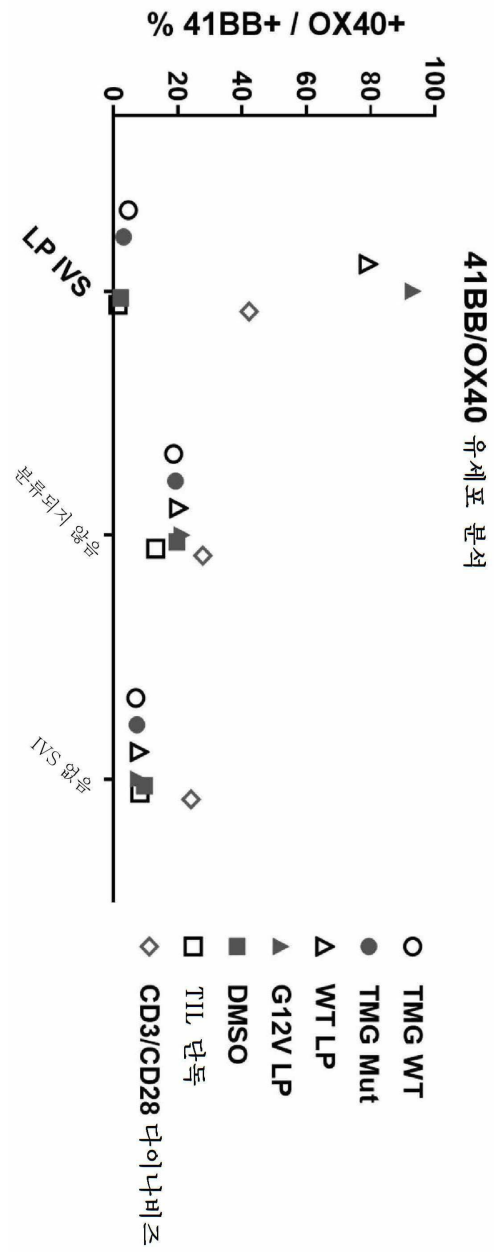
도면1b



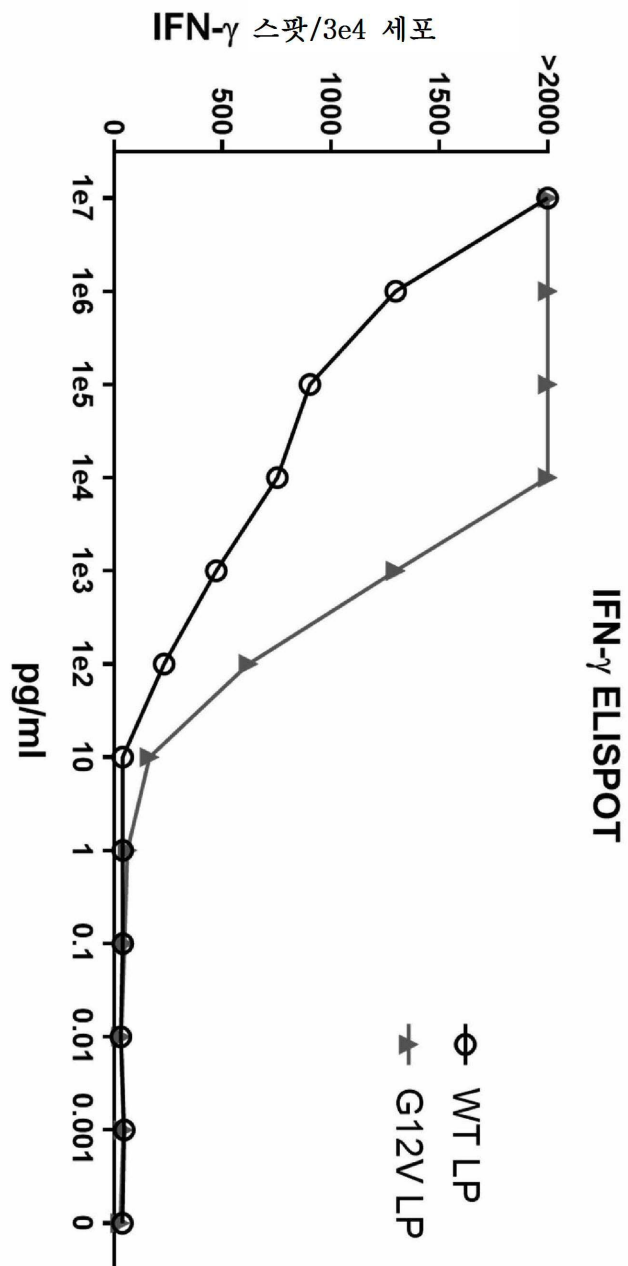
도면1c



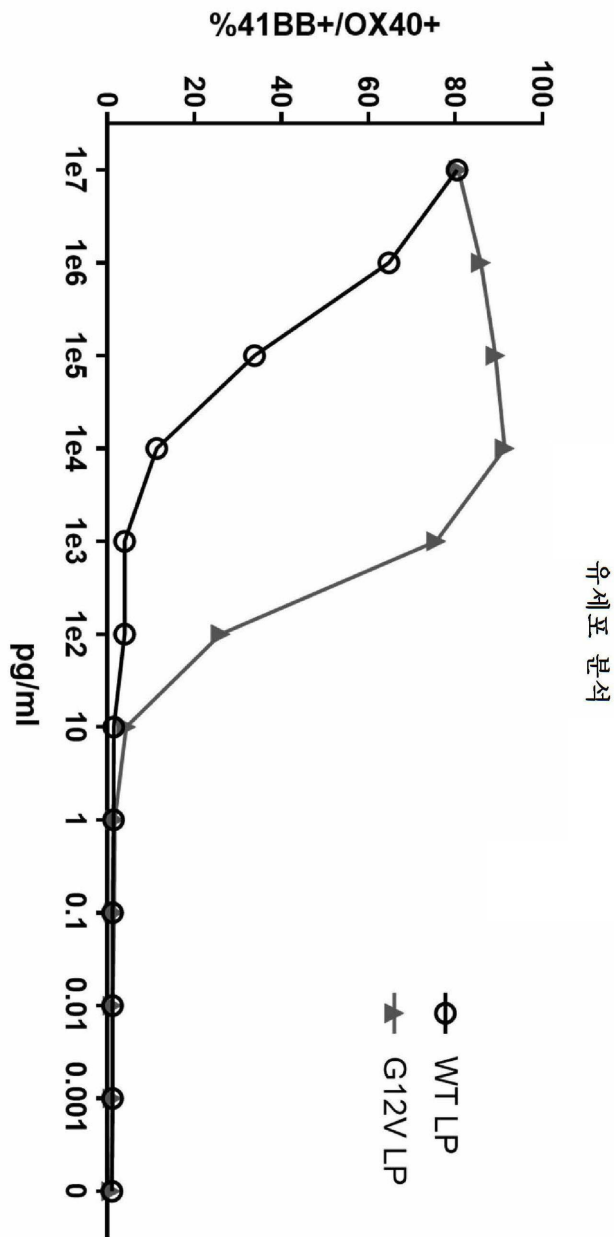
도면1d



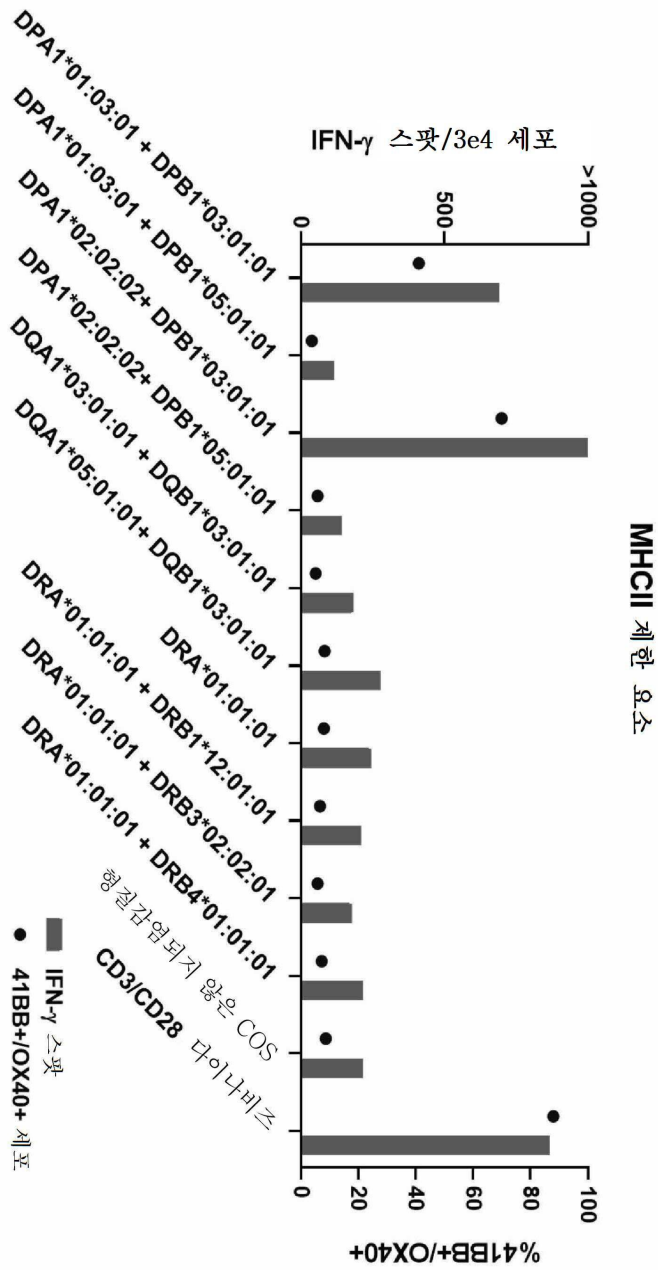
도면2a



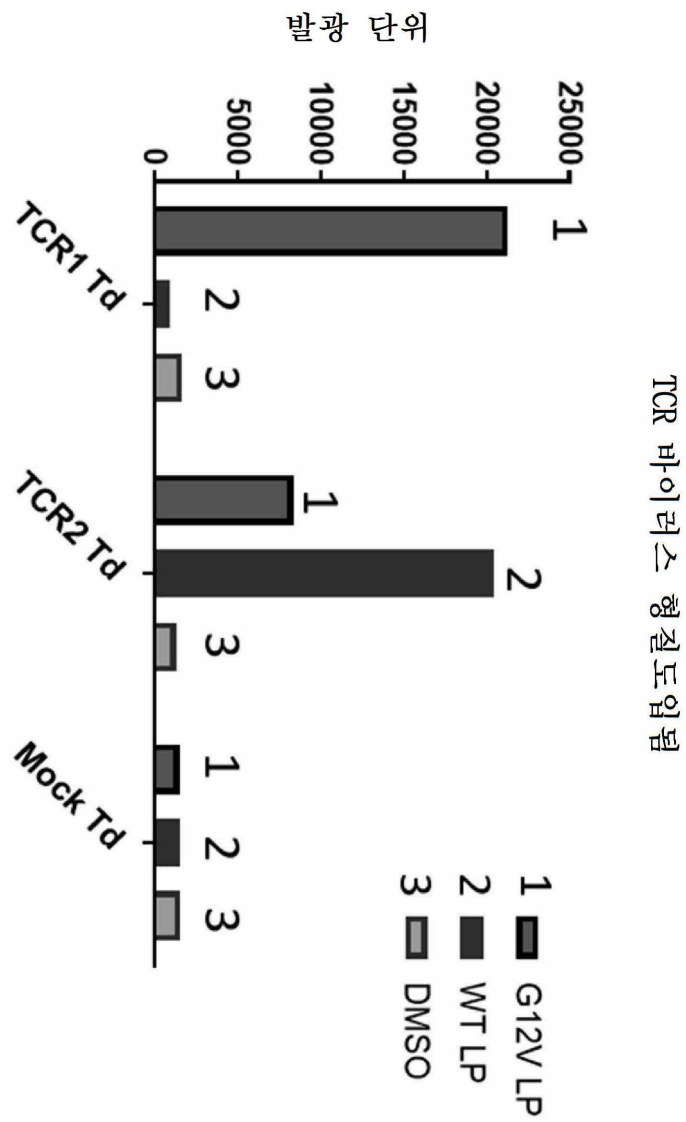
도면2b



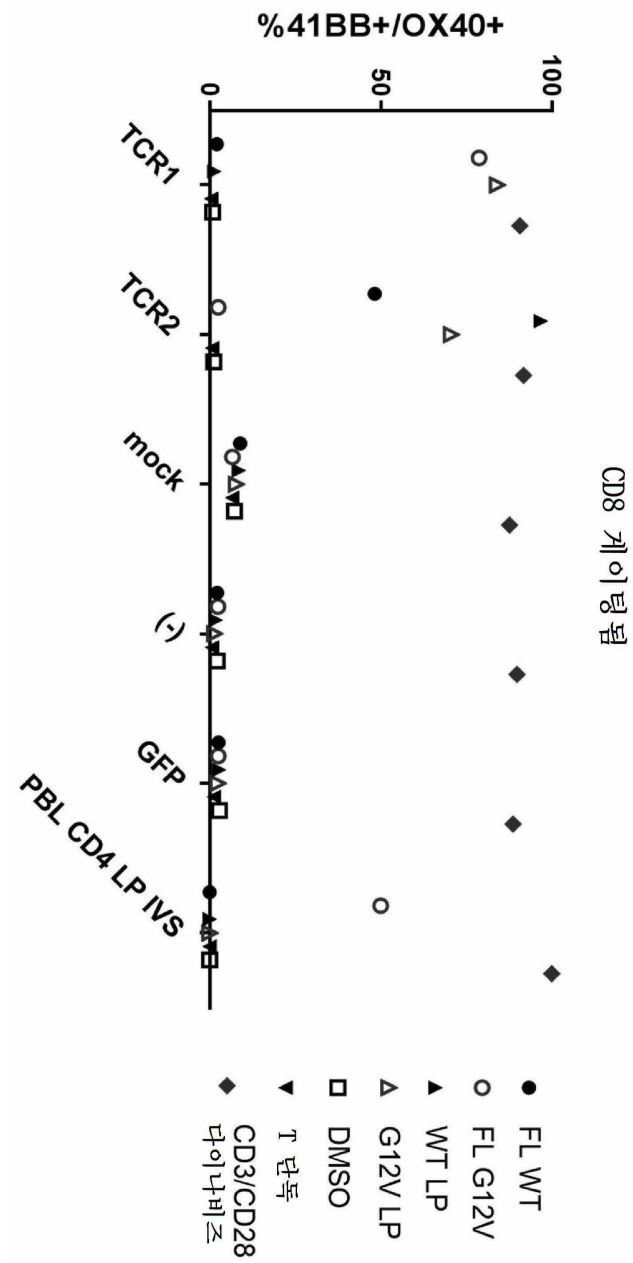
도면3



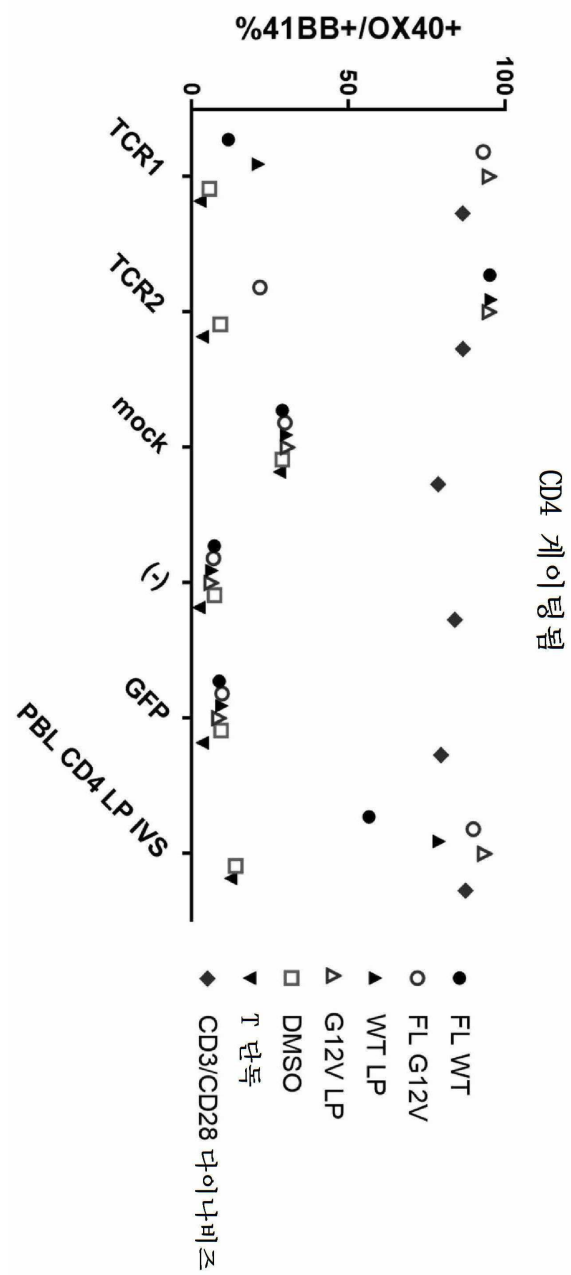
도면4a



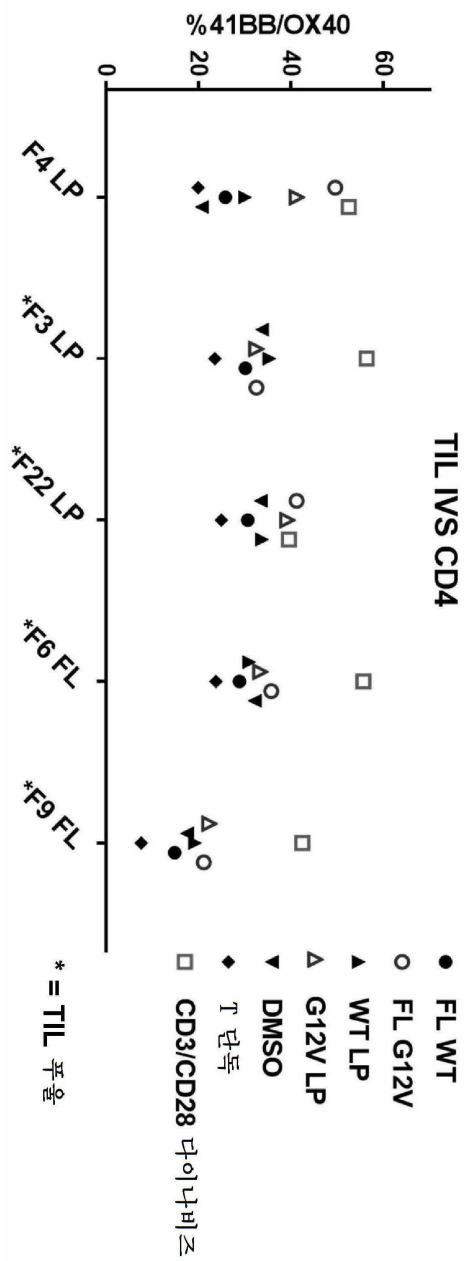
도면4b



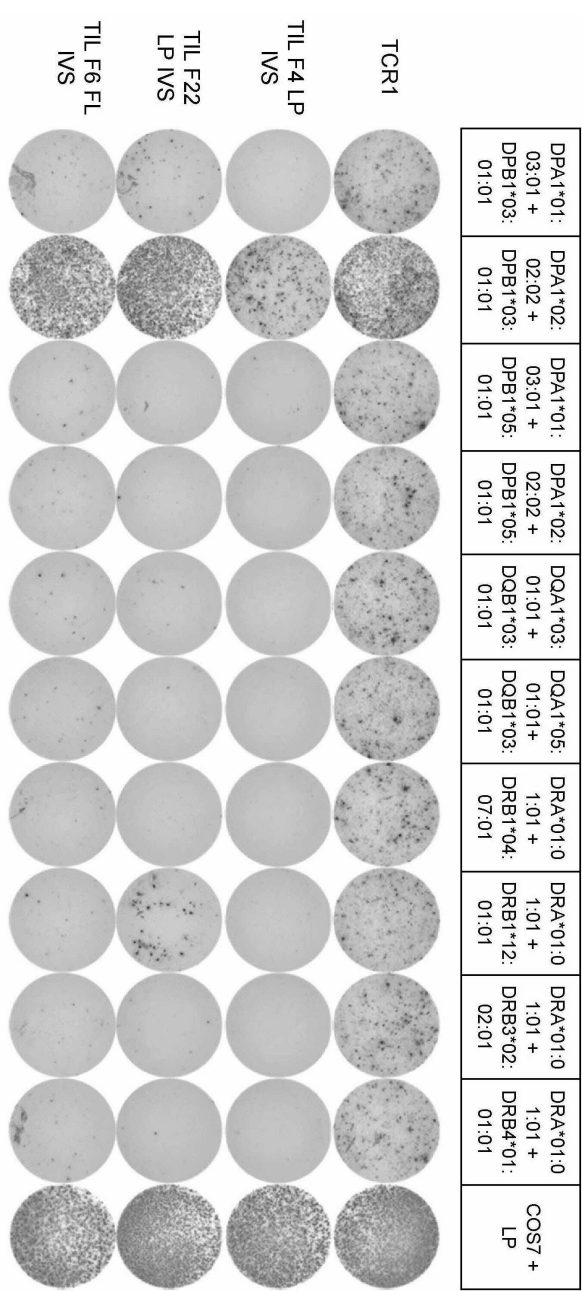
도면4c



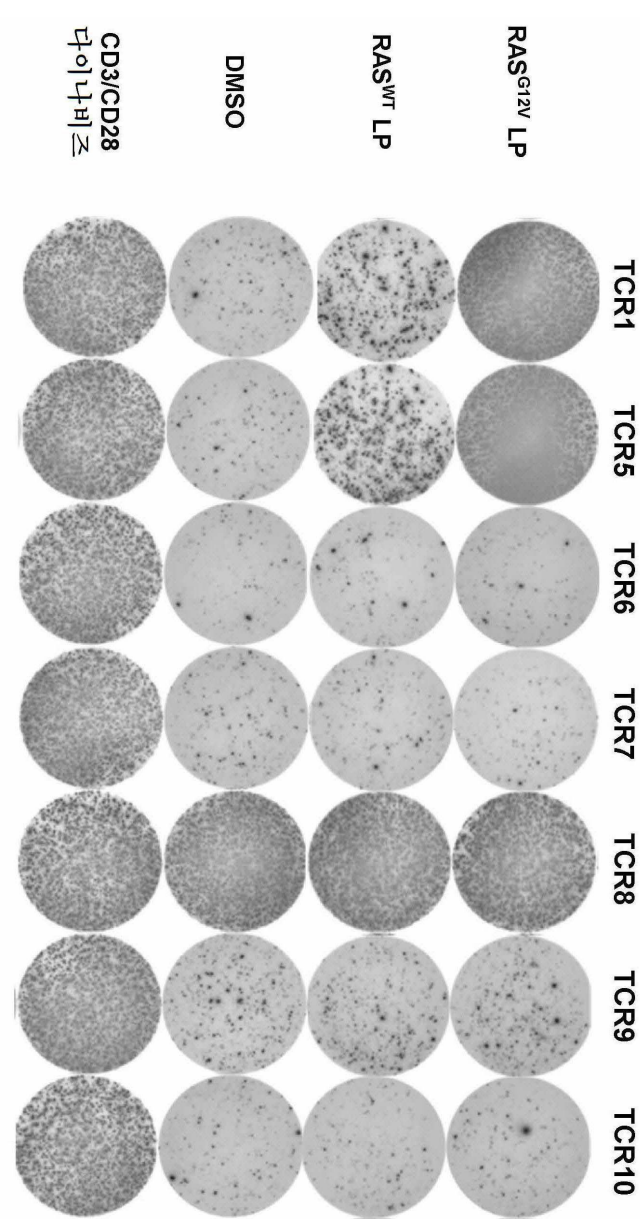
도면5a



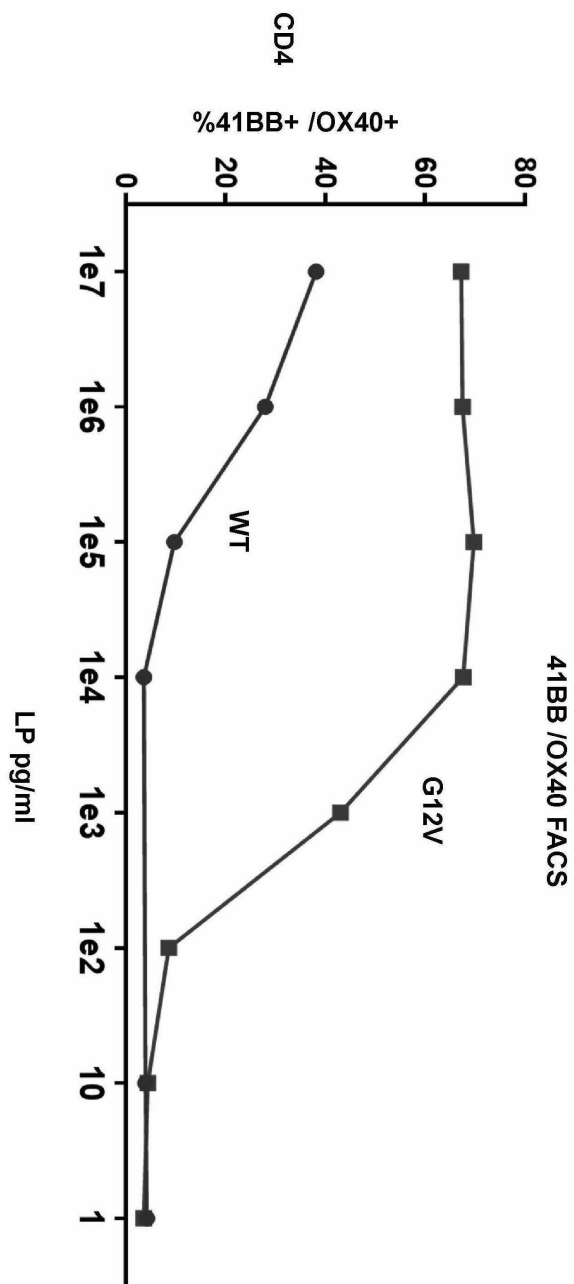
도면5b



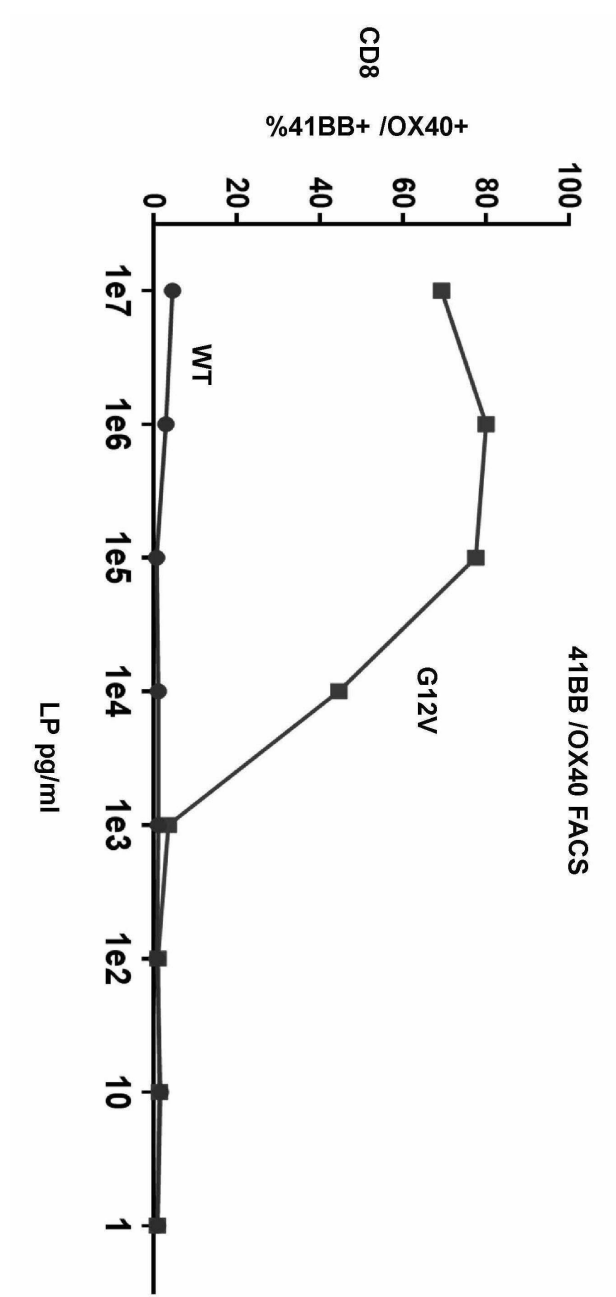
도면6



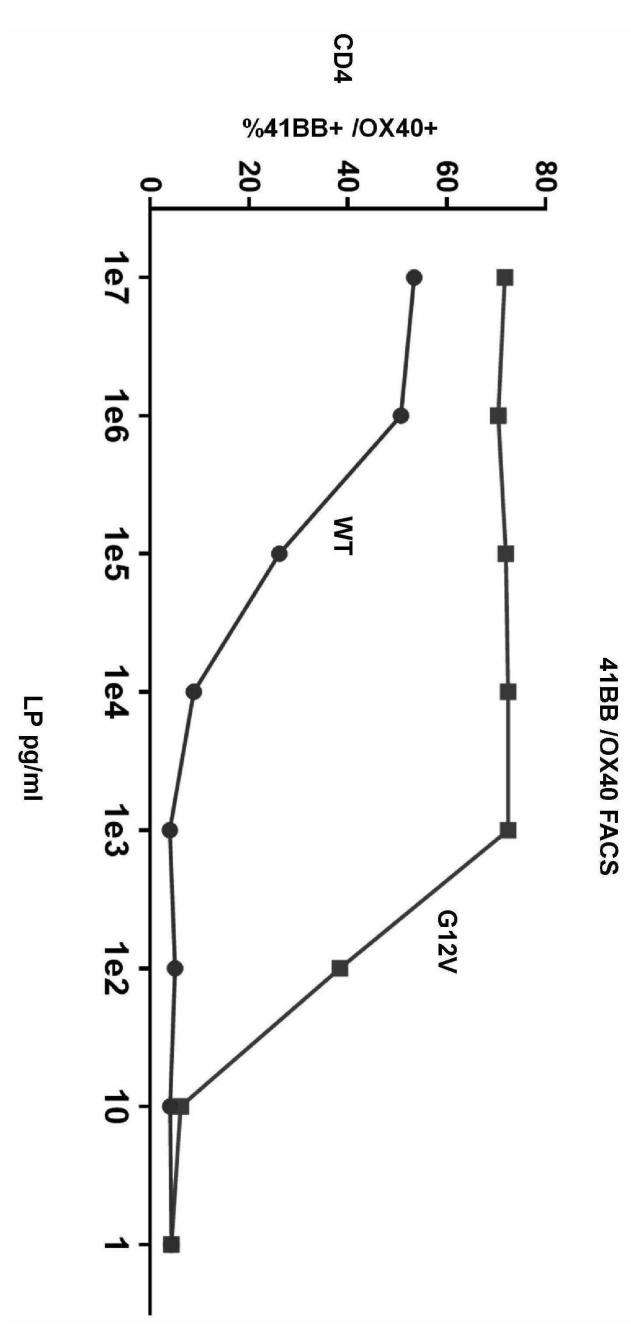
도면7a



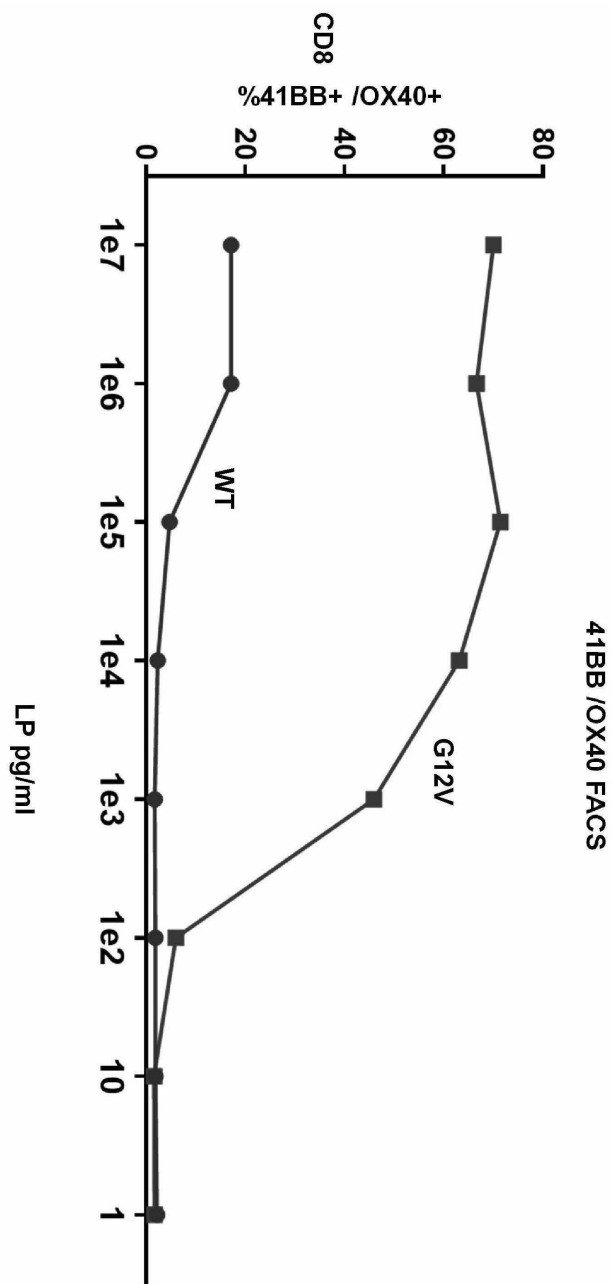
도면7b



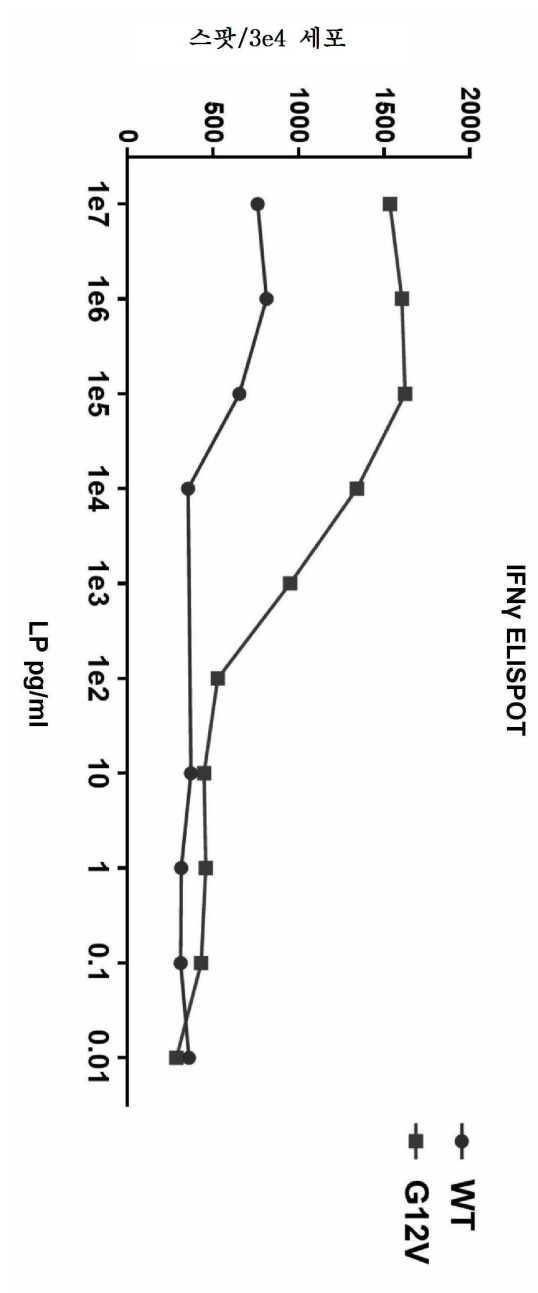
도면7c



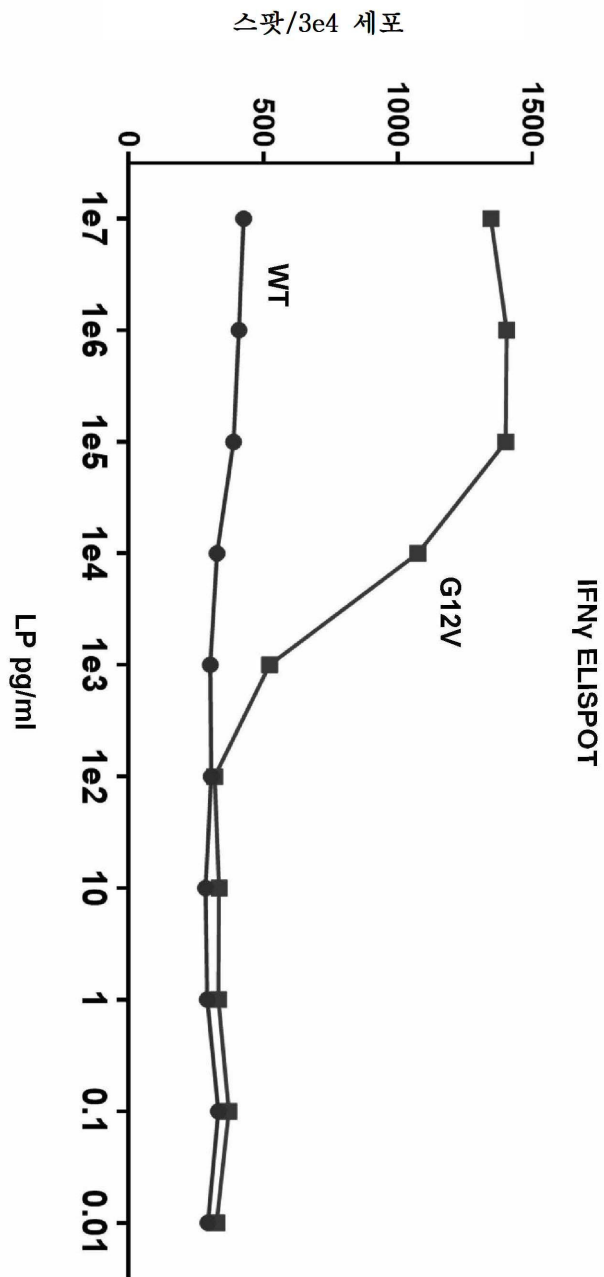
도면7d



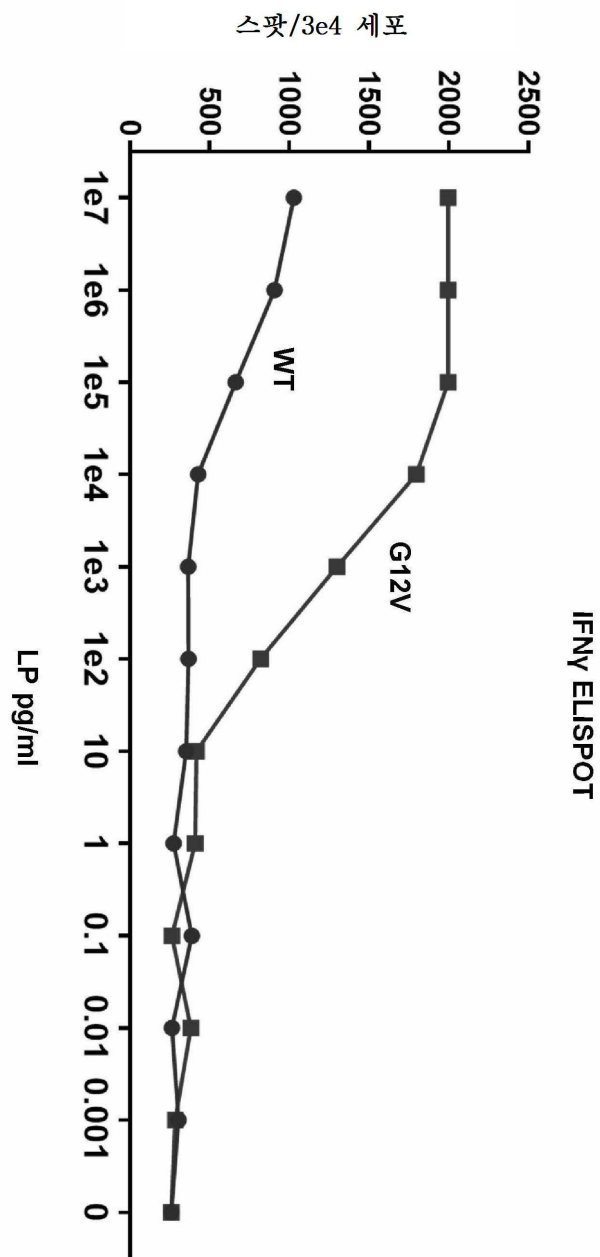
도면7e



도면7f



도면7g



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE
SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

<120> HLA CLASS II-RESTRICTED T CELL RECEPTORS AGAINST RAS WITH G12V
MUTATION

<130> 751507

<140> PCT/US2021/019775

<141> 2021-02-26

<150> US 62/981,856

<151> 2020-02-26

<160> 138

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Thr Ser Ile Asn Asn

1 5

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu

1 5

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Ala Thr Asp Gly Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr

1 5 10

<210> 4

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Asp Phe Gln Ala Thr Thr

1 5

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala

1 5

<210> 6

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His

1 5 10

<210> 7

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile

35 40 45

Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr

85 90 95

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

100 105 110

Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr

115 120 125

Val Asn Pro

130

<210> 8

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 8

Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu

1 5 10 15

Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His

20 25 30

Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys

35 40 45

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

50 55 60

Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys

65 70 75 80

Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His

85 90 95

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

100 105 110

Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln

115 120 125

Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu

130 135 140

<210> 9

<211> 189

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys

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

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

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

<210> 10

<211> 188

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

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

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

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

 Gln Ala Gln Asp Leu Ala Arg Ser Tyr Gly Ile Pro Phe Ile Glu Thr
 130 135 140
 Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Asp Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val
 145 150 155 160
 Arg Glu Ile Arg Lys His Lys Glu Lys Met Ser Lys Asp Gly Lys Lys
 165 170 175
 Lys Lys Lys Lys Ser Lys Thr Lys Cys Val Ile Met
 180 185
 <210> 11
 <211
 > 189
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 11
 Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys
 1 5 10 15
 Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr
 20 25 30
 Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Val Ile Asp Gly
 35 40 45

Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr

50

55

60

Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys

65

70

75

80

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

85

90

95

Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Asp Asp Val Pro Met Val

100

105

110

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

115

120

125

Gln Ala Gln Asp Leu Ala Arg Ser Tyr Gly Ile Pro Tyr Ile Glu Thr

130

135

140

Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Glu Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val

145

150

155

160

Arg Glu Ile Arg Gln His Lys Leu Arg Lys Leu Asn Pro Pro Asp Glu

165

170

175

Ser Gly Pro Gly Cys Met Ser Cys Lys Cys Val Leu Ser

180

185

<210> 12

<211> 189

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys

1

5

10

15

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr

20

25

30

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

35

40

45

Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr

50

55

60

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

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

Gly Thr Gln Gly Cys Met Gly Leu Pro Cys Val Val Met
180 185
<210> 13
<211> 189
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 13
Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5 10 15
Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr
20 25 30
Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Val Ile Asp Gly
35 40 45
Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr
50 55 60
Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys
65 70 75 80
Val Phe Ala Ile Asn Asn Thr Lys Ser Phe Glu Asp Ile His His Tyr

85 90 95
Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Glu Asp Val Pro Met Val

100 105 110
Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Pro Ser Arg Thr Val Asp Thr Lys

115 120 125
Gln Ala Gln Asp Leu Ala Arg Ser Tyr Gly Ile Pro Phe Ile Glu Thr

130 135 140
Ser Ala Lys Thr Arg Gln Arg Val Glu Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val

145 150 155 160
Arg Glu Ile Arg Gln Tyr Arg Leu Lys Lys Ile Ser Lys Glu Glu Lys

165 170 175
Thr Pro Gly Cys Val Lys Ile Lys Lys Cys Ile Ile Met

180 185

<210> 14

<211> 188

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys

1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr

50 55 60

Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys

65 70 75 80

Val Phe Ala Ile Asn Asn Thr Lys Ser Phe Glu Asp Ile His His Tyr

85 90 95

Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Glu Asp Val Pro Met Val

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

Arg Glu Ile Arg Lys His Lys Glu Lys Met Ser Lys Asp Gly Lys Lys
 165 170 175
 Lys Lys Lys Lys Ser Lys Thr Lys Cys Val Ile Met
 180 185

<210> 15

<211> 189

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

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

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

Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Asp Asp Val Pro Met Val
 100 105 110
 Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Ala Ala Arg Thr Val Glu Ser Arg
 115 120 125

Gln Ala Gln Asp Leu Ala Arg Ser Tyr Gly Ile Pro Tyr Ile Glu Thr
130 135 140

Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Glu Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val
145 150 155 160

Arg Glu Ile Arg Gln His Lys Leu Arg Lys Leu Asn Pro Pro Asp Glu
165 170 175

Ser Gly Pro Gly Cys Met Ser Cys Lys Cys Val Leu Ser
180 185

<210> 16
<211> 189
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 16

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys
1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr
20 25 30

Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Val Ile Asp Gly
35 40 45

Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr
50 55 60

Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys
65 70 75 80

Val Phe Ala Ile Asn Asn Ser Lys Ser Phe Ala Asp Ile Asn Leu Tyr
85 90 95

Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Asp Asp Val Pro Met Val
100 105 110

Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Pro Thr Arg Thr Val Asp Thr Lys
115 120 125

Gln Ala His Glu Leu Ala Lys Ser Tyr Gly Ile Pro Phe Ile Glu Thr
130 135 140

Ser Ala Lys Thr Arg Gln Gly Val Glu Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val

145 150 155 160

Arg Glu Ile Arg Gln Tyr Arg Met Lys Lys Leu Asn Ser Ser Asp Asp

165 170 175

Gly Thr Gln Gly Cys Met Gly Leu Pro Cys Val Val Met

180 185

<210> 17

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (48)..(48)

<223> Xaa is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (112)..(112)

<223> Xaa is Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (114)..(114)

<223> Xaa is Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, or Trp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (115)..(115)

<223> Xaa is Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<400> 17

Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg

1 5 10 15

Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile

20 25 30

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Xaa

35 40 45

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

50 55 60

Trp	Ser	Asn	Gln	Thr	Ser	Phe	Thr	Cys	Gln	Asp	Ile	Phe	Lys	Glu	Thr
65					70					75					80
Asn	Ala	Thr	Tyr	Pro	Ser	Ser	Asp	Val	Pro	Cys	Asp	Ala	Thr	Leu	Thr
				85					90					95	

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

<210> 18

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

$$\langle 222 \rangle \quad (57) \dots (57)$$

<223> Xaa is Ser or Cys

 $\langle 400 \rangle$

18

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	Xaa	Thr	Asp	Pro	Gln	Ala	Tyr	Lys
	50						55				60				

Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser 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

<210> 19

<211> 137

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 19

Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg
1 5 10 15

Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile
20 25 30

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Thr
35 40 45

Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr
65 70 75 80

Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
85 90 95

Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser
100 105 110

Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
115 120 125

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

130 135

<210> 20

<211> 173

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 20

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 Ser 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

<210> 21

<211> 268

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (179)..(179)

<223> Xaa is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (243)..(243)

<223> Xaa is Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (245)..(245)

<223> Xaa is Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, or Trp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (246)..(246)

<223> Xaa is Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<400> 21

Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile

35 40 45

Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr

85 90 95

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

100 105 110

Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr

115 120 125

Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys

130 135 140

Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp

145 150 155 160

Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr

165 170 175

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

180 185 190

Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe

195 200 205

Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala

210 215 220

Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln

225 230 235 240

Asn Leu Xaa Val Xaa Xaa Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly

245 250 255

Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265

<210> 22

<211> 314

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (198)..(198)

<223> Xaa is Ser or Cys

<400> 22

Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu

1 5 10 15

Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His

20 25 30

Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys

35 40 45

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

50 55 60

Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys

65 70 75 80

Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His

85 90 95

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

100 105 110

Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln

115 120 125

Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu

130 135 140

Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala

145 150 155 160

Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly

165 170 175

Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu

180 185 190

Val His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn

195 200 205

Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln

245 250 255

Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300
Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
305 310

<210> 23
<211> 268
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 23

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

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

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

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

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

245 250 255
Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265

<210> 24

<211> 314

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 24

Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu

1 5 10 15

Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His

20 25 30

Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys

35 40 45

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

50 55 60

Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys

65 70 75 80

Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His

85 90 95

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

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

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

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

Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val
 290 295 300
 Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 305 310

<210> 25

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 25

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

1 5 10 15

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20 25

<210> 26

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Ala Ser Ser Ser Gly Thr Gly Val Ala Glu Ala Phe

1 5 10

<210> 27

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys

1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile

20

<210> 28

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

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

1 5 10 15

Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile

20

<210> 29

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Ala Ser Thr Leu Gln Gly Arg Ala Gly Ala Asn Val Leu Thr

1 5 10

<210> 30

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Val Gly Val Gly Lys

1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile

20

<210> 31

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Asn Ser Ala Ser Asp Tyr

1 5

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys

1 5

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Ala Glu Arg Gly Arg Gly Gly Lys Leu Ile

1 5 10

<210> 34

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Asp Phe Gln Ala Thr Thr

1 5

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala

1 5

<210> 36

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Ser Ala Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr

1 5 10

<210> 37

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Met Ala Gly Ile Arg Ala Leu Phe Met Tyr Leu Trp Leu Gln Leu Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Glu Gly Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser

35 40 45

Ala Ser Asp Tyr Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro
50 55 60

Gln Phe Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln

65 70 75 80

Arg Val Thr Val Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln

85 90 95

Ile Ala Ala Thr Gln Pro Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Glu

100 105 110

Arg Gly Arg Gly Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser

115 120 125

Val Lys Pro

130

<210> 38

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 38

Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu

1 5 10 15

Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His

20 25 30

Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys

35 40 45

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

50 55 60

Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys

65 70 75 80

Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His

85 90 95

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

100 105 110

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

115

120

125

Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu

130

135

140

<210> 39

<211> 268

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 39

Met Ala Gly Ile Arg Ala Leu Phe Met Tyr Leu Trp Leu Gln Leu Asp

1

5

10

15

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

20

25

30

Val Gln Glu Gly Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser

35

40

45

Ala Ser Asp Tyr Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro

50

55

60

Gln Phe Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln

65

70

75

80

Arg Val Thr Val Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln

85

90

95

Ile Ala Ala Thr Gln Pro Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Glu

100

105

110

Arg Gly Arg Gly Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser

115

120

125

Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys

130

135

140

Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp

145

150

155

160

Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr

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

Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln
 225 230 235 240
 Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
 245 250 255
 Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265

<210> 40

<211> 313

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 40

Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu

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

65 70 75 80
 Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His
 85 90 95
 Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu

100 105 110
 Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr
 115 120 125
 Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg

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

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

260 265 270
 Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu
 275 280 285
 Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val
 290 295 300
 Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

305 310

<210> 41

<211> 268

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (179)..(179)

<223> Xaa is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (243)..(243)

<223> Xaa is Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (245)..(245)

<223> Xaa is Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, or Trp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (246)..(246)

<223> Xaa is Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<400> 41

Met Ala Gly Ile Arg Ala Leu Phe Met Tyr Leu Trp Leu Gln Leu Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Glu Gly Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser

35 40 45

Ala Ser Asp Tyr Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro

50 55 60

Gln Phe Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln

65 70 75 80

Arg Val Thr Val Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln

85 90 95

Ile Ala Ala Thr Gln Pro Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Glu

100 105 110

Arg Gly Arg Gly Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser

115 120 125

Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys

130 135 140

Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
 145 150 155 160
 Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr
 165 170 175
 Asp Lys Xaa Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly
 180 185 190
 Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe
 195 200 205

Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala
 210 215 220
 Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln
 225 230 235 240
 Asn Leu Xaa Val Xaa Xaa Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
 245 250 255
 Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265

<210> 42

<211

> 313

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (197)..(197)

<223> Xaa is Ser or Cys

<400> 42

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

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

50	55	60
Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys		
65	70	75
Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His		
85	90	95
Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu		
100	105	110
Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr		
115	120	125
Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg		
130	135	140
Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu		
145	150	155
Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe		
165	170	175
Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val		
180	185	190
His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr		
195	200	205
Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His		
210	215	220
Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser		
225	230	235
Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn		
245	250	255
Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala		
260	265	270
Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu		
275	280	285
Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val		
290	295	300

Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

305 310

<210> 43

<211> 393

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 43

atggagacac tgctgggcgt gtccttggtc atcctgtggc tgcagctggc cgtgaacagc 60
cagcagggag aggaggaccc acaggccctg tctatccagg agggcgagaa cgccacaatg 120
aattgctctt acaagaccag catcaacaat ctgcagtggc ataggcagaa ctctggaagg 180
ggcctgggtc acctgatcct gatccggtct aatgagagag agaagcacag cggcaggctg 240
cgcgtgacac tggacaccag caagaagtcc tctagcctgc tgatcacagc ctccagggca 300

gcagataccg cctcttactt ctgtgcaaca gacggagaga caagcggcag ccgcctgaca 360
tttggcgagg gcacacagct gaccgtgaac ccc 393

<210> 44

<211> 423

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 44

atggccctgc tgctgctgct gctgggacct ggaatctccc tgctgctgcc aggcagcctg 60
gccggatccg gcctgggagc agtgggtgtct cagcacccaa gctgggtcat ctgcaagagc 120
ggcacctccg tgaagatcga gtgtaggagc ctggatttcc aggccaccac aatgttcttg 180
taccgccagt ttctaagca gtcctgatg ctgatggcca catccaacga gggctctaag 240

gccacctatg agcagggcgt ggagaaggat aagtttctga tcaatcacgc cagcctgacc 300
ctgtccacc tgacagtgc ctcgcccac ccagaggaca gtccttcta catctgctct 360
gccagcaggg gagcaacagg acagccacag cactttggcg atggcaccg gctgagcatc 420
ctg 423

<210> 45

<211> 393

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 45

atggccggca tcagggccct gtttatgtac ctgtggctgc agctggactg ggtgtccgc 60

ggagagtctg tgggcctgca cctgccaacc ctgagcgtgc aggagggcga taactccatc 120

atcaattgcg cctatagcaa ttccgcctct gactacttca tctgtataa gcaggagtct 180

ggcaagggcc cccagtttat catcgatatc aggagcaaca tggacaagcg gcagggccag 240

agagtgacag tgctgctgaa taagaccgtg aagcacctga gcctgcagat cgcagcaaca 300

cagcctggcg actccgcgt gtacttctgt gcagagaggg gaaggggagg caagctgac 360

tttgacagg gaaccgagct gtccgtgaag cca 393

<210> 46

<211> 420

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 46

atggccctgc tgctgctgct gctgggacct ggaatctccc tgctgctgcc aggtctcttg 60

gccggaagcg gcctgggagc agtgggtgcc cagcacccat cttgggtcat ctgcaagtct 120

ggcaccacgc tgaagatcga gtgtcgggcc ctggatttcc aggccaccac aatgttcttg 180

tacagacagt ttctaagca gagcctgatg ctgatggcca caagcaacga gggtccaag 240

gccacctatg agcagggcgt ggagaaggac aagtttctga tcaatcacgc ctctctgacc 300

ctgagcacc tgacagtgc cagcgccac cctgaggata gctccttcta catctgctct 360

gccggaaggg ccagcacaga caccagtat ttggcccag gcacaaggct gaccgtgctg 420

<210> 47

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser Ile Gln Glu Gly

1 5 10 15

Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile Asn Asn Leu

20 25 30

Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His Leu Ile Leu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr Ala Ser Arg
65 70 75 80
Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly Glu Thr Ser
85 90 95
Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Asn Pro
100 105 110
<210> 48
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 48
Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly

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

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

115

<210> 49
<211> 111
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 49

Gly Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser Ala Ser Asp Tyr

20 25 30

Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro Gln Phe Ile Ile

35 40 45

Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln Arg Val Thr Val

50 55 60

Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln Ile Ala Ala Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 50

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly

1 5 10 15

Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr

20 25 30

Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala

35 40 45

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

50 55 60

Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr

65 70 75 80

Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala

85 90 95

Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu

100 105 110

Thr Val Leu

115

<210> 51

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 51

Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser Ile Gln Glu Gly

1 5 10 15

Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile Asn Asn Leu

20 25 30

Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His Leu Ile Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly Glu Thr Ser

85 90 95

Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Asn Pro

100 105 110

Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg

115 120 125

Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile

130 135 140

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr

180 185 190
Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
195 200 205
Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser

210 215 220
Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
225 230 235 240
Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

245
<210> 52
<211> 289
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 52

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

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

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

130 135 140
Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser

145 150 155 160
Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro

165 170 175
Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu

180 185 190
Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys

195 200 205
Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly

210 215 220
Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg

225 230 235 240
Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

245 250 255
Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala

260 265 270
Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn

275 280 285
Ser

<210> 53

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 53

Gly Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser Val Gln Glu Gly

1 5 10 15

Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser Ala Ser Asp Tyr

20 25 30

Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro Gln Phe Ile Ile

35 40 45

Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln Arg Val Thr Val

50 55 60

Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln Ile Ala Ala Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser

115 120 125

Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn

130 135 140

Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Thr Val

145 150 155 160

Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu

225 230 235 240

Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

245

<210> 54

<211> 288

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 54

Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly

1 5 10 15

Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr

20 25 30

Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala

35 40 45

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

50 55 60

Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr

65 70 75 80

Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala

85 90 95

Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu

100 105 110

Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu

115 120 125

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

130 135 140

Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp

145 150 155 160

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln

165 170 175

Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg

180 185 190

Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln

195 200 205

Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser

210 215 220

Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala

225 230 235 240

Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala

245 250 255

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

260 265 270

Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

275 280 285

<210> 55

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (160)..(160)

<223> Xaa is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (224)..(224)

<223> Xaa is Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (226)..(226)

<223> Xaa is Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, or Trp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (227)..(227)

<223> Xaa is Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<400> 55

Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser Ile Gln Glu Gly

1 5 10 15

Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile Asn Asn Leu

20 25 30

Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His Leu Ile Leu

35 40 45

Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg Leu Arg Val Thr
 50 55 60
 Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr Ala Ser Arg
 65 70 75 80

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

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Xaa
 145 150 155 160
 Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala
 165 170 175
 Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr
 180 185 190
 Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
 195 200 205

Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Xaa
 210 215 220
 Val Xaa Xaa Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
 225 230 235 240
 Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 245

<210> 56

<211> 289

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (173)..(173)

<223> Xaa is Ser or Cys

<400

> 56

Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly

1 5 10 15

Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr

20 25 30

Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala

35 40 45

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

50 55 60

Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr

65 70 75 80

Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala

85 90 95

Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg

100 105 110

Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser

145 150 155 160

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro

165 170 175

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu

180 185 190

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys

195 200 205

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly

210 215 220

Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 225 230 235 240
 Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 245 250 255

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 260 265 270
 Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
 275 280 285

Ser

<210> 57

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (159)..(159)

<223> Xaa is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (223)..(223)

<223> Xaa is Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (225)..(225)

<223> Xaa is Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, or Trp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (226)..(226)

<223> Xaa is Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<400> 57

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

Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro Gln Phe Ile Ile

35 40 45

Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln Arg Val Thr Val

50 55 60

Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln Ile Ala Ala Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser

115 120 125

Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn

130 135 140

Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Xaa Val

145 150 155 160

Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Xaa Val

210 215 220

Xaa Xaa Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu

225 230 235 240

Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

245

<210> 58

<211> 288

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (172)..(172)

<223> Xaa is Ser or Cys

<400> 58

Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly

1 5 10 15

Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr

20 25 30

Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala

35 40 45

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

50 55 60

Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr

65 70 75 80

Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala

85 90 95

Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu

100 105 110

Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu

115 120 125

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

130 135 140

Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp

145 150 155 160

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro Gln

165 170 175

Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg

180 185 190

Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln

195 200 205

Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser

210

215

220

Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala

225

230

235

240

Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala

245

250

255

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

260

265

270

Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

275

280

285

<210> 59

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

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

1

5

10

15

<210> 60

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Ala Ser Ser Gln Ser Thr Ser Gly Ser Gly Ser Ser Ile Gln Tyr

1

5

10

15

<210> 61

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

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

1

5

10

<210> 62

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

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

1 5 10

<210> 63

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 63

Met Ala Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile

35 40 45

Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr

85 90 95

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

100 105 110

Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr

115 120 125

Val Asn Pro

130

<210> 64

<211> 141

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu

1 5 10 15
Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His

20 25 30
Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys

35 40 45
Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

50 55 60
Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys

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

85 90 95
Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu

100 105 110
Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln

115 120 125
Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu

130 135 140

<210> 65

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 65

Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala

1 5 10 15
Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser

20 25 30
Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe

35 40 45

Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr

85 90 95

Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg

100 105 110

Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser

115 120 125

Ile Leu

130

<210> 66

<211> 130

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala

1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser

20 25 30

Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe

35 40 45

Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr

85 90 95

Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg

100 105 110
Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser
115 120 125

Ile Leu

130

<210> 67

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

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

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

Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Asn Pro

100 105 110

<210> 68

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

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

Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His Leu Ile Leu Ile

35 40 45

Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg Leu Arg Val Thr Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly Glu Thr Ser Gly

85 90 95

Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Asn Pro

100 105 110

<210> 69

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 69

Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala

1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser

20 25 30

Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe

35 40 45

Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr

85 90 95

Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gly Arg

100 105 110

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

115 120 125

Leu

<210> 70

<211> 140

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu

1 5 10 15

Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His

20 25 30

Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys

35 40 45

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

50 55 60

Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys

65 70 75 80

Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu

130 135 140

<210> 71

<211> 129

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala

1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser

20 25 30

Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe

35 40 45

Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr

85 90 95

Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gly Arg

100 105 110

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

115 120 125

Leu

<210> 72

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

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

1 5 10 15

Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser Ala Ser Asp Tyr Phe

20 25 30

Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro Gln Phe Ile Ile Asp

35 40 45

Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln Arg Val Thr Val Leu

50 55 60

Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln Ile Ala Ala Thr Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 73

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile

1 5 10 15

Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe

20 25 30

Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu

35 40 45

Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Cys Ser Ala Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro

100 105 110

Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu

115

<210> 74

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 74

Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg

1 5 10 15

Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile

20 25 30

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys

35 40 45

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

50 55 60

Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr

65 70 75 80

Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr

85 90 95

Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu

100 105 110

Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu

115 120 125

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

130 135

<210> 75

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 75

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 Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys

50 55 60

Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser 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

<210> 76

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met

20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr

35 40 45

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

50 55 60

Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val
65 70 75 80

Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser
85 90 95

Arg Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu

100 105 110

Ser Ile Leu

115

<210> 77

<211> 268

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 77

Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile

35 40 45

Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr

85 90 95

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

100 105 110

Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr

115 120 125

Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys

130 135 140

Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp

145 150 155 160

Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr

165 170 175

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

180 185 190

Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe
195 200 205

Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala
210 215 220

Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln
225 230 235 240

Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
245 250 255

Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 78

<211

> 314

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 78

Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu
1 5 10 15

Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His
20 25 30

Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys
35 40 45

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

50 55 60

Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys
65 70 75 80

Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His
85 90 95

Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu
100 105 110

Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln

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

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

 245 250 255
 Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser
 260 265 270
 Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile
 275 280 285
 Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val
 290 295 300
 Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 305 310

<210> 79

<211> 268

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (179)..(179)

<223> Xaa is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (243)..(243)

<223> Xaa is Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (245)..(245)

<223> Xaa is Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, or Trp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (246)..(246)

<223> Xaa is Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<400> 79

Met Ala Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile

35 40 45

Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr

85 90 95

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

100 105 110

Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr

115 120 125

Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys

130 135 140

Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp

145 150 155 160

Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr

165 170 175
 Asp Lys Xaa Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly
 180 185 190
 Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe

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

260 265

<210> 80

<211> 314

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (198)..(198)

<223> Xaa is Ser or Cys

<400> 80

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu

1 5 10 15

Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His

20 25 30

Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys

35 40 45

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

50 55 60

Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys

65 70 75 80

Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His

85 90 95

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

100 105 110

Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln

115 120 125

Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu

130 135 140

Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala

145 150 155 160

Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly

165 170 175

Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu

180 185 190

Val His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn

195 200 205

Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln

245 250 255

Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

305 310

<210> 81

<211> 268

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 81

Met Ala Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile

35 40 45

Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr

85 90 95

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

100 105 110

Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr

115 120 125

Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys

130 135 140

Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp

145 150 155 160

Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr

165 170 175

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

180 185 190

Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe

195 200 205

Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala

210 215 220

Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265

<210> 82

<211> 314

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 82

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu

1 5 10 15

Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His

20 25 30

Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys

35 40 45

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

50 55 60

Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys

65 70 75 80

Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His

85 90 95

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

100 105 110

Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln

115 120 125

Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu

130 135 140

Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala
145 150 155 160
Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly
165 170 175
Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu
180 185 190
Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn
195 200 205
Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp
210 215 220
His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu
225 230 235 240
Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln
245 250 255
Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser
260 265 270
Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile
275 280 285
Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val
290 295 300
Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
305 310
<210> 83
<211> 268
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400>
> 83
Met Ala Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15
Ala Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser Ile
20 25 30

Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile

35 40 45

Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr

85 90 95

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

100 105 110

Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr

115 120 125

Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys

130 135 140

Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp

145 150 155 160

Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr

165 170 175

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

180 185 190

Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe

195 200 205

Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala

210 215 220

Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln

225 230 235 240

Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly

245 250 255

Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265

<210> 84

<211> 314

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 84

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu

1 5 10 15

Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His

20 25 30

Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys

35 40 45

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

50 55 60

Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys

65 70 75 80

Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His

85 90 95

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

100 105 110

Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln

115 120 125

Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu

130 135 140

Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala

145 150 155 160

Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly

165 170 175

Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp

210 215 220
His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu

225 230 235 240
Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln

245 250 255
Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser

260 265 270
Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile

275 280 285
Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val

290 295 300
Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

305 310

<210> 85

<211> 303

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (187)..(187)

<223> Xaa is Ser or Cys

<400> 85

Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala

1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser

20 25 30
Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe

35 40 45
Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser

50 55 60
Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys

65 70 75 80

Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr

85 90 95

Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg

100 105 110

Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser

115 120 125

Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe

130 135 140

Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val

145 150 155 160

Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp

165 170 175

Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro Gln Ala

180 185 190

Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val

195 200 205

Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val

210 215 220

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

225 230 235 240

Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

290 295 300

<210> 86

<211> 303

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 86

Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala

1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser

20 25 30

Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe

35 40 45

Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr

85 90 95

Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg

100 105 110

Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser

115 120 125

Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe

130 135 140

Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val

145 150 155 160

Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val

195 200 205

Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val

210 215 220

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

Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 290 295 300

<210> 87

<211> 303

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 87

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

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

100 105 110
 Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser
 115 120 125

Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe
130 135 140
Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val
145 150 155 160
Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
165 170 175
Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala
180 185 190
Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
195 200 205
Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
210 215 220
Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro
225 230 235 240
Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
245 250 255
Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
260 265 270
Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
275 280 285
Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

290 295 300

<210> 88

<211> 303

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (187)..(187)

<223> Xaa is Ser or Cys

<400> 88

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala

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

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

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

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

 225 230 235 240
 Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
 245 250 255

Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
260 265 270

Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
275 280 285

Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

290 295 300

<210> 89

<211> 303

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 89

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala

1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser

20 25 30

Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe

35 40 45

Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr

85 90 95

Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg

100 105 110

Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser

115 120 125

Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe

130 135 140

Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val

145 150 155 160

Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
165 170 175

Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala
180 185 190

Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
195 200 205

Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
210 215 220

Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro
225 230 235 240

Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
245 250 255

Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
260 265 270

Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
275 280 285

Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 90

<211> 303

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 90

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala
1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser
20 25 30

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

Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser

50					55				60							
Asn	Glu	Gly	Ser	Lys	Ala	Thr	Tyr	Glu	Gln	Gly	Val	Glu	Lys	Asp	Lys	
65				70				75				80				
Phe	Leu	Ile	Asn	His	Ala	Ser	Leu	Thr	Leu	Ser	Thr	Leu	Thr	Val	Thr	
85				90				95								
Ser	Ala	His	Pro	Glu	Asp	Ser	Ser	Phe	Tyr	Ile	Cys	Ser	Ala	Ser	Arg	
100				105				110								
Gly	Ala	Thr	Gly	Gln	Pro	Gln	His	Phe	Gly	Asp	Gly	Thr	Arg	Leu	Ser	
115				120				125								
Ile	Leu	Glu	Asp	Leu	Arg	Asn	Val	Thr	Pro	Pro	Lys	Val	Ser	Leu	Phe	
130				135				140								
Glu	Pro	Ser	Lys	Ala	Glu	Ile	Ala	Asn	Lys	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	
145				150				155				160				
Cys	Leu	Ala	Arg	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp	Trp	
165				170				175								
Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro	Gln	Ala	
180				185				190								
Tyr	Lys	Glu	Ser	Asn	Tyr	Ser	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	
195				200				205								
Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	His	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	
210				215				220								
Gln	Phe	His	Gly	Leu	Ser	Glu	Glu	Asp	Lys	Trp	Pro	Glu	Gly	Ser	Pro	
225				230				235				240				
Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Asn	Ile	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	
245				250				255								
Cys	Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	
260				265				270								
Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	
275				280				285								
Val	Ser	Thr	Leu	Val	Val	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asn	Ser		
290				295				300								
<210> 91																

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 91

Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser Ile Gln Glu Gly

1 5 10 15

Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile Asn Asn Leu

20 25 30

Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His Leu Ile Leu

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly Glu Thr Ser

85 90 95

Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Asn Pro

100 105 110

Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg

115 120 125

Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile

130 135 140

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys

145 150 155 160

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

165 170 175

Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr

180 185 190

Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr

195 200 205

Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu
210 215 220
Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
225 230 235 240
Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
245
<210> 92
<211> 289
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 92
Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly
1 5 10 15
Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr
20 25 30
Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala
35 40 45
Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys
50 55 60
Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr
65 70 75 80
Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala
85 90 95
Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg
100 105 110
Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
115 120 125
Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
130 135 140
Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
145 150 155 160

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro
165 170 175
Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
180 185 190
Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
195 200 205
Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
210 215 220
Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
225 230 235 240
Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
245 250 255
Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
260 265 270
Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
275 280 285
Ser

<210> 93

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (159)..(159)

<223> Xaa is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (223)..(223)

<223> Xaa is Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (225)..(225)

<223> Xaa is Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, or Trp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (226)..(226)

<223> Xaa is Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<400> 93

Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser Ile Gln Glu Gly Glu

1 5 10 15

Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile Asn Asn Leu Gln

20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His Leu Ile Leu Ile

35 40 45

Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg Leu Arg Val Thr Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly Glu Thr Ser Gly

85 90 95

Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Asn Pro Asn

100 105 110

Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser

115 120 125

Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn

130 135 140

Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Xaa Val

145 150 155 160

Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Xaa Val

210 215 220
Xaa Xaa Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu
225 230 235 240
Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

245
<210> 94
<211> 293
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (177)..(177)
<223> Xaa is Ser or Cys
<400> 94

Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile

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

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

130 135 140

Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His
 145 150 155 160
 Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val
 165 170 175
 Xaa Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu
 180 185 190
 Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn

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

260 265 270
 Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val
 275 280 285
 Lys Arg Lys Asn Ser

290

<210> 95

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 95

Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser Ile Gln Glu Gly Glu
 1 5 10 15
 Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile Asn Asn Leu Gln

20 25 30
 Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His Leu Ile Leu Ile
 35 40 45

Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg Leu Arg Val Thr Leu
 50 55 60
 Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr Ala Ser Arg Ala
 65 70 75 80
 Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Gly Glu Thr Ser Gly
 85 90 95
 Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Asn Pro Asn
 100 105 110
 Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser
 115 120 125
 Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn
 130 135 140
 Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val
 145 150 155 160
 Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp
 165 170 175
 Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn
 180 185 190
 Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu
 195 200 205
 Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val
 210 215 220
 Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu
 225 230 235 240
 Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 245
 <210> 96
 <211> 293
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 96

Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile
 1 5 10 15
 Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe
 20 25 30
 Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu
 35 40 45
 Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln
 50 55 60
 Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu
 65 70 75 80
 Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr
 85 90 95
 Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly
 100 105 110
 Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro
 115 120 125
 Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys
 130 135 140
 Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His
 145 150 155 160
 Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val
 165 170 175
 Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu
 180 185 190
 Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn
 195 200 205
 His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys
 210 215 220
 Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu
 225 230 235 240
 Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln

245 250 255
Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
260 265 270
Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val

275 280 285
Lys Arg Lys Asn Ser
290

<210> 97

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 97

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

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

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

145 150 155 160
Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp

 165 170 175
Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn

 180 185 190
Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu

 195 200 205
Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val

 210 215 220
Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu

225 230 235 240
Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

245

<210> 98

<211> 293

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 98

Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile

1 5 10 15

Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe

20 25 30

Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu

35 40 45

Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly

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

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

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

Lys Arg Lys Asn Ser
 290

<210

> 99

<211> 288

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (172)..(172)

<223> Xaa is Ser or Cys

<400> 99

Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met

20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr

35 40 45

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

50 55 60

Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val

65 70 75 80

Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser

85 90 95

Arg Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu

100 105 110

Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu

115 120 125

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

130 135 140

Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp

145 150 155 160

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro Gln

165 170 175

Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg

180 185 190

Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln

195 200 205

Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser

210 215 220

Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
225 230 235 240

Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala
245 250 255

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
260 265 270

Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
275 280 285

<210> 100

<211> 288

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 100

Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr

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

Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr
35 40 45

Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp
50 55 60

Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val

65 70 75 80
Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser
85 90 95

Arg Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu
100 105 110

Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu
115 120 125

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

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

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

 260 265 270
 Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 275 280 285
 <210> 101
 <211> 288
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 101
 Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 102

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met

20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr

35 40 45

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

50 55 60

Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val

65 70 75 80

Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gly

85 90 95

Arg Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr

100 105 110

Val Leu

<210> 103

<211> 268

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 103

Met Ala Gly Ile Arg Ala Leu Phe Met Tyr Leu Trp Leu Gln Leu Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Gln Glu Gly Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser

35 40 45

Ala Ser Asp Tyr Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro

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

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

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

245 250 255
 Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265

<210> 104

<211> 313

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 104

Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu
1 5 10 15

Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His
20 25 30

Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys
35 40 45

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe
50 55 60

Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys
65 70 75 80

Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His
85 90 95

Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu
100 105 110

Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr
115 120 125

Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg
130 135 140

Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu
145 150 155 160

Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe
165 170 175

Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val
180 185 190

His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr
195 200 205

Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His
210 215 220

Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser
225 230 235 240

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

Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val
290 295 300

Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

305 310

<210> 105

<211> 313

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (197)..(197)

<223> Xaa is Ser or Cys

<400> 105

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu
1 5 10 15

Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His
20 25 30

Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys
35 40 45

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe
50 55 60

Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys
65 70 75 80

Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His
85 90 95

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

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

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

Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His
 210 215 220
 Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser
 225 230 235 240
 Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn
 245 250 255
 Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala
 260 265 270

Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu
 275 280 285
 Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val
 290 295 300
 Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 305 310

<210> 106

<211> 313

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 106

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu

1 5 10 15

Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His

20 25 30

Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys

35 40 45

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

50 55 60

Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys

65 70 75 80

Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg

130 135 140

Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu

145 150 155 160

Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe

165 170 175

Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val

180 185 190

His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr

195 200 205

Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His

210 215 220

Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser

225 230 235 240

Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn

245 250 255

Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

305 310

<210> 107

<211> 313

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 107

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu

1 5 10 15

Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His

20 25 30

Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys

35 40 45

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

50 55 60

Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys

65 70 75 80

Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His

85 90 95

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

100 105 110

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

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

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

 Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala
 260 265 270
 Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu
 275 280 285
 Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val
 290 295 300
 Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 305 310
 <210> 108
 <211> 248
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 108

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

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

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

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

245

<210> 109

<211> 288

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 109

Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly

1 5 10 15

Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr

20 25 30

Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala

35 40 45

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

50 55 60

Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr

65 70 75 80

Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala

85 90 95

Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu

100 105 110

Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu

115 120 125

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

130 135 140

Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp

145 150 155 160

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln

165 170 175

Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg

180 185 190

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

245 250 255
 Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
 260 265 270
 Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 275 280 285

<210> 110

<211> 302

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (186)..(186)

<223> Xaa is Ser or Cys

<400> 110

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

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

	85	90	95
Ser	Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gly Arg		
	100	105	110
Ala	Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val		
	115	120	125
Leu	Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu		
	130	135	140
Pro	Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys		
145	150	155	160
Leu	Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val		
	165	170	175
Asn	Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro Gln Ala Tyr		
	180	185	190
Lys	Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser		
	195	200	205
Ala	Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln		
	210	215	220
Phe	His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys		
225	230	235	240
Pro	Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys		
	245	250	255
Gly	Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile		
	260	265	270
Leu	Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val		
	275	280	285
Ser	Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser		
	290	295	300
<210>	111		
<211>	302		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic		

<400> 111

Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala

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

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

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

195 200 205
Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
210 215 220
Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
225 230 235 240

Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

290 295 300

<210> 112

<211> 302

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 112

Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala

1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser

20 25 30

Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe

35 40 45

Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr

85 90 95

Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gly Arg

100 105 110

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

115 120 125

Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu

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

 Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
 210 215 220
 Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
 225 230 235 240
 Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
 245 250 255
 Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
 260 265 270

 Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
 275 280 285
 Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 290 295 300

 <210> 113
 <211> 302
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (186)..(186)
 <223> Xaa is Ser or Cys
 <400> 113
 Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala

1 5 10 15

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

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

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

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

Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
260 265 270

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
275 280 285

Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 114

<211> 302

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 114

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala
1 5 10 15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser

20 25 30

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

Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser
50 55 60

Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys
65 70 75 80

Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr

85 90 95

Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gly Arg
100 105 110

Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
115 120 125

Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
130 135 140

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys

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

 210 215 220
 Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
 225 230 235 240
 Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
 245 250 255
 Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
 260 265 270
 Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val

 275 280 285
 Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 290 295 300

<210> 115

<211> 302

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 115

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser
 20 25 30

Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe
 35 40 45
 Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser

50					55					60									
Asn	Glu	Gly	Ser	Lys	Ala	Thr	Tyr	Glu	Gln	Gly	Val	Glu	Lys	Asp	Lys				
65					70					75					80				
Phe	Leu	Ile	Asn	His	Ala	Ser	Leu	Thr	Leu	Ser	Thr	Leu	Thr	Val	Thr				
85					90					95									
Ser	Ala	His	Pro	Glu	Asp	Ser	Ser	Phe	Tyr	Ile	Cys	Ser	Ala	Gly	Arg				
100					105					110									
Ala	Ser	Thr	Asp	Thr	Gln	Tyr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg	Leu	Thr	Val				
115					120					125									
Leu	Glu	Asp	Leu	Arg	Asn	Val	Thr	Pro	Pro	Lys	Val	Ser	Leu	Phe	Glu				
130					135					140									
Pro	Ser	Lys	Ala	Glu	Ile	Ala	Asn	Lys	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys				
145					150					155					160				
Leu	Ala	Arg	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp	Trp	Val				
165					170					175									
Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr	Asp	Pro	Gln	Ala	Tyr				
180					185					190									
Lys	Glu	Ser	Asn	Tyr	Ser	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser				
195					200					205									
Ala	Thr	Phe	Trp	His	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln				
210					215					220									
Phe	His	Gly	Leu	Ser	Glu	Glu	Asp	Lys	Trp	Pro	Glu	Gly	Ser	Pro	Lys				
225					230					235					240				
Pro	Val	Thr	Gln	Asn	Ile	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys				
245					250					255									
Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile				
260					265					270									
Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val				
275					280					285									
Ser	Thr	Leu	Val	Val	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asn	Ser						
290					295					300									

<210> 116
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (158)..(158)
 <223> Xaa is Thr or Cys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (222)..(222)
 <223> Xaa is Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (224)..(224)
 <223> Xaa is Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, or Trp
 <220><221>
 > MISC_FEATURE
 <222> (225)..(225)
 <223> Xaa is Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp
 <400> 116
 Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser Val Gln Glu Gly Asp
 1 5 10 15
 Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser Ala Ser Asp Tyr Phe
 20 25 30
 Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro Gln Phe Ile Ile Asp
 35 40 45
 Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln Arg Val Thr Val Leu
 50 55 60
 Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln Ile Ala Ala Thr Gln
 65 70 75 80
 Pro Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Glu Arg Gly Arg Gly Gly
 85 90 95
 Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser Val Lys Pro Asn Ile
 100 105 110

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

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

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
245
<210> 117
<211> 292
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (176)..(176)
<223> Xaa is Ser or Cys
<400> 117
Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile
1 5 10 15
Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe
20 25 30
Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu

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

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

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

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

290

<210> 118

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 118

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

1 5 10 15

Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser Ala Ser Asp Tyr Phe

20 25 30

Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro Gln Phe Ile Ile Asp

35 40 45

Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln Arg Val Thr Val Leu

50 55 60

Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln Ile Ala Ala Thr Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln

115 120 125

Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val

130 135 140

Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu

145 150 155 160

Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser

165 170 175

Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala

180 185 190

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

<210> 119

<211> 292

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 119

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

50 55 60

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

115 120 125

Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln
 130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val
145 150 155 160

Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys
165 170 175

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

180 185 190

Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His
195 200 205

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp
210 215 220

Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala
225 230 235 240

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly

245 250 255

Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
260 265 270

Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys
275 280 285

Arg Lys Asn Ser

290

<210> 120

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 120

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

1 5 10 15

Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser Ala Ser Asp Tyr Phe
20 25 30

Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro Gln Phe Ile Ile Asp
35 40 45

Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln Arg Val Thr Val Leu
50 55 60

Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln Ile Ala Ala Thr Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln

115 120 125

Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser

165 170 175

Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met

210 215 220

Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met

225 230 235 240

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

245

<210> 121

<211> 292

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 121

Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile

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

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

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

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

245 250 255
Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr

260 265 270
Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys

275 280 285
Arg Lys Asn Ser

290

<210> 122

<211> 287

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (171)..(171)

<223> Xaa is Ser or Cys

<400> 122

Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met
20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr
35 40 45

Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp
50 55 60

Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val
65 70 75 80

Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gly
85 90 95

Arg Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
100 105 110

Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe
115 120 125

Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val
130 135 140

Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
145 150 155 160

Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro Gln Ala
165 170 175

Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
180 185 190

Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
195 200 205

Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro
210 215 220

Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
225 230 235 240

Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
245 250 255

Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
260 265 270

Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
275 280 285

<210> 123

<211> 287

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 123

Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met
20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr

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

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

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

 225 230 235 240
 Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
 245 250 255
 Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
 260 265 270
 Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 275 280 285
 <210> 124

<211> 287

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 124

Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met

20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr

35 40 45

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

50 55 60

Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val

65 70 75 80

Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Gly

85 90 95

Arg Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr

100 105 110

Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe

115 120 125

Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val

130 135 140

Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp

145 150 155 160

Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala

165 170 175

Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val

180 185 190

Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val

195 200 205

Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro
210 215 220
Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
225 230 235 240
Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
245 250 255
Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
260 265 270
Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
275 280 285
<210> 125
<211> 609
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 125
Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu
1 5 10 15
Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His
20 25 30
Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys
35 40 45
Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe
50 55 60
Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys
65 70 75 80
Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His
85 90 95
Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu
100 105 110
Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln
115 120 125

Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu
130 135 140
Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala
145 150 155 160
Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly
165 170 175
Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu
180 185 190
Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn
195 200 205
Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp
210 215 220
His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu
225 230 235 240
Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln
245 250 255
Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser
260 265 270
Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile
275 280 285
Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val
290 295 300
Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly
305 310 315 320
Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu
325 330 335
Glu Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile
340 345 350
Leu Trp Leu Gln Leu Ala Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro
355 360 365
Gln Ala Leu Ser Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser

370 375 380
 Tyr Lys Thr Ser Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly
 385 390 395 400
 Arg Gly Leu Val His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys

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

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

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

 595 600 605
 Ser

<210> 126

<211> 609

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 126

Met Ala Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile

35 40 45

Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val His

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile Thr

85 90 95

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

100 105 110

Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr

115 120 125

Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys

130 135 140

Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp

145 150 155 160

Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr

165 170 175

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

180 185 190

Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe

195 200 205

Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala
 210 215 220
 Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln

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

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

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

 420 425 430
 Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
 435 440 445
 Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr

450 455 460
 Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
 465 470 475 480
 Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro

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

545 550 555 560
 Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 565 570 575
 Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 580 585 590
 Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
 595 600 605
 Ser

<210> 127

<211> 608

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 127

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

35 40 45
 Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

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

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

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

 245 250 255
 Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala
 260 265 270
 Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu
 275 280 285

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

530 535 540
Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val
545 550 555 560
Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn

565 570 575
Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu
580 585 590
Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595 600 605

<210> 128

<211> 608

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 128

Met Ala Gly Ile Arg Ala Leu Phe Met Tyr Leu Trp Leu Gln Leu Asp
1 5 10 15

Trp Val Ser Arg Gly Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser
20 25 30

Val Gln Glu Gly Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser
35 40 45

Ala Ser Asp Tyr Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro
50 55 60

Gln Phe Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln
65 70 75 80

Arg Val Thr Val Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln
85 90 95

Ile Ala Ala Thr Gln Pro Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Glu
100 105 110

Arg Gly Arg Gly Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser
115 120 125

Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys

130					135					140									
Asp	Pro	Arg	Ser	Gln	Asp	Ser	Thr	Leu	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp				
145					150					155					160				
Ser	Gln	Ile	Asn	Val	Pro	Lys	Thr	Met	Glu	Ser	Gly	Thr	Phe	Ile	Thr				
165					170					175									
Asp	Lys	Cys	Val	Leu	Asp	Met	Lys	Ala	Met	Asp	Ser	Lys	Ser	Asn	Gly				
180					185					190									
Ala	Ile	Ala	Trp	Ser	Asn	Gln	Thr	Ser	Phe	Thr	Cys	Gln	Asp	Ile	Phe				
195					200					205									
Lys	Glu	Thr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Pro	Ser	Ser	Asp	Val	Pro	Cys	Asp	Ala				
210					215					220									
Thr	Leu	Thr	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Met	Asn	Leu	Asn	Phe	Gln				
225					230					235					240				
Asn	Leu	Leu	Val	Ile	Val	Leu	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val	Ala	Gly				
245					250					255									
Phe	Asn	Leu	Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu	Trp	Ser	Ser	Arg	Ala	Lys	Arg				
260					265					270									
Ser	Gly	Ser	Gly	Ala	Thr	Asn	Phe	Ser	Leu	Leu	Lys	Gln	Ala	Gly	Asp				
275					280					285									
Val	Glu	Glu	Asn	Pro	Gly	Pro	Met	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Gly				
290					295					300									
Pro	Gly	Ile	Ser	Leu	Leu	Leu	Pro	Gly	Ser	Leu	Ala	Gly	Ser	Gly	Leu				
305					310					315					320				
Gly	Ala	Val	Val	Ser	Gln	His	Pro	Ser	Trp	Val	Ile	Cys	Lys	Ser	Gly				
325					330					335									
Thr	Ser	Val	Lys	Ile	Glu	Cys	Arg	Ser	Leu	Asp	Phe	Gln	Ala	Thr	Thr				
340					345					350									
Met	Phe	Trp	Tyr	Arg	Gln	Phe	Pro	Lys	Gln	Ser	Leu	Met	Leu	Met	Ala				
355					360					365									
Thr	Ser	Asn	Glu	Gly	Ser	Lys	Ala	Thr	Tyr	Glu	Gln	Gly	Val	Glu	Lys				
370					375					380									

Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr
385 390 395 400

Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala
405 410 415

Gly Arg Ala Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
420 425 430

Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu
435 440 445

Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu
450 455 460

Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
465 470 475 480

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln
485 490 495

Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg
500 505 510

Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
515 520 525

Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser
530 535 540

Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
545 550 555 560

Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala
565 570 575

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
580 585 590

Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
595 600 605

<210> 129

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser

35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile

85 90 95

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

100 105 110

Gly Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu

115 120 125

Thr Val Asn Pro

130

<210> 130

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 130

Met Ala Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser

35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
50 55 60
His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
65 70 75 80
Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95
Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp
100 105 110
Gly Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu
115 120 125
Thr Val Asn Pro
130
<210> 131
<211> 269
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (180)..(180)
<223>
> Xaa is Thr or Cys
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (244)..(244)
<223> Xaa is Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (246)..(246)
<223> Xaa is Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, or Trp
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (247)..(247)
<223> Xaa is Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp
<400> 131
Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser

35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile

85 90 95

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

100 105 110

Gly Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu

115 120 125

Thr Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu

130 135 140

Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe

145 150 155 160

Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile

165 170 175

Thr Asp Lys Xaa Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn

180 185 190

Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile

195 200 205

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

210 215 220

Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe

225 230 235 240

Gln Asn Leu Xaa Val Xaa Xaa Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala

245 250 255

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265

<210> 132

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic

<400> 132

Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser

35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile

85 90 95

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

100 105 110

Gly Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu

115 120 125

Thr Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu

130 135 140

Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe

145 150 155 160

Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile

165 170 175

Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn

180 185 190

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

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 133

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 133

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

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

100 105 110
Gly Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu
115 120 125

Thr Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile

165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn
180 185 190

Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile
195 200 205

Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp
210 215 220

Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe

225 230 235 240

Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
245 250 255

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265

<210> 134

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (180)..(180)

<223> Xaa is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (244)..(244)

<223> Xaa is Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (246)..(246)

<223> Xaa is Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, or Trp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (247)..(247)

<223> Xaa is Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<400> 134

Met Ala Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser

35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile

85 90 95

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

100 105 110

Gly Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu

115 120 125

Thr Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu

130 135 140

Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe

145 150 155 160

Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile

165 170 175

Thr Asp Lys Xaa Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn

180 185 190

Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile

195 200 205

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

210						215						220											
Ala	Thr	Leu	Thr	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Met	Asn	Leu	Asn	Phe								
225						230						235						240					
Gln	Asn	Leu	Xaa	Val	Xaa	Xaa	Leu	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val	Ala								
245						250						255											
Gly	Phe	Asn	Leu	Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu	Trp	Ser	Ser											
260						265																	
<210>	135																						
<211>	269																						
<212>	PRT																						
<213>	Artificial Sequence																						
<220><223>	Synthetic																						
<400>	135																						
Met	Ala	Thr	Leu	Leu	Gly	Val	Ser	Leu	Val	Ile	Leu	Trp	Leu	Gln	Leu								
1				5				10				15											
Ala	Arg	Val	Asn	Ser	Gln	Gln	Gly	Glu	Glu	Asp	Pro	Gln	Ala	Leu	Ser								
20				25				30															
Ile	Gln	Glu	Gly	Glu	Asn	Ala	Thr	Met	Asn	Cys	Ser	Tyr	Lys	Thr	Ser								
35				40				45															
Ile	Asn	Asn	Leu	Gln	Trp	Tyr	Arg	Gln	Asn	Ser	Gly	Arg	Gly	Leu	Val								
50				55				60															
His	Leu	Ile	Leu	Ile	Arg	Ser	Asn	Glu	Arg	Glu	Lys	His	Ser	Gly	Arg								
65				70				75				80											
Leu	Arg	Val	Thr	Leu	Asp	Thr	Ser	Lys	Lys	Ser	Ser	Ser	Leu	Leu	Ile								
85				90				95															
Thr	Ala	Ser	Arg	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Ser	Tyr	Phe	Cys	Ala	Thr	Asp								
100				105				110															
Gly	Glu	Thr	Ser	Gly	Ser	Arg	Leu	Thr	Phe	Gly	Glu	Gly	Thr	Gln	Leu								
115				120				125															
Thr	Val	Asn	Pro	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Glu	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu								

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

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

 260 265
 <210> 136
 <211> 269
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 136
 Met Ala Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
 1 5 10 15
 Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser
 20 25 30
 Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser
 35 40 45

 Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
 50 55 60
 His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
 65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85 90 95

Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Thr Asp
100 105 110

Gly Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu
115 120 125

Thr Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130 135 140

Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145 150 155 160

Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile
165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn
180 185 190

Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile
195 200 205

Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp
210 215 220

Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe
225 230 235 240

Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
245 250 255

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 137

<211> 610

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 137

Met Ala Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu
1 5 10 15

Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His

20 25 30

Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys

35 40 45

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe

50 55 60

Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys

65 70 75 80

Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His

85 90 95

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

100 105 110

Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln

115 120 125

Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu

130 135 140

Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala

145 150 155 160

Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly

165 170 175

Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu

180 185 190

Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn

195 200 205

Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp

210 215 220

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

225 230 235 240

Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln

245 250 255

Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser

260 265 270
Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile

275 280 285
Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val

290 295 300
Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly

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

325 330 335
Glu Asn Pro Gly Pro Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile

340 345 350
Leu Trp Leu Gln Leu Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp

355 360 365
Pro Gln Ala Leu Ser Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys

370 375 380
Ser Tyr Lys Thr Ser Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser

385 390 395 400
Gly Arg Gly Leu Val His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu

405 410 415
Lys His Ser Gly Arg Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser

420 425 430
Ser Ser Leu Leu Ile Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr

435 440 445
Phe Cys Ala Thr Asp Gly Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly

450 455 460
Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro

465 470 475 480
Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys

485 490 495
Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu

500 505 510

Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met

515 520 525

Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe

530 535 540

Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser

545 550 555 560

Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp

565 570 575

Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu

580 585 590

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp

595 600 605

Ser Ser

610

<210> 138

<211> 610

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 138

Met Ala Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser

35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile

85 90 95

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

100 105 110

Gly Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu

115 120 125

Thr Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu

130 135 140

Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe

145 150 155 160

Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile

165 170 175

Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn

180 185 190

Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile

195 200 205

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

210 215 220

Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe

225 230 235 240

Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala

245 250 255

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser Arg Ala Lys

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Gly Pro Gly Ile Ser Leu Leu Leu Pro Gly Ser Leu Ala Gly Ser Gly

305 310 315 320

Leu Gly Ala Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser

325 330 335

Gly Thr Ser Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr

340 345 350
Thr Met Phe Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met

355 360 365
Ala Thr Ser Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu

370 375 380

Lys Asp Lys Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu

385 390 395 400

Thr Val Thr Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser

405 410 415

Ala Ser Arg Gly Ala Thr Gly Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr

420 425 430
Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val

435 440 445

Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala

450 455 460

Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu

465 470 475 480

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp

485 490 495
Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg

500 505 510

Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg

515 520 525

Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu

530 535 540

Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly

545 550 555 560
Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu

565 570 575

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

580 585 590

Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys
595 600 605
Asn Ser
610