



등록특허 10-2833184



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년07월10일  
(11) 등록번호 10-2833184  
(24) 등록일자 2025년07월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07K 16/46* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07K 16/468* (2013.01)  
*C07K 16/46* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7004219
- (22) 출원일자(국제) 2018년07월13일  
심사청구일자 2021년07월12일
- (85) 번역문제출일자 2020년02월13일
- (65) 공개번호 10-2020-0026994
- (43) 공개일자 2020년03월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/069151
- (87) 국제공개번호 WO 2019/012138  
국제공개일자 2019년01월17일
- (30) 우선권주장  
10 2017 115 966.5 2017년07월14일 독일(DE)  
(뒷면에 계속)
- (73) 특허권자  
이매텍스 바이오테크놀로지스 게엠베하  
독일 72076 튜빙겐 파울-울리흐-스트라쎄 15
- (72) 발명자  
호프만 마르틴  
독일 72076 튜빙겐 가이스베크 20  
운베르도르벤 펠릭스  
독일 70199 스투트가르트 뢰링거 스트라세 157  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
제일특허법인(유)

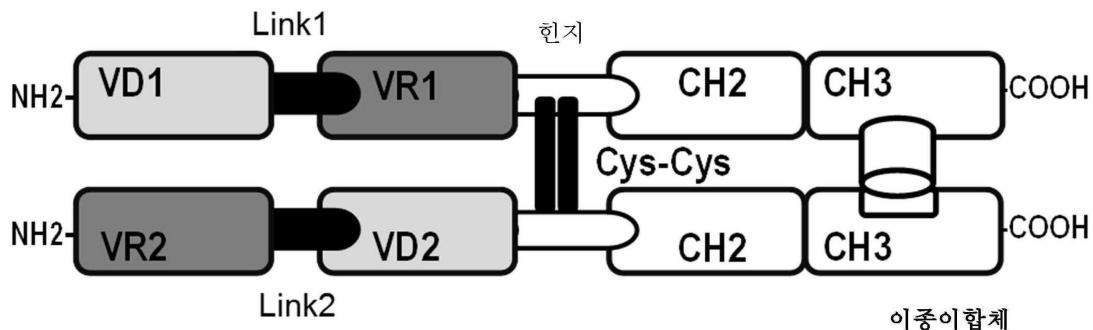
전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 이정진

(54) 발명의 명칭 향상된 이중 특이성 폴리펩티드 분자

**(57) 요약**

본 발명은 주조직적합 복합체(MHC) 관련 웨პ티드 에피톱에 대해 특이적인 T 세포 수용체(TCR)로부터 유래하는 결합 영역 그리고 상기 세포의 표면 항원에 특이적으로 결합함으로써 인간 면역 작용기 세포를 모집할 수 있는 항체로부터 유래하는 결합 영역을 제공하는 제1 폴리펩티드 쇄 및 제2 폴리펩티드 쇄를 포함하는 이중 특이성 폴리펩티드 분자 그리고 이중 특이성 폴리펩티드 분자를 만드는 방법 및 그 사용에 관한 것이다.

**대표도**

(52) CPC특허분류

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/626 (2013.01)

(72) 발명자

봉크 세바스티안

독일 72074 뒤빙겐 게르트루트-보이머-스트라세  
19/1

마우러 도미니크

독일 72116 피싱겐 플라이네르베크 7

(30) 우선권주장

62/532,713 2017년07월14일 미국(US)

10 2017 119 866.0 2017년08월30일 독일(DE)

10 2018 108 995.3 2018년04월16일 독일(DE)

62/658,318 2018년04월16일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

제1 폴리펩티드 쇄 및 제2 폴리펩티드 쇄를 포함하는 이중 특이성 폴리펩티드 분자로서,

- a) 상기 제1 폴리펩티드 쇄가 ai) 항체의 제1 가변 도메인(VD1), aii) T 세포 수용체(TCR)의 제1 가변 도메인(VR1), 및 aiii) 상기 도메인들을 연결하는 제1 링커(LINK1)를 포함하고;
- b) 상기 제2 폴리펩티드 쇄가 bi) TCR의 제2 가변 도메인(VR2), bii) 항체의 제2 가변 도메인(VD2), 및 biii) 상기 도메인들을 연결하는 제2 링커(LINK2)를 포함하고;

상기 제1 가변 도메인(VD1) 및 상기 제2 가변 도메인(VD2)이 연합하여 인간 면역 작용기 세포의 세포 표면 분자에 특이적으로 결합하는 제1 결합 부위(VD1)(VD2)를 형성하고;

상기 제1 가변 도메인(VR1)이 TCR V $\alpha$  도메인 및 TCR V $\beta$  도메인 중 하나이고, 상기 제2 가변 도메인(VR2)이 상기 TCR V $\alpha$  도메인 및 상기 TCR V $\beta$  도메인 중 다른 하나이고, 상기 제1 가변 도메인(VR1) 및 상기 제2 가변 도메인(VR2)이 연합하여 주조직적합 복합체(MHC) 관련 펩티드 에피톱에 특이적으로 결합하는 제2 결합 부위(VR1)(VR2)를 형성하고;

상기 두 폴리펩티드 쇄가 인간 IgG 헌지 도메인 및/또는 인간 IgG Fc 도메인 또는 그 이합화 부분들에 융합하고;

상기 두 폴리펩티드 쇄가 상기 헌지 도메인 및/또는 상기 Fc 도메인 간의 공유 및/또는 비공유 결합에 의해 연결되고;

상기 이중 특이성 폴리펩티드 분자가 상기 세포 표면 분자 및 상기 MHC 관련 펩티드 에피톱에 동시에 결합할 수 있고;

상기 두 폴리펩티드 쇄에서 가변 도메인의 순서가 VD1-VR1 및 VR2-VD2 또는 VD2-VR2 및 VR1-VD1로부터 선택되는,

이중 특이성 폴리펩티드 분자.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

링커-서열 LINK1 및/또는 LINK2가 GGGS, GGGGS, TVLRT, TVSSAS 및 TVLSSAS로부터 선택되는 하나 이상의 서열 모티프를 함유하는, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

제1 폴리펩티드 쇄 및 제2 폴리펩티드 쇄가 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4로부터 유래된 헌지 도메인 및 Fc 도메인 또는 그 이합화 부분들을 포함하는, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

#### 청구항 4

제3항에 있어서,

Fc 도메인이 인간 IgG1의 서열 식별 번호 50(ELLGGP)의 서열에서 작용기 기능을 침묵시키는 하나 이상의 돌연변 이를 포함하고, 상기 작용기 기능을 침묵시키는 돌연변이가 서열 식별 번호 50의 돌연변이 E1P, L2V, L3A 및 위치 4에 잔기 없음 중 하나 이상에 의해 생성되는, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

#### 청구항 5

제3항에 있어서,

Fc 도메인이 하나 이상의 놈-인투-홀 돌연변이를 포함하는 CH3 도메인을 포함하는, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

### 청구항 6

제3항에 있어서,

Fc 도메인이 2개의 추가 시스테인 잔기 L242C 및 K334C를 포함하는 CH2 도메인 및 2개의 추가 시스테인 잔기 S354C 및 Y349C를 포함하는 CH3 도메인을 포함하는, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

### 청구항 7

제1항에 있어서,

세포 표면 분자가 CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11b, CD11c, CD14, CD16, CD18, CD22, CD25, CD28, CD32a, CD32b, CD33, CD41, CD41b, CD42a, CD42b, CD44, CD45RA, CD49, CD55, CD56, CD61, CD64, CD68, CD94, CD90, CD117, CD123, CD125, CD134, CD137, CD152, CD163, CD193, CD203c, CD235a, CD278, CD279, CD287, Nkp46, NKG2D, GITR, Fc ε RI, TCR α / β, TCR γ / δ 및 HLA-DR로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 분자인, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

### 청구항 8

제1항에 있어서,

상기 세포 표면 분자가 CD3 γ, CD3 δ 또는 CD3 ε 인, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

### 청구항 9

제1항에 있어서,

제1 폴리펩티드 쇄가 서열 식별 번호 28, 서열 식별 번호 29 및 서열 식별 번호 30을 포함하고, 제2 폴리펩티드 쇄가 서열 식별 번호 31, 서열 식별 번호 32 및 서열 식별 번호 30을 포함하는, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

### 청구항 10

제3항에 있어서,

제1 폴리펩티드 쇄의 Fc 영역이 서열 식별 번호 26 또는 서열 식별 번호 47(Fc1)을 포함하고, 제2 폴리펩티드 쇄의 Fc 영역이 서열 식별 번호 27 또는 서열 식별 번호 48(Fc2)을 포함하는, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

### 청구항 11

제1항에 있어서,

제1 폴리펩티드 쇄가 서열 식별 번호 16, 서열 식별 번호 43, 서열 식별 번호 45, 서열 식별 번호 51, 서열 식별 번호 53, 서열 식별 번호 55 또는 서열 식별 번호 57을 포함하고, 제2 폴리펩티드 쇄가 서열 식별 번호 17, 서열 식별 번호 44, 서열 식별 번호 46, 서열 식별 번호 52, 서열 식별 번호 54, 서열 식별 번호 56 또는 서열 식별 번호 58을 포함하는, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

### 청구항 12

제1항에 있어서,

면역 세포의 세포 표면 분자에 결합하는 제1 결합 부위(VD1)(VD2)가 인간화되고/되거나; MHC 관련 웨პ티드 에피톱에 결합하는 제2 결합 부위(VR1)(VR2)가 친화도 성숙화되고/되거나 안정성 성숙화되는, 이중 특이성 폴리펩티드 분자.

### 청구항 13

제1항에 정의된 제1 폴리펩티드 쇄 및 제2 폴리펩티드 쇄를 인코딩하는 핵산.

**청구항 14**

제13항에 따른 핵산을 포함하는 발현 벡터.

**청구항 15**

제14항에 따른 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

**청구항 16**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자, 제13항에 따른 핵산, 제14항에 따른 발현 벡터, 또는 제15항에 따른 숙주 세포를 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 포함하는, 암 및 감염성 질환로부터 선택되는 질환 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물.

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**발명의 설명****기술 분야**

[0001] 본 발명은 주조직적합 복합체(MHC) 관련 웨პ티드 에피톱에 대해 특이적인 T 세포 수용체(TCR)로부터 유래하는 결합 영역 그리고 상기 세포의 표면 항원에 특이적으로 결합함으로써 인간 면역 작용기 세포를 모집할 수 있는 항체로부터 유래하는 결합 영역을 제공하는 제1 폴리펩티드 쇄 및 제2 폴리펩티드 쇄를 포함하는 이중 특이성 폴리펩티드 분자 그리고 이중 특이성 폴리펩티드 분자를 만드는 방법 및 그 사용에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 분자 클로닝 기술의 발달과 항체공학에 대한 깊은 이해를 이용하여, 최적의 생물학적 활성도와 임상적 목적을 성취하기 위해 선택의 대상이 되는 방대한 이중 특이성 항체 형식("이중 특이성")이 있다. 암 요법에서, 종양 세포 상의 에피톱에 특이적인 제1 결합 도메인 그리고 면역 작용기 세포 상의 에피톱에 특이적인 제2 결합 도메인을 통해 면역 작용기 세포의 활성도를 종양의 부위로 재지정하는 목적을 위해 이중 특이성 항체가 개발되어왔다. 면역 작용기 세포의 재표적화를 위한 이중 특이성 항체가 여러 형식으로 개발되어왔으며, 단편 결정성(Fc) 영역이 없는 형식과 대칭이나 비대칭 설계에 의한 IgG 유래 형식 등이 포함된다. 암의 부위에 대한 작용기 세포 재표적 외에도, 이중 특이성 항체의 새로운 적용이 확립되었다. 두 가지 상관관계에 있는 신호전달 분자를 동시에 억제할 수 있는 이중 특이성 항체를 개발함으로써 고유 또는 획득된 내성을 극복하고 보다 효율적인 혈관생성 억제제가 될 수 있다. 그 밖에 암과 같은 다양한 질환 치료를 위해 이중 특이성 항체를 유망한 면역촉진 제제로 사용할 수 있다. 또한 이중 특이성 항체는 VIII 인자의 기능을 모방하여 혈우병 A의 치료에 또한 사용할 수 있다. 이중 특이성 항체는 또한 골 장애 및 중추신경계의 간염과 질병에서 광범위한 용도의 가능성이 있다 (고찰 문헌: Yang F. et al. Development Platform for New Concepts and Treatment Strategies. Int J Mol Sci. 2016 Dec 28;18(1)).

- [0003] T 세포는 항원 특이적 면역 반응을 유도할 수 있는 T 세포 수용체(TCR) 복합체를 발현한다. 표적 세포 상의 항원 펩티드/주조직적합 복합체(MHC) 클래스 I과 TCR과의 참여는 면역 시냅스의 형성을 유도하고 CD3 공동수용체를 통한 신호전달을 초래하며, 이 공동수용체는 TCR 신호전달 복합체의 구성요소이다. 이 신호전달 케스케이드는 T 세포에서 표적 세포로의 그랜자임 및 퍼포린의 방출과 이전을 통해 항원을 발현하는 세포의 T 세포 매개 살해를 지시한다.
- [0004] 역사적으로, 항체의 단쇄 연결 가변 도메인(scFvs, Bird et al. 1988에서 설명함)의 발견과 생성은 이중 특이성 항체의 발전을 위한 주요 구동요인의 역할을 했다. 이 개념은 최종적으로 백혈병 치료를 위한 강력한 약물로서 BiTE 분자의 생성과 그 임상적 검증으로 이어졌다(Baeuerle, P.A.; Reinhardt, C. Bispecific T-cell engaging antibodies for cancer therapy. *Cancer Res.* 2009, 69, 4941-4944). 암에서, CD3 ε 아단위 및 종양 세포 상의 표면 항원을 공동참여시키는 이중 특이성 항체는 종양 세포의 T 세포 매개 살해를 유발시키는 반면 항원과의 복합체에서 TCR과 MHC 클래스 I의 직접적 상호작용의 요구를 회피시킨다. 이것은 종양을 인식하고 작용기 세포로서 행동할 수 있는 T 세포의 레페토리를 팽창시킨다(Baeuerle, P.A.; Reinhardt, C. Bispecific T-cell engaging antibodies for cancer therapy. *Cancer Res.* 2009, 69, 4941-4944).
- [0005] Stieglmaier J. 등(in: Utilizing the BiTE (bispecific T-cell engager) platform for immunotherapy of cancer. platform for immunotherapy of cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(8):1093-9)은 T 세포 기반의 암 면역요법에 대한 다양한 접근방식이 현재 조사 중이며, 이 가운데 고유한 설계와 작용 기전을 가진 BiTE®(이중 특이성 T 세포 참여자) 항체 구조체가 포함된다고 기술한다. 이들은 종양 연관 표면 항원 그리고 T 세포 수용체 연관 분자 CD3을 위한 단클론성 항체의 최저 결합 도메인들을 단일 폴리펩티드 쇄로 유전적으로 연결시킴으로써 구성된다. 표적 세포 항원 및 CD3의 동시 참여는 다클론성 세포독성 T 세포의 활성화를 유도하여 표적 세포 용해를 초래한다. 블리나투모맙은 CD19를 표적으로 하는 BiTE®로서 광범위한 B 세포 악성종양에 대해 조사 중이며 필라델피아 염색체음성/재발성/불응성 B급성 럼프모구 백혈병을 위한 상표명 BLINCYTO(상표)가 최근에 미국 식약청의 승인을 받았다. BiTE® 플랫폼은 임상적으로 가장 발전된 T 세포 면역요법 옵션의 하나이다.
- [0006] 하지만 BiTE®와 같은 작은 이중 특이성 분자의 약점은 불량한 생산 수율, 어려운 정제 공정, 응집 경향 및 또한 매우 짧은 혈청 반감기라는 것이 발견되었다. 이 분자 등급의 고유 한계를 극복하기 위해, 인간 IgG에 기반하는 다양한 이중 특이성 형식이 개발되었으며, 그 시작은 20여년 전에 설계된 재조합 이중 특이성 원형 면역글로불린(Ig)-G 유사 항체의 개념이며, 이 당시 Morrison과 동료들이 유연성 링커 펩티드를 IgG의 중쇄에 융합한 다음 여러 결합 특이성을 가진 단쇄 가변 도메인들을 융합했다(Coloma, M.J. and Morrison, S.L. (1997) Design and production of novel tetravalent bispecific antibodies. *Nat. Biotechnol.* 15, 159 - 163). 이 분자들은 이중 기능성을 가졌으므로 '정상' 항체로부터 분화가 가능했다. 초기에는 기술적 장애가 추가의 발전을 방해하여 이중 특이성 항체(bsAb)가 주로 학문적 및 바이오테크 환경에서 R&D 주제의 역할만을 했다. 하지만 재조합 단백질 유도체의 공학, 생산 및 개발을 가능하게 하는 신속히 진화하는 기술이 제약 산업에 대한 새로워진 관심과 합쳐져 bsAb 연구 분야를 활성화시켰다. 현재, 치료용 단백질의 개발에 적합한 여러 가지 다른 bsAb 포맷이 사용가능하다(고찰 문헌: Gramer, mAbs. 2013;5(6):962-973, Weidle, Cancer Genomics Proteomics. 2013 Nov-Dec;10(6):239-50, Brinkmann, MAbs. 2017 Feb/Mar;9(2):182-212.). 요약하면, CH2 및 CH3 도메인으로 구성된 Fc (단편 결정성) 부분들의 포함은 생산성 증가, 정제 공정의 간소화 및 안정성 강화를 가져왔다. 그 밖에, 그러한 IgG 기반 약물의 혈청 반감기가 i) 크기의 증가 및 ii) Fc 부분과 인간 Fc 수용체 FcRn과의 상호 작용으로 기인해 연장되었다.
- [0007] IgG 기반 이중 특이성 형식의 개발이 두 가지 다른 CH3 도메인들의 이종이합의 촉진에 의해 두 가지 다른 폴리펩티드 쇄를 연결시키는 공학 변이의 출현과 포함에 의해 더욱 가열화되었다. 그 기본 개념이 Ridgway JB, et al.에 의해 소개되었으며(출처: 'Knobs-into-holes' engineering of antibody CH3 domains for heavy chain heterodimerization. *Protein Eng.* 1996 Jul;9(7):617-21) 이들은 항체 중쇄 동종이합체의 이종이합 기법을 위한 새롭고 효과적인 고안 전략으로서 '놉-인투-홀(knob-into-hole)' 접근 방식을 공개했다. 이 접근 방식에서 먼저 CD4-IgG 면역유착의 CH3 도메인: T366Y에서 작은 크기의 아미노산을 더 큰 아미노산으로 교체하여 'knob (놉)' 변이체를 최초로 얻었다. 큰 잔기를 더 작은 잔기로 적절히 교체하여 생성된 인간화 항-CD3 항체의 CH3 도메인: Y407T에서 놓이 'hole(홀)' 안으로 삽입되도록 설계했다. 항-CD3/CD4-IgG 하이브리드는 두 가지 다른 중쇄를 항-CD3 경쇄와 함께 공동 발현한 이후 단백질 A가 정제된 단백질 풀의 최대 92%를 차지한다. 이와 대조적으로, 중쇄가 야생형 CH3 도메인을 함유하는 공동발현 이후 회수되는 항-CD3/CD4-IgG 하이브리드의 경우는 최대 57%만을 차지한다. 그러므로 놓-인투-홀 기법은 항체/면역유착 하이브리드 그리고 가능하게 이중 특이성 면

역유착 및 이중 특이성 항체를 포함하는 기타 Fc-함유 이중기능성 치료제의 구성을 촉진시킨다. Atwell et al., 1997, *J Mol Biol*(Stable heterodimers from remodeling the domain interface of a homodimer using a phage display library)은 개선된 이종이합체화를 위한 Fc 도메인의 CH3 도메인에서 knob-into-hole 변이(knob: T366W/hole: T366S+L368A+Y407V)를 공개한다. 이 개념은 Merchant et al. 1998, *Nature Biotechnology*(An Efficient Route to Human Bispecific IgG)에 기술된 이종이합체 CH3-도메인 사이의 안정화시키는 이황화 결합을 형성하기 위한 시스테인 잔기의 추가 도입에 의해 더욱 개선되었다.

[0008] 이종이합체 분자를 생산하는 추가의 개념이 다음에 의해 공개되었다: Muda et al. 2011, *PEDS* (Therapeutic assessment of SEED: a new engineered antibody platform designed to generate mono- and bispecific antibodies; Gunasekaran et al. 2010, *J Biol Chem* (Enhancing antibody Fc heterodimer formation through electrostatic steering effects: applications to bispecific molecules and monovalent IgG); Moore et al. 2011, *MAbs*(A novel bispecific antibody format enables simultaneous bivalent and monovalent co-engagement of distinct target antigens); Von Kreudenstein et al. 2013, *MAbs*(Improving biophysical properties of a bispecific antibody scaffold to aid developability: quality by molecular design). 이러한 개념은 다음의 리뷰를 통해 요약되어 있다: Ha et al. 2016, *Front Immunol*(Immunoglobulin Fc Heterodimer Platform Technology: From Design to Application in Therapeutic Antibodies and Proteins) 그리고 Liu et al. 2017, *Front Immunol*(Fc Engineering for Developing Therapeutic Bispecific Antibodies and Novel scaffolds).

[0009] 헌지, CH2 및 CH3 도메인으로 구성된 Fc 부분 또는 그 일부를 이중 특이성 분자에 포함시킴에 따라, Fc:Fc-γ 수용체(FcgR) 상호작용에 의해 유도되는 이러한 분자들에 의한 비특이적 부동화 문제가 발생했다. FcgR은 IgG 분자의 Fc 부분에 의해 표시되는 에피톱과 다른 친화도로 결합하는 여러 세포 표면 분자(FcgRI, FcgRIIa, FcgRIIb, FcgRIII)로 구성된다. 그러한 비특이적(즉, 두 가지 이중 특이성 분자의 두 결합 도메인 중 하나에 의해 유도되지 않음) 부동화는 i) 분자의 약동학에 대한 영향 그리고 ii) 면역 작용기 세포의 표적을 벗어난 활성화로 인해 부정적이며, FcgR 결합을 제거하는 다양한 Fc-변이체 및 돌연변이가 파악되었다.

[0010] Morgan et al. 1995, *Immunology*(The N-terminal end of the CH2 domain of chimeric human IgG1 anti-HLA-DR is necessary for C1q, FcyRI and FcyRIII binding)에서는 인간 IgG1의 잔기 233-236을 인간 IgG2에서 유래된 상응하는 서열로 교환함으로 폐지되는 FcgRI 결합, 폐지되는 C1q 결합 및 감소되는 FcgRIII 결합이 초래됨을 공개한다.

[0011] EP1075496에서는 Fc 영역(233P, 234V, 235A 그리고 위치 236에 잔기가 없거나 G, 327G, 330S 및 331S)에 변이가 있는 항체와 기타 Fc 함유 분자를 공개하고 있으며, 그 재조합 항체는 표적의 유의한 보체 의존적 용해나 세포 매개 파괴의 유발 없이 표적 분자에 결합할 수 있다.

[0012] 이중 친화도 재표적화(DART) 분자는 예를 들어 B 세포 림프종의 최적의 재지정된 T 세포 살해를 성취할 목적으로 사용된다. 원래의 DART 기술은 Moore et al.에 기술되어 있다(출처: Application of dual affinity retargeting molecules to achieve optimal redirected T-cell killing of B-cell lymphoma, *Blood*. 2011 Apr 28;117(17):4542-51). 동일한 CD19 및 CD3 항체 Fv 서열을 갖는 단체, 이중 특이성 항체와의 비교 결과 B 세포 용해의 지시에 있어서 DART 분자가 더 강력한 것으로 드러났다. DART 기술의 추가적 진화는 Root et al. 2016 *antibodies*(Development of PF-06671008, a Highly Potent Anti-P-cadherin/Anti-CD3 Bispecific DART Molecule with Extended Half-Life for the Treatment of Cancer)에 기술된 DART-Fc-분자에 의해 성취되었다. 이 분자에는 여러 다른 긍정적 특성 가운데 Fc 기반 분자의 연장된 혈청 반감기를 갖는 DART의 높은 역가가 합쳐졌다.

[0013] α β TCR(TCR)은 MHC에 의해 지시된 항원성 펩티드를 인식하며 T 세포의 특이성에 대한 책임이 있다. TCR의 α 및 β 쇄 모두 가변(V) 및 불변 도메인을 소유한다. V 도메인은 항원성 펩티드의 결합에 관여하며 불변 도메인은 T 세포막을 통해 횡단한다. 펩티드-MHC 복합체에 결합된 TCR의 결정 구조 분석으로부터, Vα 및 Vβ 쇄로부터 상보성 결정 영역(CDR) 3은 바람직하게는 펩티드와 상호작용하는 반면, CDR 1 및 2는 MHC와 상호작용한다. 하지만 CDR 1에 의한 펩티드의 인식 그리고 CDR 3에 의한 MHC의 인식 또한 기술된 바 있다(Piepenbrink et al., The basis for limited specificity and MHC restriction in a T cell receptor interface, *Nat Commun*, 2013; 4, 1948). TCR α β 이종이합체는 CD3 단백질, CD4 또는 CD8 그리고 기타 유착 및 신호 전달 단백질과 긴밀히 연관되어 있다. TCR V 영역에 의한 항원성 펩티드의 결합은 CD3 및 CD4 또는 CD8 세포질 단백질을 경유하여 TCR 불변 도메인을 통해 신호 전달에 의한 T 세포 활성화를 유발한다.

- [0014] 단체 TCR(scTCR)은 조작, 용해성 단백질 발현 및 임상적 잠재성에 있어서 전장 TCR 형식과 대조하여 상당한 이점을 부여한다. 용해성 단백질 발현의 관점에서(즉, 제조), scTCR은 단일 폴리펩티드로 생산되며, 이는 각 TCR 쇄를 별개의 폴리펩티드로 생성하는 데 따르는 요건을 피하고 펩티드-MHC 리간드에 결합하는 더 많은 수량의 적절히 조립된 scTCR 생산을 허용하기 위함이다. 이러한 특징은 임상적 사용에 필요한 생산 수율을 허용할 수 있다. 마지막으로, 임상적 관점에서, V영역(scTv)만으로 구성된 scTCR은 scFv 단편과 유사한 치료나 진단 시약으로 형식화할 수 있다.
- [0015] US 2006-0166875에서는 TCR α 쇄 불변 영역 세포와 서열의 N 말단에 융합된 TCR α 쇄 가변 영역 서열로 이루어진 세그먼트, TCR β 쇄 불변 영역 세포와 서열의 N 말단에 융합된 TCR β 쇄 가변 영역으로 이루어진 β 세그먼트 그리고 세그먼트의 C 말단을 β 세그먼트의 N 말단에, 또는 그 반대로 연결시키는 링커 서열, 이황화 결합에 의해 연결되어 있는 α 및 β 세그먼트의 불변 영역 세포와 서열(링커 서열의 길이와 이황화 결합의 위치는 α 및 β 세그먼트의 가변 영역 서열이 고유의 α/β T 세포 수용체에서와 같이 실제적으로 상호 지향하도록 결정됨)을 포함하는 단체 T 세포 수용체(scTCR)를 공개한다. 두 개 이상의 그러한 scTCR의 복합체 그리고 요법 및 다양한 선별 용도에서 scTCR의 사용 또한 공개되어 있다. US 2006-0166875에 기술된 scTCR과 대조적으로, US 2012-0252742는 TCR(scTv)의 단편만으로 구성된 불변 도메인인 없는 가용성 인간 단체 TCR을 공개하며, 이것은 암, 바이러스성 질환 및 자가면역 질환의 치료 등 다목적에 유용하다.
- [0016] McCormack E 등(출처: Bi-specific TCR-anti CD3 redirected T-cell targeting of NY-ESO-1- and LAGE-1-positive tumors. Cancer Immunol Immunother. 2013 Apr;62(4):773-85)은 NY-ESO-1 및 LAGE-1이 종양 면역요법에 대한 이상적 프로필을 갖는 암 고환 항원임을 공개하며, 이는 정상 조직에서 고도로 제약된 발현과 다수의 암 유형에서의 상향조절을 병합하고 공통 HLA-A\*0201 에피톱, 157-165를 공유한다. 이들은 항-CD3 scFv에 융합된 NY-ESO-1157-165에 특이적인 가용성 고친화도 T 세포 수용체(TCR)를 포함하는 이중 특이성 ImmTAC의 특이성과 항종양 활성도를 기술하는 데이터를 제시한다. 이 시약 ImmTAC-NYE는 HLA-A2, 항원-양성 종양 세포주 그리고 신선하게 분리한 HLA-A2- 및 LAGE-1-양성 NSCLC 세포를 살해하는 것으로 나타났다. 생체내 광 이미징을 사용한 결과는 이종이식된 생쥐에서 HLA-A2-, NY-ESO-1157-165-양성 종양에 대하여 형광 표지 고친화도 NYESO 특이적 TCR의 생체내 표적화를 나타낸다. 종양 이종이식을 보유하는 면역결핍 NSG 생쥐에서 인간 림프구가 안정하게 공동생착된 종양 모델에서 생체내 ImmTAC-NYE 효능을 시험했다. GFP 형광 판독을 사용하여 종양 방지 및 확립된 종양 모델 둘 다에서 효능이 관찰되었다. 정상 조직 15개, 암 세포주 5개, NSCLC 10개 및 난소암 샘플 10개에서 정량적 RT-PCR을 사용하여, NY-ESO-1 및 LAGE-1 항원 둘 다의 발현을 분석했다. 전반적으로, 종양 샘플에서 LAGE-1 RNA 발현이 NY-ESO-1보다 더 높은 빈도와 더 높은 수준으로 발현되었다. ImmTAC는 TCR의 α 또는 β 쇄의 C-말단 또는 N-말단에 공유적으로 연결된 항-CD3 항체 UCHT-1로부터 유래한 단체 Fv를 포함한다.
- [0017] EP1868650은 면역학적 장애, 감염성 질환, 중독 및 암을 포함하는 다양한 질환과 장애의 치료에서 디아바디 분자 및 그 사용에 집중한다. 디아바디 분자는 연합하여 적어도 2개의 에피톱 결합 부위를 형성하는 2개의 폴리펩티드 쇄를 포함하며, 이 분자는 같거나 다른 항원 상에서 같거나 다른 에피톱을 인식할 수 있다. 추가적으로, 항원들은 같거나 다른 분자로부터 유래할 수 있다. 디아바디 분자의 개별 폴리펩티드 쇄는 각 폴리펩티드 쇄 내부에 위치한 시스테인 잔기의 이황화물 결합과 같은(이에만 제한되지는 않음) 비펩티드 공유 결합을 통해 공유 결합을 할 수 있다. 특정 구현에 있어서, 디아바디 분자는 항체 유사 성질(예: 긴 반감기)을 분자 내부로 포함시키는 조작을 허용하므로 여기에 공개되는 Fc 영역을 추가로 포함한다. EP1868650은 면역글로불린의 경쇄 또는 중쇄 가변 도메인의 결합 영역의 존재를 요구하며 기능적 Fc 수용체 결합체를 방대하게 고찰한다.
- [0018] WO 2016/184592 A1은 한 특이성이 TCR에 의해 기여하고 다른 하나는 항체에 의해 기여하며, 림프구의 표면에 있는 항원이나 에피톱을 표적으로 하는 이중 특이성 분자를 공개하지만, 여기에 공개된 TCR의 요소들의 특정한 배열과 항체 가변 영역은 공개하지 않는다.
- [0019] EP2258720A1은 적어도 하나의 MHC 제시 에피톱을 인식하고 이에 결합하며, 항원을 인식하여 결합시키는 적어도 하나의 아미노산 서열을 함유하는 기능적 T 세포 수용체(TCR) 융합 단백질(TFP)에 집중한다.
- 발명의 내용**
- [0020] 본 발명의 목적은 쉽게 생산되며 높은 안정성을 나타내고 또한 해당 항원 에피톱에 결합 시 높은 역가를 제공할 수 있는 펩티드-MHC-복합체를 표적으로 할 수 있는 향상된 이중 특이성 분자를 제공하는 것이다. 본 발명의 기타 목적과 이점은 다음 설명과 그에 따른 바람직한 구현 및 해당 실시예를 연구하면 자명할 것이다.
- [0021] 본 발명의 제1 양태에서, 상기 목적은

- [0022] 제1 폴리펩티드 쇄 및 제2 폴리펩티드 쇄를 포함하는 분자들의 군으로부터 선택되는 이중 특이성 폴리펩티드 분자로서,
- [0023] 상기 제1 폴리펩티드 쇄는 인간 면역 작용기(effectector) 세포의 세포 표면 항원에 특이적으로 결합하는 항체의 가변 도메인의 제1 결합 영역(VD1), MHC 관련 웨프티드 에피톱에 특이적으로 결합하는 TCR의 가변 도메인의 제1 결합 영역(VR1), 및 상기 도메인들을 연결하는 제1 링커(LINK1)를 포함하고;
- [0024] 상기 제2 폴리펩티드 쇄는 MHC 관련 웨프티드 에피톱에 특이적으로 결합하는 TCR의 가변 도메인의 제2 결합 영역(VR2), 인간 면역 작용기 세포의 세포 표면 항원에 특이적으로 결합하는 항체의 가변 도메인의 제2 결합 영역(VD2), 및 상기 도메인들을 연결하는 제2 링커(LINK2)를 포함하고;
- [0025] 상기 제1 결합 영역(VD1) 및 상기 제2 결합 영역(VD2)이 연합하여 인간 면역 작용기 세포의 세포 표면 항원에 결합하는 제1 결합 부위(VD1)(VD2)를 형성하고;
- [0026] 상기 제1 결합 영역(VR1) 및 상기 제2 결합 영역(VR2)이 연합하여 상기 MHC 관련 웨프티드 에피톱에 결합하는 제2 결합 부위(VR1)(VR2)를 형성하고;
- [0027] 상기 두 폴리펩티드 쇄가 인간 IgG 헌지 도메인 및/또는 인간 IgG Fc 도메인 또는 그 이합화 부분들에 융합하고;
- [0028] 상기 두 폴리펩티드 쇄가 상기 헌지 도메인 및/또는 상기 Fc 도메인 간의 공유 및/또는 비공유 결합에 의해 연결되고;
- [0029] 상기 이중 특이성 폴리펩티드 분자가 상기 세포 표면 분자 및 상기 MHC 관련 웨프티드 에피톱을 동시에 결합시킬 수 있고;
- [0030] 상기 두 폴리펩티드 쇄에서 결합 영역의 순서는 VD1-VR1; VD1-VR2; VD2-VR1; VD2-VR2; VR1-VD1; VR1-VD2; VR2-VD1; VR2-VD2로부터 선택되되 상기 도메인들은 LINK1 또는 LINK2에 의해 연결되는,
- [0031] 이중 특이성 폴리펩티드 분자를 제공함으로써 해결된다.
- [0032] 바람직하기로는 제1 폴리펩티드 쇄 및 제2 폴리펩티드 쇄를 포함하는 이중 특이성 폴리펩티드 분자이며, 제1 폴리펩티드 쇄는 상기 세포의 표면 항원에 특이적으로 결합함으로써 인간 면역 작용기 세포를 모집할 수 있는 항체로부터 유래하는 가변 도메인의 제1 결합 영역(VD1) 그리고 MHC 관련 웨프티드 에피톱에 대해 특이적인 TCR로부터 유래하는 가변 도메인의 제1 결합 영역(VR1) 그리고 두 도메인을 연결시키는 제1 링커 부분(LINK1)을 포함하며, 제2 폴리펩티드 쇄는 MHC 관련 웨프티드 에피톱에 대해 특이적인 TCR로부터 유래하는 가변 도메인의 제2 결합 영역(VR2) 그리고 상기 세포의 표면 항원에 특이적으로 결합함으로 인간 면역 작용기 세포를 모집할 수 있는 항체로부터 유래하는 가변 도메인의 제2 결합 영역(VD2) 그리고 두 도메인을 연결시키는 제2 링커 부분(LINK2)을 포함하며; 여기서 상기 제1 결합 영역(VD1) 그리고 상기 제2 결합 영역(VD2)이 연합하여 세포 표면 분자의 에피톱을 결합함으로 제1 결합 부위(VD1)(VD2)를 형성하며; 상기 제1 결합 영역(VR1) 및 상기 제2 결합 영역(VR2)이 연합하여 상기 MHC 관련 웨프티드 에피톱을 결합함으로 제2 결합 부위(VR1)(VR2)를 형성하며, 여기서 상기 폴리펩티드 쇄의 적어도 하나가 그 C 말단에서 헌지 영역을, CH2 및/또는 CH3 도메인 또는 인간 IgG로부터 유래하는 그 부분들에 연결되고; 여기서 상기 이중 특이성 폴리펩티드 분자가 면역 작용기 세포 항원 및 MHC 관련 웨프티드 에피톱에 동시에 결합할 수 있다.
- [0033] 바람직하게는, 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자가 면역 작용기 세포 항원 및 웨프티드-MHC 복합체로서 체시되는 특이적 항원 에피톱 모두에 높은 특이성으로, 예를 들어, 실시예 6에 기술된 생물층 간섭계(Bio-Layer Interferometry, BLI)에 의해 측정된 또는 유세포 측정에 의해 결정된, 예를 들어 약 100 nM 이하, 약 30 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 3 nM 이하, 약 1 nM 이하의 결합 친화도(KD)로 결합한다.
- [0034] 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 서열 식별 번호 16을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇄 그리고 서열 식별 번호 17을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄를 포함하는 이중 특이성 폴리펩티드 분자에 의해 예시된다.
- [0035] 본 발명의 제2 양태에서, 상기 목적은 본원에서 공개된 제1 폴리펩티드 쇄 및/또는 제2 폴리펩티드 쇄를 인코딩하는 핵산(들) 또는 그러한 핵산을 포함하는 발현 벡터(들)를 제공함으로써 해결된다. 본 발명의 제3 양태에서, 상기 목적이 여기서 정의된 벡터(들)를 포함하는 숙주 세포를 제공함으로써 해결된다.
- [0036] 본 발명의 제4 양태에서, 상기 목적이 적합한 숙주 세포에서 공개된 핵산(들)을 포함하는 상기 발현 벡터(들)의 적절한 발현 그리고 세포 및/또는 그 배지로부터 분자(들)의 적절한 정제를 포함하는, 본 발명에 따른 이중 특

이성 폴리펩티드 분자를 생산하는 방법을 제공함으로써 해결된다.

- [0037] 본 발명의 제5 양태에서, 상기 목적이 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자, 본 발명에 따른 핵산 또는 발현 벡터(들) 또는 본 발명에 따른 세포를 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 포함하는 약학적 조성물을 제공함으로써 해결된다.
- [0038] 본 발명의 제6 양태에서, 본 발명은 의학에서의 사용을 위한 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자, 본 발명에 따른 핵산(들) 또는 발현 벡터(들), 본 발명에 따른 세포 또는 본 발명에 따른 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0039] 본 발명의 제7 양태에서, 본 발명은 특히 암 및 감염성 질환으로부터 선택되는, 본원에서 공개된 질환 또는 장애의 치료에서의 사용을 위한 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자, 본 발명에 따른 핵산(들) 또는 발현 벡터(들), 본 발명에 따른 세포 또는 본 발명에 따른 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0040] 본 발명의 제8 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자, 본 발명에 따른 핵산 또는 발현 벡터(들), 본 발명에 따른 세포, 또는 본 발명에 따른 약학적 조성물의 치료 유효량의 투여를 포함하는 질환 또는 장애의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0041] 본 발명의 제9 양태에서, 본 발명은 환자나 시험대상자에서의 면역 방법의 유발 방법에 관한 것으로 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자 또는 본 발명에 따른 약학적 조성물의 치료 유효량의 투여를 포함한 것이다.
- [0042] 본 발명의 제10 양태에서, 본 발명은 환자나 시험대상자에서 표적 세포 살해의 방법에 관한 것으로 환자에게 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자의 효과적인 양의 투여를 포함한다.
- [0043] 위에서 언급된 바와 같이, 본 발명은 새롭고 향상된 이중 특이성 폴리펩티드 분자를 제공한다. 이 분자들은 일반적으로, 제1 폴리펩티드 쇄 및 제2 폴리펩티드 쇄를 포함하며, 여기서 이 쇄들은 면역 작용기 세포 표면 항원의 에피톱에 대해 특이적인 항체의 가변 도메인 그리고 예를 들어 HIV 등 바이러스 감염과 같은 감염으로 인해 제시되는 암 에피톱과 같은 MHC 관련 웹티드 에피톱에 대해 특이적인 TCR의 가변 도메인을 공동으로 제공한다. 항체 및 TCR 유래 가변 도메인들은 두 폴리펩티드 쇄의 Fc 부분들 또는 그 일부분들 사이에 형성되는 공유 및 비공유 결합에 의해 안정화된다. 그런 후 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 상기 세포 수용체와 상기 MHC 관련 웹티드 에피톱을 동시에 결합시킬 수 있다.
- [0044] 본 발명의 맥락에서, 가변 도메인인 (VD1) 및 (VD2)는 상기 작용기 세포의 표면 항원에 특이적으로 결합함으로써 인간 면역 작용기 세포를 모집할 수 있는 항체로부터 유래된다. 한 특정한 구현에서, 상기 항체들은 웹티드 쇄인 TCR $\alpha$ , TCR $\beta$ , CD3 $\gamma$ , CD3 $\delta$ , CD3 $\epsilon$  및 CD3 $\zeta$ 를 포함하는 인간 T 세포의 TCR-CD3 복합체의 에피톱에 특이적으로 결합한다.
- [0045] 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 인간 면역 작용기 세포의 표면 항원에 특이적으로 결합함으로써 상기 세포를 모집할 수 있는 항체로부터 유래되는 가변 영역의 각각 제1(VD1) 및 제2(VD2) 결합 영역을 제공하는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드 쇄를 포함한다. 이 제1 결합 영역(VD1)과 상기 제2 결합 영역(VD2)이 연합하여 면역 작용기 세포 표면 항원의 에피톱과 결합하는 제1 결합 부위(VD1)(VD2)를 형성한다. 더욱이, 폴리펩티드 분자의 제1 및 제2 폴리펩티드 쇄는 MHC 관련 웹티드 에피톱에 대해 특이적인 TCR로부터 유래하는 가변 도메인의 제1(VR1) 및 제2(VR2) 결합 영역을 각각 포함한다. 상기 제1 결합 영역(VR1) 및 상기 제2 결합 영역(VR2)이 연합하여 상기 MHC 관련 웹티드 에피톱과 결합하는 제2 결합 부위(VR1)(VR2)를 형성한다. 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자의 한 구현에서, 제1 폴리펩티드 쇄에서 영역들의 순서/방향은 VD1-LINK1-VR1 및 VR1-LINK1-VD1로부터 선택되며, 다른 구현에서 제2 폴리펩티드 쇄에서 영역들의 순서/방향은 VD2-LINK2-VR2 및 VR2-LINK-VD2로부터 선택된다. 즉, 결합 부위들의 배열을 "왼쪽" 또는 "오른쪽" 분자로서 재배열할 수 있다 (예는 도 5 참조). 더욱이, TCR-관련 부분의  $\alpha$  및  $\beta$  쇄의 구성을 바꿀 수 있다.
- [0046] 본 발명의 맥락에서, 본 발명에 따른 이중 친화도 폴리펩티드 분자는 웹티드-MHC 복합체로 제시되는 경우 SLYNTVATL 웹티드(서열 식별 번호 7)를 결합하는 구조체에 의해 예시된다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 개념은 이러한 특정 웹티드로 분명히 제약되지 않으며, 근본적으로 MHC 분자의 맥락에서 제시되는 일체의 질환 또는 장애 관련 웹티드를 포함한다. 이러한 제시는 MHC 클래스 I 또는 II와 관련될 수 있다. 주조직적합 복합체 클래스 I(MHC-I) 분자는 모든 유핵 세포의 표면에 존재하며 CD8 $^+$  T 세포 래퍼토리에 의한 감시에 필요한 웹티드 에피톱의 광대한 배열을 나타낸다. CD8 $^+$  T 세포 반응은 바이러스 감염의 통제 및 제거 그리고 형질전환된 그리고 종양형성된 세포의 제거에 필수적이다. 인식해야 할 바람직한 웹티드 에피톱의 예는 해당 문헌에서 찾을 수 있다.

으며, 특히 다음에 공개된 펩티드를 포함한다: WO 2016/170139의 표 1 ~ 5; WO 2016/102272의 표 1 ~ 5; WO 2016/156202의 표 1 또는 2; WO 2016/146751의 표 1 ~ 4; WO 2011/113819의 표 2; WO 2016/156230의 표 1 ~ 4b; WO 2016/177784의 표 1 ~ 4b; WO 2016/202963의 표 1 ~ 4; WO 2016/207164의 표 1 및 2; WO 2017/001491의 표 1 ~ 4; WO 2017/005733의 표 1 ~ 4; WO 2017/021527의 표 1 ~ 8; WO 2017/036936의 표 1 ~ 3; 암 치료 관련 PCT/EP2016/073416의 표 1 ~ 4, 미국 출원 공개 번호 2016-0187351, 미국 출원 공개 번호 2017-0165335, 미국 출원 공개 번호 2017-0035807, 미국 출원 공개 번호 2016-0280759, 미국 출원 공개 번호 2016-0287687, 미국 출원 공개 번호 2016-0346371, 미국 출원 공개 번호 2016-0368965, 미국 출원 공개 번호 2017-0022251, 미국 출원 공개 번호 2017-0002055, 미국 출원 공개 번호 2017-0029486, 미국 출원 공개 번호 2017-0037089, 미국 출원 공개 번호 2017-0136108, 미국 출원 공개 번호 2017-0101473, 미국 출원 공개 번호 2017-0096461, 미국 출원 공개 번호 2017-0165337, 미국 출원 공개 번호 2017-0189505, 미국 출원 공개 번호 2017-0173132, 미국 출원 공개 번호 2017-0296640, 미국 출원 공개 번호 2017-0253633 및 미국 출원 공개 번호 2017-0260249. 이들 출원 각각의 내용은 그 전문이 참조문헌으로 본원에 포함된다. 다른 양태에서, 본 발명에 따른 이중 친화도 폴리펩티드 분자는 상기 언급된 특허 출원에서 기술된 일체의 펩티드를 인식한다.

[0047] 한 양태에서, 본 발명에 따른 이중 친화도 폴리펩티드 분자는 전장이 8개 ~ 100개의 아미노산, 8개 ~ 30개의 아미노산, 8개 ~ 16개의 아미노산, 바람직하게는 8개 ~ 14개의 아미노산. 즉, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14개의 아미노산을 가진 하나 이상의 펩티드에 결합하거나 특이적으로 인식하거나/결합할 수 있으며, 연장된 클래스 II 결합 펩티드의 경우 그 길이는 또한 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22개의 아미노산일 수 있다. 또 다른 양태에서, 본 발명에 따른 이중 친화도 폴리펩티드 분자는 전장이 8개 ~ 12개의 아미노산, 8개 ~ 10개의 아미노산, 9개 ~ 15개의 아미노산, 9개 ~ 14개의 아미노산, 9개 ~ 13개의 아미노산, 9개 ~ 12개의 아미노산, 9개 ~ 11개의 아미노산, 10개 ~ 15개의 아미노산, 10개 ~ 14개의 아미노산, 10개 ~ 13개의 아미노산, 또는 10개 ~ 12개의 아미노산을 갖는 하나 이상의 펩티드에 결합하거나 특이적으로 인식하거나/결합할 수 있다.

[0048] 기타 적합한 에피톱은 예를 들면, 면역 에피톱 데이터베이스([www.iedb.org](http://www.iedb.org)에서 제공)와 같은 데이터베이스로부터 확인할 수 있다.

[0049] "인간 면역 작용기 세포(들)"란 용어는 활성화되면 표적 세포의 생존력의 변화를 가져올 수 있는 인간 면역계에서 세포의 자연 레퍼토리 내의 세포를 칭한다. "표적 세포의 생존력"이란 용어는 본 발명의 적용 범위에서 표적 세포의 생존, 증식 및/또는 다른 세포와의 상호작용 능력을 칭할 수 있다. 이러한 상호작용은 예를 들어 표적 세포와 다른 세포와의 접촉과 같이 직접적이거나 예를 들어 표적 세포가 다른 원위 세포의 기능에 영향을 주는 물질을 분비하는 것과 같이 간접적일 수 있다. 표적 세포는 인간에 대해 자연적이거나 이물질일 수 있다. 그 세포가 인간에 대해 자연적인 경우, 표적 세포는 유리하게 형질전환을 거쳐 악성종양 세포가 된 세포이다. 자연 세포는 또한 병리학적으로 변형된 자연 세포일 수 있으며, 예를 들면 바이러스, 열원충 또는 세균과 같은 유기체로 감염된 자연 세포이다. 세포가 인간에 대해 이물질인 경우, 표적 세포는 유리하게 침입하는 열원충이며, 예를 들면 침입하는 세균이나 변형체이다.

[0050] 바람직하게는 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자이며, 상기 제1 및 제2 폴리펩티드 쇄는 적어도 하나의 힌지 도메인 및/또는 Fc 도메인이나 그 부분을 추가로 포함한다. 항체에서, "힌지" 또는 "힌지 영역" 또는 "힌지 도메인"이란 CH1 도메인과 CH2 도메인 사이에 위치한 중쇄의 유연 부분을 말한다. 그 길이는 약 25개 아미노산이며 "상부 힌지", "중간 힌지" 또는 "핵심 힌지" 그리고 "하부 힌지"로 나뉜다. "힌지 하위도메인"은 상부 힌지, 중간(또는 핵심) 힌지 또는 하부 힌지를 칭한다. IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 분자 힌지들의 아미노산 서열은 다음과 같다(EU 번호매기기로 표시됨):

[0051] IgG1: E<sub>216</sub>PKSCDKTHTCPPCPAPELLG (서열 식별 번호 1),

[0052] IgG2: E<sub>216</sub>RKCCVECPCCPAPPVAGP (서열 식별 번호 2),

[0053] IgG3: ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPE<sub>216</sub>PKSCDTTPPCPRCPAPELLG (서열 식별 번호 3),

[0054] IgG4: E<sub>216</sub>SKYGPPCPSCPAPEFLG (서열 식별 번호 4).

[0055] 핵심 힌지 영역은 대개 두 개의 중쇄를 연결하는 적어도 하나의 시스테인 가교를 포함한다. 더욱이 원치 않는 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC)을 개선시키기 위해 하부 힌지 영역에 돌연변이를 만들 수 있다.

[0056] 바람직하기로는 Fc 수용체들 및 체계의 일부 단백질과 상호작용하는 항체의 꼬리 영역이 적어도 하나의 IgG 단편 결정성(Fc) 도메인 즉, 단편 결정 영역(Fc 영역)을 포함하는 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자이

다. Fc 영역은 각 폴리펩티드 쇄에 2개 또는 3개의 중쇄 불변 도메인(CH 도메인 2, 3 및 4)을 포함한다. IgG의 Fc 영역은 또한 고도로 보존된 N-글리코실화 부위를 포함한다. Fc 단편의 글리코실화는 Fc 수용체-매개 활성도에 필수적이다. BiTEs® 및 DART(~50 kD)와 같은 이중 특이성 항체 형식의 작은 크기는 신속한 제거와 짧은 반감기를 가져올 수 있다. 그러므로 향상된 약동학적 성질을 위해, scTtv-세포 수용체(예: CD3) 이중 특이성 폴리펩티드 분자를 (인간 IgG1) Fc 도메인에 융합시킴으로써 분자 질량을 증가시킬 수 있다. T250Q/M428L 및 M252Y/S254T/T256E + H433K/N434F와 같은 CH2와 CH3 도메인 사이의 계면에 위치한 여러 개의 돌연변이는 신생아 Fc 수용체(FcRn)에 대한 결합 친화도 및 생체내 IgG1의 반감기를 증가시키는 것으로 나타났다. 이로써 Fc 함유 분자의 혈청 반감기가 더욱 연장될 수 있다.

[0057] 본 발명의 이중 특이성 폴리펩티드 분자에서, 상기 Fc 도메인은 작용기 기능을 침묵시키는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 CH2 도메인을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 이러한 돌연변이가 작용기 기능과 관련 있는 인간 IgG1의 ELLGGP(서열 식별 번호 50) 서열(잔기 233-238) 또는 다른 아이소형의 상응하는 잔기들) 안으로 도입된다. 원칙적으로, IgG2 및/또는 IgG4로부터 유래하는 잔기에 상응하는 하나 이상의 돌연변이가 IgG1 Fc 안으로 도입된다. 다음이 바람직하다: E233P, L234V, L235A 및 위치 236에 잔기 없음 또는 G. 다른 돌연변이는 P331S이다. EP1075496은 IgG1, IgG2 및 IgG4로부터 선택된 인간 면역글로불린인 두 개 이상의 인간 면역글로불린 중쇄 CH2 도메인으로부터 유래된 키메라 도메인을 포함하는 재조합 항체를 공개하며, 여기서 키메라 도메인은 기술된 위치의 아미노산의 다음 블록들을 갖는 인간 면역글로불린 중쇄 CH2 도메인이며 (EU 번호매김 체계에 의거하여 233P, 234V, 235A 및 위치 236에 잔기 없음 또는 G 및 327G, 330S 및 331S), 상기 변형된 아미노산을 갖는 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4로부터 CH2 서열(잔기 231-340)에 대해 적어도 98% 동일하다.

[0058] 사용할 바람직한 CH2 부분 서열의 예는(전적 또는 부분적으로) 다음과 같을 수 있고, 위치 297에서 N(글리코실화 변이체) 또는 A, G 및 Q군으로부터 선택된 잔기(탈클리코실화 변이체)를 운반하는 밀줄친 변경을 갖는다:

[0059] 231-APPVA-

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQ**S**TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA**S**I**E**K-334  
(서열 식별 번호 5); 및

[0060] 231-APPVA-

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA**S**I**E**K-334  
(서열 식별 번호 6).

[0061] 본 발명의 이중 특이성 폴리펩티드 분자에서, 상기 Fc 도메인은 이종이합체의 형성을 원활하게 하는 적어도 하나의 돌연변이를 포함하는 CH3 도메인을 포함할 수 있다. 원하는 이종이합체 이중 특이성-Fc 단백질의 수율을 최대화하고 정체를 단순화하기 위해, "놉-인투-홀" 돌연변이를 Fc 도메인 내로 조작할 수 있다. 이러한 설계에서는, 돌출하는 부피가 큰 소수성 잔기들("놉")을 한 쇄에 추가하고 다른 쇄에는 상보성의 소수성 주머니("홀")를 생성함으로써 정상적인 동종이합체 대신 이종이합체를 형성하도록 Fc 도메인이 구동된다. '놉' 변이체는 작은 아미노산을 더 큰 아미노산으로 대체하여 큰 잔기를 더 작은 잔기로써 교체함으로써 생성되는 반대쪽 도메인의 '홀' 안으로 삽입함으로써 획득할 수 있다(Ridgway, J.B.B.; Presta, L.G.; Carter, P. "Knobs-into-holes" engineering of antibody CH3 domains for heavy chain heterodimerization. Protein Eng. 1996, 9, 617-621; WO 2002/002781).

[0062] 바람직한 것은 CH3 도메인에서 상기 놓-인투-홀 돌연변이가 T366W로부터 놓으로 선택되고 T366'S, L368'A 및 Y407'V가 홀로 선택되는, 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자이다(예는 WO 98/50431 참조). 이 돌연변이의 조합은 K409A 및 F405'K 돌연변이의 포함에 의해 더욱 확장이 가능하며 Wei 등에 의해 기술되어 있다. (Structural basis of a novel heterodimeric Fc for bispecific antibody production, Oncotarget. 2017). 또 다른 놓은 T366Y 그리고 홀은 Y407'T일 수 있다. 또한, Fc 도메인은 2개 이상의 추가 시스테인 잔기, 예를 들어 S354C 및 Y349C 또는 L242C 및 K334C를 포함하는 CH2 및 CH3 도메인(들)을 포함할 수 있다.

[0063] 본 발명의 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 최적으로는 이가(bivalent) 분자의 결합 특성을 방해하지 않으면서/거나 개선된 이종이량체화를 위해 폴리펩티드 분자의 안정성을 향상시킬 목적으로, 제1 폴리펩티드 쇄에서 적어도 하나의 시스테인 잔기와 제2 폴리펩티드 쇄에서 적어도 하나의 잔기 사이에 인공적으로 도입된 시스테인 가교를 추가로 포함할 수 있다. 추가의 안정성을 위해, 놓 및 홀 쇄의 CH3 도메인에서 단일 시스테인의 추가를 통해 이황화 결합을 도입시킬 수 있다. 바람직하기로는 Fc 도메인이 적어도 하나의 추가적인 시스테인 잔기(예: S354C 및/또는 Y349C)를 포함하는 CH3 도메인을 포함하는 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자이다.

- [0064] 바람직하기로는 상기 CD 분자가 면역 반응 관련 CD 분자들, CD3 γ, CD3 δ 및 CD3 ε 쇄와 같은 CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11b, CD11c, CD14, CD16, CD18, CD22, CD25, CD28, CD32a, CD32b, CD33, CD41, CD41b, CD42a, CD42b, CD44, CD45RA, CD49, CD55, CD56, CD61, CD64, CD68, CD94, CD90, CD117, CD123, CD125, CD134, CD137, CD152, CD163, CD193, CD203c, CD235a, CD278, CD279, CD287, Nkp46, NKG2D, GITR, Fc ε RI, TCR α / β, TCR γ / δ 및 HLA-DR의 군으로부터 선택되는 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자이다. 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자에서 두 개의 항원 결합 객체들의 조합에 따라, 해당 분자의 기능에 대한 특정적인 이점, 특히 강화된 활성도가 성취될 수 있다.
- [0065] 바람직하기로는 제1 폴리펩티드 쇄의 영역들이 VD1의 서열 식별 번호 28, VR1의 서열 식별 번호 29 및 LINK1의 서열 식별 번호 30을 포함하며, 제2 폴리펩티드 쇄의 영역들이 VD2의 서열 식별 번호 31, VR2의 서열 식별 번호 32 및 LINK2의 서열 식별 번호 30을 포함하는, 본 발명에 따른 예시적 이중 특이성 폴리펩티드 분자이다.
- [0066] 더 바람직하기로는 본 발명에 따른 예시적 이중 특이성 폴리펩티드 분자로, 제1 폴리펩티드 쇄에서 FC 영역이 서열 식별 번호 26(Fc1)을 포함하며, 제2 폴리펩티드 쇄에서 FC 영역이 서열 식별 번호 27(Fc2)을 포함한다.
- [0067] 더 바람직하기로는 본 발명에 따른 예시적 이중 특이성 폴리펩티드 분자로, 서열 식별 번호 16(1. 전체 분자의 쇄)을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇄 및 서열 식별 번호 17(2. 전체 분자의 쇄)을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄를 포함한다.
- [0068] 보다 더 바람직하기로는 본 발명에 따른 예시적 이중 특이성 폴리펩티드 분자로, 인간 면역 세포(예: CD3)의 표면 항원의 에피톱을 결합하는 상기 제1 결합 부위 (VD1)(VD2)가 인간화되고/거나; 상기 MHC 관련 웨프티드 에피톱을 결합하는 상기 제2 결합 부위(VR1)(VR2)의 친화도가 성숙화된다.
- [0069] 인간화 항체란 그 단백질 서열이 인간에서 자연적으로 생성된 항체 변이체에 대한 유사성을 증가시키기 위해 변형된 비인간 종으로부터의 항체들(또는 그 부분들)이다. "인간화"의 과정은 대개 인간에 대한 투여를 위해 개발된 단클론성 항체에 적용된다(예: 항암 약물로 개발된 항체). 인간화를 위한 적합한 방법은 문헌에 알려져 있으며, 예를 들어 다음이 그 고찰이다: Olimpieri, Pier Paolo, Paolo Marcatili, and Anna Tramontano. "Tabhu: Tools for Antibody Humanization." *Bioinformatics* 31.3 (2015): 434-435. PMC; Safdari Y, Farajnia S, Asgharzadeh M, Khalili M. Antibody humanization methods - a review and update. *Biotechnol Genet Eng Rev.* 2013;29:175-86; 또는 Ahmadzadeh V, Farajnia S, Feizi MA, Nejad RA. Antibody humanization methods for development of therapeutic applications. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.* 2014 Apr;33(2):67-73.
- [0070] 일반적으로, TCR 및 항체의 시험관 내 친화도 성숙화는 문헌에 기술된 방법에 따라, 특히 효모나 과지 표면 디스플레이(예를 들어, Holler PD, et al. *In vitro evolution of a T cell receptor with high affinity for peptide/MHC.* *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000 May 9; 97(10):5387-92; Boder ET et al., *Directed evolution of antibody fragments with monovalent femtomolar antigen-binding affinity.* *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000 Sep 26; 97(20):10701-5; 및 최근의 예로서, Zhao Q, et al. *Affinity maturation of T-cell receptor-like antibodies for Wilms tumor 1 peptide greatly enhances therapeutic potential.* *Leukemia.* 2015; 29(11):2238-2247).
- [0071] 본 설명의 결합 부위 (VD1)(VD2) 및 (VR1)(VR2)는 바람직하게는 인간 면역 세포의 표면 항원 및 웨프티드-HLA 분자 복합체에 각각 특이적으로 결합한다. 본 설명의 결합 부위와 관련하여 본원에서 사용되는 "특이적 결합" 및 그 문법적 변이형은 웨프티드-HLA 분자 복합체 및/또는 항체 에피톱에 대해 100 μM 이하의 결합 친화도(KD)를 갖는 부위를 의미하기 위해 사용된다. 본 설명의 결합 부위 (VD1)(VD2) 및 (VR1)(VR2)는 결합 친화도(KD)가 약 100 μM 이하, 약 50 μM 이하, 약 25 μM 이하 또는 약 10 μM 이하로 CD 항체 에피톱 또는 웨프티드-HLA 분자 복합체에 각각 결합한다. 더욱 바람직하기로는 결합 친화도가 약 1 μM 이하, 약 100 nM 이하, 약 50 nM 이하, 약 25 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 5 nM 이하, 약 2 nM 이하, 약 1 nM 이하, 약 500 pM 이하, 약 200 pM 이하, 약 100 pM 이하인 고친화도 결합 부위이다. 본 발명의 결합 부위의 바람직한 결합 친화도 범위에 대한 제한되지 않는 예에는 예를 들어 실시예 6에서 기술된 생물층 간섭계(Bio-Layer Interferometry, BLI)에 의해 측정되는 약 10 pM ~ 약 100 pM, 100 pM ~ 약 1 nM, 1 nM ~ 약 10 nM; 약 10 nM ~ 약 20 nM; 약 20 nM ~ 약 30 nM; 약 30 nM ~ 약 40 nM; 약 40 nM ~ 약 50 nM; 약 50 nM ~ 약 60 nM; 약 60 nM ~ 약 70 nM; 약 70 nM ~ 약 80 nM; 약 80 nM ~ 약 90 nM; 및 약 90 nM ~ 약 100 nM이 포함된다.
- [0072] 한 양태에서, 본 공개는 여기서 기술된 아미노산 서열, 예를 들어 아미노산 서열 1 ~ 58에 대해 서열 동일성이

적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%를 갖는 폴리펩티드에 대한 내용을 제공한다. 다른 양태에서, 본 공개는 본원에서 기술된 아미노산 서열에 대해 서열 동일성이 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%를 갖는 제1 또는 제2 폴리펩티드에 대한 내용을 제공한다. 다른 양태에서, 본 공개는 본원에서 기술된 하나 이상의 아미노산 서열에 대해 서열 동일성이 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%를 갖는 이중 특이성 폴리펩티드 분자에 대한 내용을 제공한다. 본 공개는 도 1에 기술된 구조적 영역들, 예를 들어 VD1, VR1, Link1, VR2, VD2, Link2 또는 힌지 영역 그리고 본원에 기술되거나 공개된 서열 부분의 어느 하나의 서열에 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 백분율 동일성이 적용되는 양태의 내용을 추가로 제공한다.

[0073] 한 양태에서, 본원에 기술된 폴리펩티드 또는 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 아미노산 치환, 결실, 절단 및 하나 이상의 아미노산 삽입 등 다양한 방식으로 변경될 수 있다. 다른 양태에서, 본원에서 기술된 폴리펩티드 또는 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50개 이상의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입을 포함할 수 있다. 또 다른 양태에서, 본원에서 기술된 폴리펩티드 또는 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 1 ~ 5개, 1 ~ 10개, 1 ~ 20개, 2 ~ 5개, 2 ~ 10개, 5 ~ 20개, 5 ~ 50개 또는 10 ~ 100개 아미노산의 치환, 결실 또는 삽입을 포함할 수 있다. 한 양태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50개 이상의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 도 1에 기술된 구조적 영역들, 예를 들어, VD1, VR1, Link1, VR2, VD2, Link2 또는 힌지 영역의 어느 것에라도 적용된다. 본 공개는 1 ~ 5개, 1 ~ 10개, 1 ~ 20개, 2 ~ 5개, 2 ~ 10개, 5 ~ 20개, 5 ~ 50개 또는 10 ~ 100개의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 도 1에 기술된 구조적 영역들, 예를 들어 VD1, VR1, Link1, VR2, VD2, Link2 또는 힌지 영역 그리고 본원에 공개된 서열들의 부분인 구조적 영역의 어느 것의 서열에 적용되는 양태의 내용을 추가로 제공한다.

[0074] 한 양태에서, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50개 이상의 아미노산이 본원에 기술된 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 분자의 N 말단 또는 C 말단. 예를 들어, 아미노산 서열 1 ~ 58에 추가될 수 있다.

[0075] 한 양태에서, VD1은 서열 식별 번호 28의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성을 가질 수 있다.

[0076] 한 양태에서, VR1은 서열 식별 번호 29의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성을 가질 수 있다.

[0077] 한 양태에서, LINK1 또는 LINK2는 서열 식별 번호 30의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성을 가질 수 있다.

[0078] 한 양태에서, VD2는 서열 식별 번호 31의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성을 가질 수 있다.

[0079] 한 양태에서, VR2는 서열 식별 번호 32의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성을 가질 수 있다.

[0080] 한 양태에서, 힌지는 서열 식별 번호 1, 서열 식별 번호 2, 서열 식별 번호 3 또는 서열 식별 번호 4의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성을 가질 수 있다. 한 양태에서, CH2 도메인은 서열 식별 번호 5 또는 서열 식별 번호 6의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성을 가질 수 있다.

- [0081] 한 양태에서, Fc 영역은 서열 식별 번호 26 또는 서열 식별 번호 27의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 동일성을 가질 수 있다.
- [0082] 한 양태에서, 본 공개는 서열 식별 번호 43, 44, 45 또는 46의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드의 내용을 제공한다.
- [0083] 한 양태에서, 본원에 공개된 폴리펩티드 또는 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 다른, 가능하게는 선택적인, 펩티드 쇄 내 부위에서 하나 이상의 잔기의 치환에 의해 변형될 수 있다. 그런 치환은, 예를 들면, 소수성의 아미노산이 다른 소수성의 아미노산으로 치환되는 것처럼, 한 아미노산이 구조 및 특성이 유사한 아미노산에 의해 치환됨으로써 그 성격이 보존적일 수 있다. 심지어 더 보존적인 것은 류신이 이소류신으로 치환되는 것 같이, 같거나 비슷한 크기와 화학적 특성을 가진 아미노산으로 치환되는 것이다. 자연적으로 발생하는 동종 단백질의 종족에서의 서열 변화의 연구에서, 특정 아미노산의 치환은 다른 것들보다 더 자주 용납되고 있으며, 이들은 본래의 아미노산과 치환 사이에서 크기, 전하, 극성, 및 소수성이 비슷한 상관관계를 보이며, 이것은 "보존적 치환"을 정의하는데 기본이 된다.
- [0084] 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자의 또 다른 바람직한 구현에서, 상기 분자는 활성 제제 또는 그에 연결되거나 접합된 부분을 운반한다. 상기 활성 제제는 검출가능한 표지, 면역촉진 분자 및 치료 제제로 구성된 군으로부터 선택이 가능하다.
- [0085] 검출가능한 표지는 비오틴, 스트렙타비딘, 효소 또는 촉매적으로 활성인 이의 단편, 방사성핵종, 나노입자, 상자성체 금속 이온 또는 형광체, 인광체 또는 화학발광 분자로 구성된 군으로부터 선택이 가능하다. 진단 목적을 위한 검출가능한 표지에는 예를 들어 형광 표지, 방사성표지, 효소, 핵산 프로브 및 대조 시약이 포함된다.
- [0086] 본 발명의 분자들과 연관될 수 있는 치료 제제에는 면역조절제, 방사성 화합물, 효소(예: 퍼포린), 화학요법 제제(예: 시스플라틴) 또는 독소가 포함된다. 기타 적합한 치료 제제에는 소분자 세포독성 제제 즉, 분자량이 700 달톤 미만인 포유동물 세포를 살해하는 능력이 있는 화합물이 포함된다. 그러한 화합물에는 또한 세포독성 효과를 가질 수 있는 독성 금속이 포함될 수 있다. 더욱이, 이러한 작은 분자의 세포독성 제제에는 전구약물 즉, 생리학적 조건 하에서 감쇠되거나 변환되어 세포독성 제제를 방출하는 화합물 또한 포함되는 것임을 이해해야 한다. 그러한 제제의 예에는 시스플라틴, 메이탄신 유도체, 라켈마이신, 칼리키아미신, 도세탁센, 에토포시드, 젠시타빈, 이포스파미드, 이리노테칸, 멜팔란, 미톡산트론, 소르피며 소듐포토프린 II, 테모졸로미드, 토포테칸, 트리메트리에이트 글루쿠로네이트, 아우리스타틴 E 빙크리스틴 및 독소루비신; 펩티드 세포독소 즉, 포유동물 세포를 살해하는 능력이 있는 단백질이나 그 단편이 포함된다. 예를 들어, 리신, 디프테리아 독소, 슈도모나스 세균 외독소 A(*pseudomonas bacterial exotoxin A*), DNase 및 RNase; 방사선핵종 즉, 하나 이상의  $\alpha$  또는  $\beta$  입자 또는  $\gamma$  선의 동시 방출과 함께 붕괴하는 원소들의 불안정한 동위원소. 예를 들어, 요오드-131, 레늄-186, 인듐-111, 이트륨-90, 비스무트-210 및 -213, 악티늄-225 및 아스탈린-213; 방사성핵종과 그 분자들 또는 이들의 다량체와의 연합을 원활히 하는 데 사용될 수 있는 키페이트 제제; 면역각성제 즉, 면역 반응을 촉진시키는 면역 작용기 분자들. 예를 들어, IL-2 및 IFN- $\gamma$ 와 같은 시토카인, IL-8과 같은 케모카인, 혈소판 인자 4, 흑색종 성장 촉진 단백질, 상보성 활성 인자; 또는 이중 단백질 도메인, 동종 단백질 도메인, 바이러스/박테리아 단백질 도메인, 바이러스/박테리아 펩티드.
- [0087] 그리하여 본 발명의 다른 양태는 본원에 공개된 제1 폴리펩티드 쇄 및/또는 제2 폴리펩티드 쇄를 인코딩하는 핵산 분자 또는 그러한 핵산을 포함하는 발현 벡터에 관한 것이다. 핵산 분자는 DNA, cDNA, PNA, RNA 및 그 조합일 수 있다. 특정 펩티드, 올리고펩티드 또는 폴리펩티드에 대한 뉴클레오티드 서열 코딩은 자연적으로 발생하거나 합성하여 구성될 수도 있다. 일반적으로, 본 발명의 펩티드, 폴리펩티드 및 단백질을 인코딩하는 DNA 세그먼트는 cDNA 조각들과 짧은 올리고 뉴클레오티드 링커, 또는 올리고 뉴클레오티드의 연속에서 미생물이나 바이러스 오피론에서 유도된 규제 요소를 가진 재조합 모사 단위에서 발현될 수 있는 합성 유전자를 제공하기 위해서 조립된다. 용어 "발현 생성물"은 유전자의 자연 번역 제품인 폴리펩티드 또는 단백질 또는 유전적 코딩 퇴화로 인해 결과된 어떤 핵산 서열 코딩과 상응하며 그러므로 같은 아미노산을 코딩한다. 코딩 서열을 청할 때, 용어 "단편"은 발현 생성물이 완전한 코딩 영역의 발현 생성물과 기본적으로 동일한 생물학적 기능이나 활동을 유지하는 완전한 코딩 영역보다 적은 부분의 DNA를 의미한다. 핵산은 의도하는 의도한 사용에 따라, 적합한(예: 미생물의) 숙주 세포에서의 발현에 대해 코돈이 최적화될 수 있다. 유전자 코드의 반복성은 하나를 초과하는 코

돈에 의해 일부의 아미노산 인코딩을 허용하지만, 일부 코돈은 다른 코돈에 비해 "최적" 미만이며 이것은 일치하는 tRNA 그리고 다른 요인들의 상대적 가용성 때문이다(Gustafsson et al., 2004).

[0088] 핵산은 예를 들어, DNA, cDNA, PNA, CNA, RNA 또는 이의 조합일 수 있으며, 한 가닥 및/또는 두 가닥으로 되어 있을 수 있고, 또는 본래의 형 또는 예를 들면 포스포로티오에이트 백본을 가지고 있는 폴리뉴클레오티드의 안정화된 형태로 되어 있을 수도 있으며, 폴리펩티드 쇄를 코딩하는 한 인트론을 포함할 수도 또는 그렇지 않을 수도 있다.

[0089] 그리하면 핵산(예: DNA)은 적합한 숙주에 포함되며/거나 발현되어 본 발명의 폴리펩티드 쇄를 포함하는 폴리펩티드를 생산할 수 있다. 따라서, 본 발명의 폴리펩티드 쇄를 인코딩하는 핵산(예: DNA)은 알려진 기술에 의거하여 본원에 포함된 가르침에 맞게 적절히 변형되어 발현 벡터를 구성할 수 있으며, 그런 후 이를 사용하여 당업계에서 알려진 대로 본 발명의 폴리펩티드의 발현 및 생산에 적절한 숙주세포를 형질전환시킨다. 본 발명의 화합물을 구성하는 폴리펩티드 쇄(들)를 인코딩하는 핵산(예: DNA 또는 레트로바이러스 백터의 경우 RNA)은 적절한 숙주 안으로의 도입을 위해 광범위하고 다양한 다른 핵산(예: DNA)에 결합될 수 있다. 동반 핵산은 숙주의 본성, DNA를 숙주로 도입하는 방법, 및 에피솜 유지 또는 통합이 바람직한지에 따라 결정될 것이다. 일반적으로, 핵산은 플라스미드와 같은 발현 벡터로 발현을 위한 적합한 방향 및 올바른 리딩 프레임에 맞추어 삽입된다. 필요할 경우, 핵산은 바람직한 숙주에 의해 인식되는 적당한 전사 및 번역 조절 제어 뉴클레오티드 서열(하지만, 그러한 제어는 대부분의 경우 발현 벡터 내에 이미 존재한다)과 함께 연결될 수 있다. 벡터는 그 후 표준 기법을 통해 숙주로 도입된다. 보통, 모든 숙주가 벡터에 의해 형질전환되지 않는다. 따라서, 형질전환된 세포를 선택하는 것이 필요할 것이다. 한 선택 기술은 형질전환된 세포에서 예를 들면 항생제 저항력과 같은 선택이 가능한 특성을 코딩하는 핵산 서열을 일체의 필요한 요소들을 사용하여 발현 벡터에 통합시키는 것이다. 다른 방법으로는, 이러한 선택이 가능한 특성이 다른 벡터에 있을 수도 있으며, 이는 바람직한 숙주 세포를 동시에 형질전환하는 데에 사용된다. 본 발명의 재조합 DNA에 의해 형질전환된 숙주 세포는 충분한 시간 동안 당업자에게 알려진 조건하에서 본원에 공개된 가르침에 맞게 배양되고 이는 폴리펩티드의 발현을 허용하며 후에 회복될 수 있다.

[0090] 박테리아(예: 대장균(*Escherichia coli*)과 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*)), 효모(예를 들면 사카로마이세스 세레비지애(*Saccharomyces cerevisiae*)), 사상균류(예를 들면 아스페르길루스 종(*Aspergillus spec.*)), 식물 세포, 동물 세포 및 곤충 세포 등의 많은 발현 체계가 알려져 있다. 바람직하게는, 그 체계는 ATCC Cell Biology Collection에서 구할 수 있는 CHO 세포와 같은 포유류 세포일 수 있다.

[0091] 한 구현에서, 본 설명은 본원에서 기술된 대로 분자의 생산 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 쇄(들)의 발현 촉진에 적합한 조건하에서 폴리펩티드 쇄(들)를 발현시킬 수 있는 숙주 세포의 배양을 포함한다.

[0092] 한 양태에서, 본 설명의 분자를 발현하는 세포를 얻기 위해, TCR- $\alpha$  및/또는 TCR- $\beta$  결합 도메인을 포함하는 폴리펩티드 쇄를 인코딩하는 핵산이  $\gamma$  레트로바이러스나 렌티바이러스와 같은 발현 벡터로 클로닝된다. 또 다른 양태에서, 본 설명의 분자를 발현하는 세포를 얻기 위해, 당업계에서 알려진 기법(예: 시험관 내 내 전사 시스템)으로 RNA를 합성한다. 그 다음 시험관 내 합성된 RNA를 전기천공에 의해 적합한 세포 안으로 도입하여 폴리펩티드 쇄를 발현한다.

[0093] 이러한 발현을 증가시키려면, 본 설명의 쇄를 인코딩하는 핵산을 레트로바이러스 긴 말단 반복(LTR), 거대세포바이러스(CMV), 쥐 줄기세포 바이러스(MSCV) U3, 포스포글리세레이트 키나제(PGK),  $\beta$ -액틴, 유비퀴틴 및 원숭이 바이러스 40 (SV40)/CD43 복합 촉진자, 연장 인자(EF)-1a 및 비장 포커스 형성 바이러스(SFFV) 촉진자와 같은 강력한 촉진자에 작동하도록 연계시킬 수 있다. 바람직한 한 구현에서, 이 촉진자는 발현되고 있는 핵산에 대해 이종이다. 강력한 촉진 외에도, 본 설명의 발현 카세트가 도입 유전자 발현을 강화시킬 수 있는 추가의 요소를 포함할 수 있으며, 여기에는 렌티바이러스 구조체(Follenzi et al., 2000)의 핵 전위를 촉진시키는 중심추 폴리퓨린 판(cPPT), 그리고 RNA 안정성의 증가로 도입 유전자 발현을 증가시키는 우드척 간염 바이러스 전사후 조절요소(wPRE)(Zufferey et al., 1999)가 포함된다.

[0094] 본 발명의 분자의  $\alpha$  및  $\beta$  결합 도메인 쇄는 별개의 벡터에 위치한 핵산에 의해 인코딩될 수 있거나 동일한 벡터에 위치한 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩될 수 있다.

[0095] 한 구현에서, 숙주 세포는 본 설명의 분자를 발현하도록 조작된다. 본 설명의 숙주 세포는 치료할 환자에 대해 동종 또는 자가 세포이다.

[0096] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자, 본 발명에 따른 핵산(들)이나 발현 벡

터(들) 또는 본 발명에 따른 세포를 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물에는 약학적 조성물(예: 비순수 또는 비멸균 조성물) 및 단위 용량 형태의 조제에 사용될 수 있는 약학적 조성물(즉, 시험대상자나 환자에 대한 투여에 적합한 조성물)의 제조에 유용한 별크 약물 조성물이 포함된다. 그러한 조성물은 본원에 공개된 예방적으로 또는 치료적으로 유효한 양의 예방용 및/또는 치료용 이중 특이성 폴리펩티드 분자(제제) 또는 제제 및 약학적으로 허용가능한 담체의 조합을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 본 발명의 하나 이상의 분자 및 약학적으로 허용가능한 담체의 예방적으로 또는 치료적으로 유효한 양을 포함한다.

[0097] 약학적 조성물은 바람직하게는 유리 형태 또는 염의 분자들을 포함한다. 바람직하게, 상기 염은 예를 들어 염화물 또는 아세트산염(삼불화아세트산염)과 같은 약학적으로 허용가능한 분자의 염이다. 본 발명에 따른 분자의 염이 생체 내에서 해당 상태(들)의 분자와 실질적으로 다르다는 것을 주목해야 한다(이 분자는 생체 내에서 염이 아니다).

[0098] 그러므로, 본 발명의 한 구현은 약학적으로 허용가능한 염으로서 합성에 의해 생성되는(예: 합성되는) 본 발명에 따른 비자연적으로 발생하는 분자에 관한 것이다. 웨პ티드 및/또는 폴리웨პ티드를 합성적으로 생성하는 방법들은 당업계에서 잘 알려져 있다. 본 발명에 따른 분자의 염은 생체 내 해당 상태(들)에서의 웨პ티드와 실질적으로 다르며, 이는 생체 내에서 생성된 분자는 염이 아니기 때문이다. 바람직하게, 상기 염은 분자의 약학적으로 허용가능한 염이다. 본 발명에 따른 이러한 염에는 음이온으로  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{SCN}^-$ , 그리고 양이온으로  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  및  $\text{Ba}^{2+}$ 를 포함하는 호프마이스터 계열의 염과 같은 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염이 포함된다. 특히 염은  $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ,  $(\text{NH}_4)\text{H}_2\text{PO}_4$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ,  $\text{NH}_4\text{CH}_3\text{COO}$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NH}_4\text{Br}$ ,  $\text{NH}_4\text{NO}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{ClO}_4$ ,  $\text{NH}_4\text{I}$ ,  $\text{NH}_4\text{SCN}$ ,  $\text{Rb}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{Rb}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{RbH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Rb}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Rb}_4\text{CH}_3\text{COO}$ ,  $\text{Rb}_4\text{Cl}$ ,  $\text{Rb}_4\text{Br}$ ,  $\text{Rb}_4\text{NO}_3$ ,  $\text{Rb}_4\text{ClO}_4$ ,  $\text{Rb}_4\text{I}$ ,  $\text{Rb}_4\text{SCN}$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{KCH}_3\text{COO}$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{KBr}$ ,  $\text{KNO}_3$ ,  $\text{KClO}_4$ ,  $\text{KI}$ ,  $\text{KSCN}$ ,  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{NaCH}_3\text{COO}$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{NaBr}$ ,  $\text{NaNO}_3$ ,  $\text{NaClO}_4$ ,  $\text{NaI}$ ,  $\text{NaSCN}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{Cs}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{Cs}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{CsH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Cs}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CsCH}_3\text{COO}$ ,  $\text{CsCl}$ ,  $\text{CsBr}$ ,  $\text{CsNO}_3$ ,  $\text{CsClO}_4$ ,  $\text{CsI}$ ,  $\text{CsSCN}$ ,  $\text{Li}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{Li}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{LiH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Li}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{LiCH}_3\text{COO}$ ,  $\text{LiCl}$ ,  $\text{LiBr}$ ,  $\text{LiNO}_3$ ,  $\text{LiClO}_4$ ,  $\text{LiI}$ ,  $\text{LiSCN}$ ,  $\text{Cu}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Mg}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{Mg}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Mg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{MgBr}_2$ ,  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ ,  $\text{MgI}_2$ ,  $\text{Mg}(\text{SCN})_2$ ,  $\text{MnCl}_2$ ,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Ca}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{CaSO}_4$ ,  $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{CaBr}_2$ ,  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$ ,  $\text{CaI}_2$ ,  $\text{Ca}(\text{SCN})_2$ ,  $\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Ba}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{Ba}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{BaSO}_4$ ,  $\text{Ba}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ ,  $\text{BaCl}_2$ ,  $\text{BaBr}_2$ ,  $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ ,  $\text{BaI}_2$  및  $\text{Ba}(\text{SCN})_2$ 로부터 선택된다. 특히 바람직하기로는 예를 들어 염화물 또는 아세트산(트리플루오로아세트산) 염과 같은 NH 아세테이트,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{KC1}$ ,  $\text{NaCl}$  및  $\text{CaCl}_2$ 이다.

[0099] 한 양태에서, 본원에서 기술된 폴리웨პ티드는 약학적으로 허용가능한 염의 형태이다. 다른 양태에서, 약학적 염의 형태인 폴리웨პ티드는 결정성 형태이다.

[0100] 한 양태에서, 본원에서 기술된 약학적으로 허용가능한 염은 약학적 용도에 허용가능한 범위 내에서 독성 프로파일을 지닌 염을 지칭한다.

[0101] 본원에서 사용되는 것처럼, "약학적으로 허용가능한 염"은 웨პ티드가 산 또는 제제의 염기 염을 만들며 변형되는 공개된 웨პ티드의 유도체를 말한다. 예를 들면, 산성 염은 적당한 산과의 반응을 가진 자유 염기(일반적으로 중성  $\text{NH}_2$ 기가 있는 약물의 중성 형태)로부터 제조된다. 산 염을 준비할 때 적당한 산은 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 인산과 같은 같은 무기산뿐만 아니라 초산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 수산, 말산, 말론산, 호박산, 말레산, 푸마르산, 주석산, 구연산, 벤조산, 계피산, 맨델릭산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산과 같은 유기산을 포함한다. 반대로, 웨პ티드에서 나타날 수 있는 산성 모이어티의 염기 염의 제조는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 수산화칼슘, 트리메틸아민과 같은 약학적으로 허용가능한 염기를 사용한다.

[0102] 한 양태에서, 약학적으로 허용가능한 염은, 본원에서 기술된 웨პ티드의 용해도 및/또는 안정성을 증가시킬 수 있다. 다른 양태에서, 본원에서 기술된 약학적 염은 상응하는 담체 웨პ티드 또는 복합체로부터 예를 들어 적절한 산이나 염기를 본원에서 기술된 웨პ티드나 복합체를 반응시켜 통상적인 방법으로 제조할 수 있다. 다른 양태에서, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 결정성 형태 또는 반결정성 형태이다. 또 다른 양태에서, 약학적으

로 허용가능한 염은 예를 들어 다음에 기술된 것들을 포함할 수 있다: *Handbook of Pharmaceutical Salts*(약학적 염의 핸드북): *Properties, Selection, and Use By P. H. Stahl and C. G. Wermuth* (Wiley-VCH 2002) 그리고 L. D. Bighley, S. M. Berge, D. C. Monkhouse, in "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology"(제약기술의 백과사전)". Eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, Vol. 13, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, Hong Kong 1995, pp. 453-499, 이 참조문헌은 모두 그 전문이 여기에 포함된다.

[0103] 본 발명은 또한 본 발명의 이중 특이성 분자 및 특별한 암 항원에 대해 특이적인 치료용 항체(예: 종양 특이적 단클론성 항체)를 포함하는 약학적 조성물 그리고 약학적으로 허용가능한 담체를 망라한다.

[0104] 한 특정 구현에서, "약학적으로 허용가능한"이란 용어는 동물 그리고 보다 특별하게는 인간에서의 사용을 위해 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 미국 약전 또는 기타 일반적으로 인정되는 약전에 등재되어 있음을 의미한다. "담체"란 용어는 치료제와 함께 투여하는 희석제, 보조 부형제 또는 매개체를 칭한다. 그러한 약학적 담체는 물 그리고 땅콩유, 대두유, 광유, 참기름 등과 같은 그 출처가 석유, 동물, 식물 또는 합성 등인 기름과 같은 무균 액체일 수 있다. 물은 약학적 조성물이 정맥내 투여될 때 바람직한 담체이다. 식염수 그리고 수용성 텍스트로스 및 글리세롤 용액 또한 액체 담체 특히 주사가능한 용액으로서 사용할 수 있다. 적합한 약학적 부형제에는 전분, 포도당, 젖당, 자당, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카겔, 스테아린산 나트륨, 글리세롤, 모노스테아린산염, 활석, 염화 나트륨, 인산 나트륨, 초산 나트륨, L-히스티딘, 탈지 분유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등이 포함된다. 원하는 경우 조성물은 또한 소량의 습윤제나 유화제 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다. 이러한 조성물은 용액, 혼탁액, 에멀전, 정제, 알약, 캡슐, 분말, 서방출형 제제 등의 형태를 취할 수 있다. 일반적으로 본 발명의 조성물의 성분들은 예를 들어, 활성 제제의 수량을 나타내는 앰플이나 봉지와 같은 밀봉된 용기에 담긴 동결건조된 분말이나 무수 농축액으로, 단일 용량 형태로 하여 개별적으로 또는 함께 혼합하여 공급된다. 조성물을 주입으로 투여해야 하는 경우, 멸균 상태의 제약 등급의 물이나 식염수를 포함하는 주입 병으로 분배할 수 있다. 조성물을 주사로 투여하는 경우, 주사용 멸균수나 식염수의 앰플을 제공하여 그 성분들을 투여 전에 혼합할 수 있다.

[0105] 그렇다면 본 발명은 다른 양태는 의학에서의 사용을 위한 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자, 본 발명에 따른 핵산 또는 발현 벡터, 본 발명에 따른 세포 또는 본 발명에 따른 약학적 조성물에 관한 것이다. 일반적으로 이중 특이성 폴리펩티드 분자의 사용은 다음에 더욱 기술되는 것과 같이 상기 분자에 의해 인식되는 웨პ티드-항원(들)의 의학적 맥락에 의존한다.

[0106] 바람직하기로는 다음을 포함하는(그러나 이로써 제한되지 않는) 다양한 암이나 기타 비정상적 증식성 질환의 치료나 예방을 포함하여, 면역학적 장애, 감염성 질환, 중독 및 암으로부터 선택되는 질환이나 장애의 치료 또는 예방에서의 사용을 위한, 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자, 본 발명에 따른 핵산이나 발현 벡터 또는 본 발명에 따른 세포 또는 본 발명에 따른 약학적 조성물이다: 방광, 유방, 결장, 신장, 간, 폐, 난소, 췌장, 위, 전립선, 자궁경부, 갑상선 및 피부의 암종을 포함하는 암종; 편평 세포 암종 포함; 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, B 세포 림프종, T 세포 림프종, 베켓 림프종을 포함하는 림프성 계통의 조혈 종양; 급성 및 만성 골수성 백혈병 및 전골수구성 백혈병을 포함하는 골수구성 계통의 조혈 종양; 섬유육종 및 횡문근육종을 포함하는 중간엽 근원의 종양; 흑색종, 고환종, 기형암종, 신경모세포종 및 신경아교종을 포함하는 기타 종양; 성상세포종, 신경아교종, 슈반세포종 및 골육종을 포함하는 중추 및 말초 신경계의 종양; 그리고 흑색종, 색소성 건피증, 각질극세포종, 고환종, 갑상선 모낭암 및 기형암종을 포함하는 기타 종양들. 추가의 암에는 낭종림프종, p53 변이가 수반된 암종, 유방, 전립선 및 난소의 호르몬 의존 종양 및 가족성 선종성 폴립증과 같은 전암성 병변 그리고 골수형성 이상 증후군이 포함될 수 있지만 이에만 제한되지는 않는다. 특정 구현에서, 악성종양이나 증식이상 변화(화생 및 형성 이상 등) 또는 과다증식성 장애가 난소, 방광, 유방, 결장, 폐, 피부, 췌장 또는 자궁에서 본 발명의 방법 및 조성물에 의해 치료되거나 예방된다. 다른 특정 구현에서, 육종, 흑색종 또는 백혈병이 본 발명의 방법 및 조성물에 의해 치료되거나 예방된다.

[0107] 본 발명은 또한 환자나 시험대상자에서 면역 방법을 유발하는 방법에 관한 것으로 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자 또는 본 발명에 따른 약학적 조성물의 치료 유효량의 투여를 포함한다. 한 양태에서, 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자의 모집단이나 본 발명에 따른 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 환자나 시험대상자에게 투여한다.

[0108] 본 발명은 또한 환자나 시험대상자에서 표적 세포 살해의 방법에 관한 것으로 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자의 효과적인 양의 환자에 대한 투여를 포함한다.

[0109] 본 발명은 또한 시험대상자에서 염증성 장애와 관련이 있는 하나 이상의 증상의 예방, 치료 또는 관리 방법을

제공하며, 본 발명에 따른 하나 이상의 항염증성 제제의 치료적으로 또는 예방적으로 유효한 양을 상기 시험대상자에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 본 발명은 또한 자가 면역 질환과 관련이 있는 하나 이상의 증상의 예방, 치료 또는 관리 방법을 제공하며, 본 발명에 따른 하나 이상의 면역조절 제제의 치료적으로 또는 예방적으로 유효한 양을 상기 시험대상자에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 본 발명의 분자에 의해 치료되거나 예방될 수 있는 감염성 질환은 바이러스, 세균, 균류, 원생동물 및 바이러스를 포함하되 이에만 제한되지 않는 감염원에 의해 유발된다. 본 발명의 방법과 결합하여 본 발명의 분자를 사용함으로써 치료하거나 예방할 수 있는 바이러스성 질환에는 A형 간염, B형 간염, C형 간염, 인플루엔자, 수두, 아데노바이러스, I형 단순 포진(HSV-I), II형 단순 포진(HSV-II), 우역, 리노바이러스, 에코바이러스, 로타바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 유두종 바이러스, 파포바 바이러스, 거대세포바이러스, 에키노바이러스, 아르보바이러스, 한타바이러스, 콕사카이바이러스, 볼거리 바이러스, 홍역 바이러스, 루멜라 바이러스, 소아마비 바이러스, 천연두, 앱스타인바 바이러스, I형 인간 면역결핍 바이러스(HIV-I), II형 인간 면역결핍 바이러스(HIV-II), 그리고 바이러스성 수막염, 뇌염, 뎅기 또는 천연두와 같은 바이러스에 의한 질환이 포함되지만 이에만 제한되지는 않는다.

[0110] 본 발명의 방법과 결합하여 본 발명의 분자를 사용함으로써 치료하거나 예방할 수 있으며 세균에 의해 유발되는 세균성 질환에는 미코박테리아 리케챠, 미코플라스마, 나이세리아, S. 뉴모니아, 보렐리아 부르그도르페리(라임병), 바실러스 안트라시스(탄저균), 파상풍, 연쇄상구균, 포도상구균, 미코박테륨, 파상풍, 백일해, 콜레라, 흑사병, 디프테리아, 클라미디아, 황색포도구균 및 레기오넬라가 포함되지만 이에만 제한되지는 않는다.

[0111] 본 발명의 방법과 결합하여 본 발명의 분자를 사용하여 치료하거나 예방할 수 있으며 원생동물에 의해 유발되는 원생동물성 질환에는 리슈만편모충, 코크지디오아, 트리파노소마 또는 말라리아가 포함되지만 이에만 제한되지는 않는다. 본 발명의 방법과 결합하여 본 발명의 분자를 사용하여 치료하거나 예방할 수 있으며 기생충에 의해 유발되는 기생충 질환에는 클라미디아와 리케챠가 포함되지만 이에만 제한되지는 않는다.

[0112] 감염원 및 질환의 예에는 세균(예: 대장균, 폐렴막대균, 황색포도구균, 엔테로코쿠스 폐칼리스, 칸디다 알바칸스, 프로테우스 불가리스, 스태필로코쿠스 비리단스 및 녹농균), 병원균(예: B-립프친화 파포바바이러스(LPV); 보르데텔라 백일해; 보르나병 바이러스(BDV); 소 코로나바이러스; 맥락수막염 바이러스; 뎅기 바이러스; 바이러스, 대장균; 에볼라; 에코바이러스 1; 에코바이러스-11(EV); 내독소(LPS); 창자 세균; 창자 고아 바이러스; 엔테로바이러스; 고양이 백혈병 바이러스; 족구병 바이러스; 기본 유인원 백혈병 바이러스(GALV); 그람-음성 박테리아; 헬리코박터 필로리; B형 간염 바이러스(HBV); 단순 포진 바이러스; HIV-I; 인간 거대세포 바이러스; 인간 코로노바이러스; A, B 및 C형 인플루엔자; 레기오넬라; 멕시코 리슈만 편모충; 리스테리아 모노사이토제네스; 홍역 바이러스; 수막구균; 홍역 바이러스; 쥐 간염 바이러스; 쥐 백혈병 바이러스; 쥐 γ 포진 바이러스; 쥐 레트로바이러스; 쥐 코로나바이러스; 생쥐 간염 바이러스; 미코박테륨 아비움-M; 임균; 뉴캐슬병 바이러스; 파르보바이러스 B 19; 열대열원충; 폭스 바이러스; 슈도모나스; 로타바이러스; 살모넬라 티피뮤리움; 이질균; 연쇄구균; T 세포 립프친화성 바이러스 1; 우두 바이러스)이 포함되지만 이에만 제한되지는 않는다.

[0113] 그 다음, 본 발명의 또 하나의 양태는 본 발명에 따른 이중 특이성 폴리펩티드 분자, 본 발명에 따른 핵산 또는 발현 벡터, 본 발명에 따른 세포 또는 본 발명에 따른 약학적 조성물의 치료 유효량 투여를 포함하는 질환 또는 장애의 치료 방법에 관한 것이다.

[0114] 본 발명의 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 이중 특이성 폴리펩티드 분자의 투여에 의해 개선되는 질환이나 상태의 예방 또는 치료의 방법에 사용될 수 있다. 그러한 치료는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 함께 약학적 조성물에서 제공될 수 있다. 치료용 이중 특이성 폴리펩티드 분자는 통상적으로 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 무균의 약학적 조성물의 부분으로 대개 공급될 것이다. 이 약학적 조성물은 일체의 적합한 형태일 수 있다(환자에게 투여하는 원하는 방법에 따라서). 이것은 단위 용량 형태로 제공될 수 있으며, 일반적으로 밀봉 용기에 담아 제공될 것이고 또한 키트의 일부로 제공될 수 있다. 그러한 키트는 통상적으로(반드시 그럴 필요는 없지만) 사용 지침을 포함할 것이다. 복수의 상기 단위 용량 형태를 포함할 수 있다. 약학적 조성물은 비 경구적(피하, 근육내 또는 정맥내 포함) 경로와 같은 일체의 적절한 경로에 의한 투여에 맞게 조절될 수 있다. 그러한 조성물은 예를 들면 무균 조건 하에서 활성 성분과 담체(들) 또는 부형제(들)를 혼합하는 것과 같은 약학에서 알려진 일체의 방법에 의해 조제할 수 있다.

[0115] 한 양태에서, 본원에서 기술된 펩티드나 다른 분자가 수성 담체와 조합될 수 있다. 한 양태에서, 상기 수성 담체는 이온 교환체, 알루미나, 스테아린산 알루미늄, 스테아린산 마그네슘, 레시틴, 인간 혈청 알부민과 같은 혈청 단백질, 인산염과 같은 완충 물질, 글리신, 소르빈산, 소르빈산 칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 황산 프로타민, 인산수소이나트륨, 인산이칼슘, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드 실리

카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 아세트산 폴리비닐피롤리돈 비닐, 셀룰로스 기반 물질(예: 미세결정 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트, 프탈산 히드록시프로필 메틸셀룰로스), 전분, 유당 일수화물, 만니톨, 트레할로스, 황산 라우릴나트륨 라우릴 및 나트륨 크로스카멜로스와 같은 염이나 전해질, 폴리에틸렌 글리콜, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지로부터 선택된다.

[0116]

한 양태에서, 상기 수성 담체는 본원에서 기술된 그러한 성분들과 같은 물이 아닌 담체 성분과 물이 합쳐진 다른 성분을 포함한다. 다른 양태에서, 상기 수성 담체는 웨პ티드나 본원에서 기술된 다른 분자와 합쳐지면, 예를 들어 개선된 용해도, 유효성 및/또는 개선된 면역요법과 같은 개선된 물성을 부여할 수 있다. 추가로, 이 조성물은 완충제, 결합제, 발파제, 희석제, 향미료, 윤활제 등의 부형제를 포함할 수 있다. 예를 들어 "약학적으로 허용가능한 희석제"에는 용매, 중량제, 안정화제, 분산제, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장성이며 흡수를 지연하는 제제 그리고 생리학적으로 호환성인 것들이 포함될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 희석제의 예에는 식염수, 인산 완충 식염수, 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 중 하나 이상 이들의 조합이 포함된다. 다수의 경우에서 예를 들어 트레할로스와 수크로스와 같은 당, 만니톨, 소르비톨과 같은 폴리알코올 또는 염화나트륨을 그 조성물에 포함하는 것이 바람직할 것이다. 습윤제와 같은 약학적으로 허용가능한 물질이나 습윤제나 유화제, 보존제 또는 완충제와 같은 보조 물질의 소량 또한 본 발명의 적용범위 내에 있다. 추가로, 이 조성물은 완충제, 결합제, 발파제, 희석제, 향미료, 윤활제와 같은 부형제를 포함할 수 있다.

[0117]

본 발명의 이중 특이성 폴리웨პ티드 분자의 용량은 치료 대상 질환 또는 장애, 치료 대상 개인의 나이와 상태 등에 따라 넓은 한도 사이에서 변경될 수 있다; 예를 들면, 이중 특이성 폴리웨პ티드 분자의 적합한 용량 범위는 25 ng/kg ~ 50 μg/kg일 수 있다. 사용할 적절한 용량은 의사가 궁극적으로 결정할 것이다.

[0118]

본 발명의 약학적 조성물, 벡터, 핵산 및 세포는 실질적으로 순수한 형태로, 예를 들어 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 순도로 제공될 수 있다.

[0119]

본 발명의 각 양태의 바람직한 특징은 다른 양태의 필요한 부분만 수정한 것이다. 본원에서 언급된 선행 기술 문서들은 법이 허용하는 최대 한도로 포함된다. 본 발명 및 그 이점이 상세히 기술되었지만, 첨부된 특허청구범위에서 정의되는 본 발명의 정신과 범위로부터 이탈함이 없이 다양한 변경, 치환 및 변형이 가능함을 이해해야 한다. 본 발명은 예시적인 목적으로만 제공되며 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 의도가 아닌 다음 실시예에서 더욱 예시된다.

### 도면의 간단한 설명

[0120]

도 1은 본 발명의 바람직한 구현인 인간 IgG1 Fc-함유 이중 특이성 폴리웨პ티드 분자의 도식적 개요를 보여준다. VD1, VD2 = 항체로부터 유래된 가변 도메인; VR1, VR2 = TCR로부터 유래된 가변 도메인; Link1, Link2 = 연결 링커; Cys-Cys = 시스테인 가교.

도 2는 본 발명의 맥락에서 시험되는 IgG Fc-함유 이중 특이성 폴리웨პ티드 분자의 4개의 다른 구조체에 대한 도식적 개요를 보여준다. 검은색 = TCR 유래 가변 도메인; 연회색 = 항체 유래 가변 도메인; 흰색 = 인간 IgG로부터 유래된 불변 도메인. 눕-홀 돌연변이는 원기둥으로 표시된다. 디아바디 분자 IA-ID는 본 발명에 따른다.

도 3은 도 2에 도시된 구조체에 따른 분자 설계를 갖는 여러 이중 특이성 TCR/mAb 분자들(2-컬럼 정제 공정에 의해 정제됨)의 HPLC-SEC 분석을 보여준다. 각 분자의 단량체 함량은 다음과 같이 측정되었다. II: 93.84%; III: 96.54%; IV: 98.49%; IA\_1: 95.48%; IA\_3: 98.45%; ID\_1: 95.75%; IC\_4: 95.22%; IC\_5: 92.76%; ID\_4: 99.31%; ID\_5: 99.44%.

도 4는 IgG4 기반 분자로 고안된 여러 이중 특이성 TCR/mAb 구조체(도 2에 도시됨)를 사용한 역가 분석의 결과를 보여준다. 이중 특이성 TCR(bssTCR) 분자의 농도가 증가하는 존재 하에서, Jurkat\_NFATRE\_luc2 세포를 HIV-웨პ티드 SLYNTVATL(서열 식별 번호 7)이 로딩된 T2 세포와 공동배양했다. 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 분자 IA-IgG4가 2개의 대안 이중 특이성 TCR/mAb 분자들보다 더 높은 역가를 나타냈다.

도 5는 IgG1 기반 분자로 고안된 여러 이중 특이성 TCR/mAb 구조체(도 2에 도시됨)를 사용한 역가 분석의 결과를 보여준다. 이중 특이성 TCR(bssTCR) 분자의 농도가 증가하는 존재 하에서, Jurkat\_NFATRE\_luc2 세포를 HIV-웨პ티드 SLYNTVATL(서열 식별 번호 7)이 로딩된 T2 세포와 공동배양했다. 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 분자들

인 ID\_1, IA\_3 및 IA1이 3개의 대안 이중 특이성 TCR/mAb 분자들보다 현저하게 더 높은 역가를 나타냈다.

도 6은 TCR-CD3 복합체를 둘 다 표적하는 여러 가변 항체 도메인을 활용하여 여러 IgG1 기반 이중 특이성 TCR/mAb 구조체(도 2에 도시됨)의 역가를 분석한 결과를 보여준다. 구조체 ID\_1은 CD3을 표적하는 UCHT1(V9) 항체의 가변 도메인을 포함하는 반면, 구조체 ID\_4 및 ID\_5는  $\alpha/\beta$  TCR-특이적 항체 BMA031의 가변 도메인을 포함한다. 이중 특이성 TCR(bssTCR) 분자의 농도가 증가하는 존재 하에서, Jurkat\_NFATRE\_luc2 세포를 HIV-펩티드 SLYNTVATL(서열 식별 번호 7)이 로딩된 T2 세포와 공동배양했다.

도 7은 본 발명의 분자에서 VD 및 VR 도메인의 가능한 방향에 대한 도식적 개요를 보여준다. VH: 항체 유래 VH-도메인, VL: 항체 유래 VL-도메인; V $\alpha$ : TCR 유래 V $\alpha$ ; V $\beta$ : TCR 유래 V $\beta$ .

도 8은 IgG1에 기반하는 여러 이중 특이성 TCR/mAb 분자들 내에서 응집체(HMWS - 고분자량 종들)의 HPLC-SEC 분석 결과를 보여준다. 응집체는 정제 후 그리고 40°C에서 각각 1주 및 2주 동안 보관한 다음에 분석했다.

도 9는 IgG1에 기반하는 여러 이중 특이성 TCR/mAb 분자에 대해 역가 분석을 실행한 결과를 보여준다. 역가는 정제 후 그리고 40°C에서 각각 1주 및 2주 보관한 다음에 분석했다. 40°C에서의 가혹 보관은 분자 역가의 유의한 손실을 초래하지 않았으나, Jurkat T 세포의 비특이적(즉, 표적 비의존적) 활성화에 대한 상당한 증가가 분자 III 및 IV에서 검출되었다.

도 10은 IgG1 기반 분자로 설계된 여러 이중 특이성 TCR/mAb 구조체(도 2에 도시됨)에 대한 LDH 방출 분석의 결과를 보여준다. 이중 특이성 TCR(bssTCR) 분자의 농도가 증가하는 존재 하에서 건강한 공여자로부터 분리된 PBMC를 HIV-펩티드 SLYNTVATL(서열 식별 번호 7)이 로딩된 T2 세포와 공동배양했다. 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 분자 IA\_3 및 ID\_1은 3개의 대안 이중 특이성 TCR/mAb 분자들보다 현저하게 더 높은 표적 세포의 용해를 유도했다. 오른쪽 그래프에 표시된 바와 같이 시험한 이중 특이성 TCR/mAb 구조체 모두 관련없는 펩티드(서열 식별 번호 49)가 로딩된 T2 세포의 검출가능한 용해를 유도하지 않았다.

도 11은 HLA-A\*02 상에 제시된 종양 관련 펩티드 PRAME-004(서열 식별 번호 49)를 표적으로 하는 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 구조체 IA\_5에 대한 LDH 방출 분석의 결과를 보여준다. TCR/mAb 디아바디 분자의 농도가 증가하는 존재 하에서 다른 양의 PRAME-004:HLA-A\*02-1 복합체를 세포 표면에서 제시하는(M/S 분석으로 측정 시 약 1100, 약 770 및 약 240 카피(copy)/세포) 암 세포주들인 UACC-257, SW982 및 U2OS를 건강한 공여자로부터 분리된 CD8 양성 T 세포와 공동 배양했다(작용기:표적 비율이 5:1). 48시간의 공동 배양 후, 제조사의 지침(Promega)에 따른 LDH 방출 분석을 활용하여 표적 세포 용해를 정량화했다.

도 12는 안정성/친화도 성숙화 TCR 및 그 강화 버전을 각각 활용하여, HLA-A\*02에 제시된 종양 관련 펩티드 PRAME-004(서열 식별 번호 49)에 대한 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 구조체인 IA\_5 및 IA\_6의 LDH 방출 분석 결과를 보여준다. TCR/mAb 디아바디 분자의 농도가 증가하는 존재하에서, 건강한 공여자로부터 분리된 CD8 양성 T 세포를 약 240 카피/세포의 PRAME-004:HLA-A\*02-1 복합체를 제시하는 암 세포주 U2OS 또는 로딩되지 않은 T2 세포와 공동 배양했다(작용기:표적 비율이 5:1). 48시간의 공동배양 후, 제조사의 지침(Promega)에 따른 LDH 방출 분석을 활용하여 표적 세포 용해를 정량화했다.

도 13은 안정성/친화도 성숙화 TCR 및 그 강화 버전을 각각 활용하여, HLA-A\*02에 제시된 종양 관련 펩티드 PRAME-004(서열 식별 번호 49)에 대한 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 구조체인 IA\_5 및 IA\_6의 열-스트레스 안정성 시험의 결과를 보여준다. 이 경우, 단백질은 1 mg/mL의 PBS 농도에서 배합한 다음 40°C에서 2주 동안 보관했다. 단백질 무결성 및 회수율을 HPLC-SEC를 활용하여 평가했다. 그리하여 주 피크 전에 용출되는 피크 면적의 백분율에 따라 고분자량 종들의 양을 측정했다. 단량체 단백질의 회수율은 스트레스를 가하지 않은 샘플 및 스트레스를 가한 샘플의 주 피크를 비교하여 계산했다.

### **발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

#### **[0121] 실시예**

#### **[0122] 실시예 1**

#### **[0123] Fc 함유 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 및 대조 분자의 설계**

Fc 함유 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 및 대조 분자(도 2에 도시됨)를 인간 TCR-CD3 복합체에 그리고 HLA-A2\*01에 결합된 HIV 유래 펩티드 SLYNTVATL(서열 식별 번호 7)을 포함하는 펩티드:MHC 복합체에 특이적으로 결합하도록 설계했다. TCR-CD3 복합체에 대한 표적을 위해, CD3 특이적, 인간화 항체 hUCHT1(V9)로부터 유래하는

VH 및 VL 도메인들(참조: Zhu et al. (Identification of heavy chain residues in a humanized anti-CD3 antibody important for efficient antigen binding and T cell activation. *J Immunol*, 1995, 155, 1903-1910) 또는  $\alpha/\beta$  TCR 특이적 항체 BMA031로부터 유래하는 VH 및 VL 도메인들(참조: Shearman et al. (Construction, expression and characterization of humanized antibodies directed against the human alpha/beta T cell receptor. *J Immunol*, 1991, 147, 4366-73) 그리고 인간화 버전 변이체 10에서 채택된 것들을(데이터는 사내 자체 생성) 사용했다. 팹티드:MHC 복합체에 대한 표적을 위해, 이전에 기술된 안정성 및 친화도 성숙화된 인간 단쇄 T 세포 수용체 868Z11(참조: Aggen et al. (Identification and engineering of human variable regions that allow expression of stable single-chain T cell receptors. *PEDS*, 2011, 24, 361 - 372)을 활용했다.

[0125] Fc 함유 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디의 경우 VH 및 VL(각각 VD1 및 VD2에 상응) 그리고 Va 및 Vb(각각 VR1 및 VR2에 상응)의 다양한 조합을 코딩하며 또한 Link1 및 Link2 링커들을 코딩하는 DNA 서열은 유전자 합성에 의해 취득했다. Resulting DNA-sequences were cloned in frame into expression vectors coding for hinge region, CH2 and CH3 domain derived from human IgG4 [Accession#: K01316] and IgG1 [Accession#: P01857], respectively and were further engineered. Engineered was performed to incorporate knob-into-hole mutations into CH3-domains with and without additional interchain disulfide bond stabilization; to remove an N-glycosylation site in CH2 (e.g. N297Q mutation); to introduce Fc-silencing mutations; to introduce additional disulfide bond stabilization into VL and VH, respectively, according to the methods described by Reiter et al. (보존된 틀 영역 안으로 조작된 이황화 결합에 의한 재조합 면역독소에서 Fv 단편의 안정화. *Biochemistry*, 1994, 33, 5451 - 5459). 생산된 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디, 변이체 그리고 상응하는 서열이 표 1에 나열되어 있다.

[0126] 표 1은 생성되고 평가된 모든 Fc 함유 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디의 개요를 나타낸다. KiH: 놈-인투-홀; K/O: Fc-침묵; KiH-ds: CH3:CH3'을 연결하는 인공적 이황화결합으로 안정화된 놈-인투-홀; ds-hUCHT1(V9): 이황화결합 안정화된 hUCHT1(V9) 가변 도메인; Link1: VR1 및 VD1을 연결하는 링커.

[0127]

[표 1]

분자	TCR	mAb	서열 번호	식별 변형
IA-IgG4	868Z11	hUCHT1(V9)	8 9	IgG4 (KiH)
IA_1	868Z11	hUCHT1(V9)	10 11	IgG1 (K/O, KiH)
IA_2	868Z11	hUCHT1(V9)	12 13	IgG1 (K/O, KiH-ds)
IA_3	868Z11	ds-hUCHT1(V9)	14 15	IgG1 (K/O, KiH-ds)
ID_1	868Z11	ds-hUCHT1(V9)	16 17	IgG1 (K/O, KiH-ds)
IC_4	868Z11	hBMA031(var10)	18 19	IgG1 (K/O, KiH-ds)
IC_5	868Z11	hBMA031(var10)	20 21	IgG1 (K/O, KiH-ds) 연장 Link1
ID_4	868Z11	hBMA031(var10)	22 23	IgG1 (K/O, KiH-ds)
ID_5	868Z11	hBMA031(var10)	24 25	IgG1 (K/O, KiH-ds) 연장 Link1
IA_5	R16P1C10I	hUCHT1(Var17)	43 44	IgG1 (K/O, KiH-ds)
IA_6	R16P1C10I#6	hUCHT1(Var17)	45 46	IgG1 (K/O, KiH-ds)

[0128]

[0129]

위에서 기술된 조작된 특징을 포함하는 IgG1 유래 또는 IgG4 유래 불변 도메인들과 조합하여 상기 VH, VL, V $\alpha$  및 V $\beta$  도메인을 활용함으로써 동일한 특이성을 나타내는 다양한 대조 분자를 구성했다(표 2).

[0130]

표 2는 생성되고 평가된 모든 Fc 함유 이중 특이성 대조 분자들의 개요를 나타낸다. KiH: 놈-인투-홀; K/O: Fc 침묵.

[0131]

[표 2]

분자	TCR	mAb	서열 번호	식별 변형
III-IgG4	868Z11	hUCHT1(V9)	38 39	IgG4 (KiH)
IV-IgG4	868Z11	hUCHT1(V9)	40 41	IgG4
II	868Z11	hUCHT1(V9)	33 34	IgG1 (K/O, KiH)
III	868Z11	hUCHT1(V9)	35 36	IgG1 (K/O, KiH)
IV	868Z11	hUCHT1(V9)	37 42	IgG1 (K/O)

[0132]

실시예 2

[0133]

Fc 함유 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디의 생산 및 정제

[0134]

HCMV 유래 촉진자 요소에 의해 제어되는 단시스트론 pUC19 유도체로 재조합 단백질의 발현용 백터를 설계했다.

플라스미드 DNA를 표준 배양 방법에 따라 대장균에서 증폭시킨 다음 상용 키트(Macherey & Nagel)를 사용하여 정제했다. 정제된 플라스미드 DNA를 제조사(ExpiCHO(상표) 시스템; Thermo Fisher Scientific)의 지침에 따라 CHO-S 세포의 일시적인 형질주입에 사용했다. 형질주입된 CHO-세포를 32°C ~ 37°C에서 6 ~ 14일 동안 배양한 다음 ExpiCHO(상표) Feed 용액의 1 ~ 2개 공급으로 수령했다.

[0136] 조건화 세포 상청액을 원심분리(4000 x g; 30분)로 수확한 다음 여과(0.22 μm)로 정제했다. 이중 특이성 분자를 친화도 및 크기 배제 크로마토그래피(인라인)를 수행하도록 장착된 Äkta Pure 25 L FPLC 시스템(GE Lifesciences)을 사용하여 정제했다. 친화도 크로마토그래피를 단백질 A 컬럼(GE Lifesciences)에서 표준 친화도 크로마토그래피 프로토콜에 따라 수행했다. Superdex 200 pg 16/600 컬럼(GE Lifesciences)을 표준 프로토콜에 따라 사용하여 고도로 순수한 단량체 단백질을 얻기 위해 친화도 컬럼에서의 용출(pH 2.8) 후 바로 크기 배제 크로마토그래피를 수행했다. 단백질 농도는 예측된 단백질 서열에 따라 계산된 흡광 계수를 사용하여 NanoDrop 시스템(Thermo Scientific)에서 결정했다. 필요 시, Vivaspin 장치(Sartorius)를 사용하여 농축 및 완충제 교환을 수행했다. 마지막으로, 정제된 분자를 2 ~ 8°C의 온도 및 인산 완충 식염수(농도는 약 1 mg/mL)에서 보관했다.

[0137] 치료용 단백질은 견고한 산업용 정제 공정을 원활히 하기 위해 산성 노출 시 합당한 안전성을 나타내야 하므로, 단백질 A 포획 컬럼에서 용출된 단량체 단백질의 백분율을 평가했다(표 3). 분자 안으로의 안정화 돌연변이 도입 그리고 결합 도메인의 명백한 방향 선택이 산성 노출 시 안전성에 현저하게 영향을 미치는 것이 분명하다.

[0138] [표 3]

[0139] 포획 컬럼으로부터 얻은 산성 용출 이후 단량체 단백질의 분획

분자	포획 컬럼에서 용출된 단량체 (총 피크 면적의 %)
IA-IgG4(VH-beta)	미결정
IA_1 (VH-beta)	49
IA_2 (VH-beta)	54
IA_3 (dsVH-beta)	63
ID_1 (alpha-dsVH)	46
IC_4 (VH-alpha)	62
IC_5 (VH-alpha)	67
ID_4 (alpha-VH)	65
ID_5 (alpha-VH)	69
II	39
III	51
IV	76

[0140]

[0141] 크기 배제 크로마토그래피 이후, 정제된 이중 특이성 분자는 높은 순도(단량체 단백질 >93%)를 보였으며, 이것은 Agilent 1100 시스템에서 300 mM 염화나트륨을 함유하는 50 mM 인산나트륨(pH 6.8) 용액과 MabPac SEC-1 컬럼(5 μm, 7.8x300 mm)을 사용하는 HPLC-SEC로 결정하였다(도 3 참조). 비활원 및 활원 SDS-PAGE에 의해 여러 이중 특이성 TCR/mAb 분자들의 순도와 기대되는 크기가 확인되었다(데이터는 제공되지 않음).

[0142] 실시예 3

[0143] Fc 함유 TCR/mAb 디아바디에 의해 유도되는 특이적 및 표적 세포 의존 T 세포 활성화

[0144] T 세포 활성화에 대한 Fc 함유 TCR/mAb 디아바디의 역할을 T 세포 활성화 생물학적 분석(Promega)을 사용하여 평가하였다. 이 분석은 NFAT 반응 요소(NFAT-RE)에 의해 구동되는 루시페라제 리포터를 발현하는 유전적으로 조

작된 Jurkat 세포주로 구성된다. 모든 분석은 제조사에 따라 수행했다. 간략하게 말하면, T2 세포는 HIV 특이적 웨티드 SLYNTVATL(서열 식별 번호 7)을 로딩하거나 웨티드 로딩하지 않고(비로딩 대조), 이중 특이성 TCR/mAb 분자 농도가 증가하는 존재 하에서 Promega의 변형된 Jurkat 세포와 함께 공동배양했다. Jurkat 리포터 T 세포 활성화는 16 ~ 20시간 후 발광 강도를 측정하여 분석했다.

[0145] 대표적인 역가 분석 결과는 IgG4 기반(도 4) 및 IgG1 기반 이중 특이성 TCR/mAb 분자(도 5)에 각각 도시되어 있다. 데이터는 사용된 불변 도메인의 IgG 아이소형에 관계 없이, Fc 함유 TCR/mAb 디아바디 구조체 IA 및 ID가 대체 이중 특이성 TCR/mAb 구조체 II, III 및 IV에 비해 활성화 크기 및/또는 각각의 EC50 값을 측정한 결과 우수한 T 세포 활성화를 보여주었음을 나타낸다. 더욱이, 로딩되지 않은 T2 세포에 대해 유도된 Fc 함유 TCR/mAb 디아바디의 비특이적 T 세포 활성화가 대체 이중 특이성 TCR/mAb 구조체에 대해 관찰된 비특이적 활성화의 수준 보다 감소되거나 적어도 동일했다. 위의 결과에 따르면, 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 분자가 고도의 표적 의존 방식으로 강력한 작용기 T 세포 활성화를 유도하므로 치료 중재를 위해 바람직한 분자이다.

[0146] 더욱이 상이한 이중 특이성 TCR/mAb 분자(표 10)에 의해 유도되는 SLYNTVATL(서열 식별 번호 7) 웨티드가 로딩된 T2 세포의 PBMC 매개 용해를 정량화하기 위해 LDH 방출 분석(Promega)을 사용했다. T 세포 활성화 생물학적 분석 결과와 일관적으로, Fc 함유 TCR/mAb 디아바디 구조체 IA 및 ID가 다시 대안의 이중 특이성 TCR/mAb 구조체 II, III 및 IV보다 우수했으며, 이는 표적 세포 용해의 절대 수준 증가 그리고 표적 세포의 반수 최대(EC50) 살해 성취에 필요한 TCR 이중 특이성 농도의 감소로 나타났다. TCR/mAb 구조체 II, III 및 IV에 관하여, TCR/mAb 디아바디 구조체 IA 및 ID는 관련없는 웨티드(서열 식별 번호 49)가 로딩된 T2 세포의 용해를 유도하지 않았으며 이는 T2 세포의 표적 특이적 용해를 증명한다.

#### 실시예 4

##### 분자 플랫폼으로서 Fc 함유 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디의 개발

[0149] 상이한 웨티드:MHC 복합체 및 작용기 세포 표면 항원을 각각 표적으로 하는 상이한 TCR 유래 및 mAb 유래 가변 도메인들에 대한 골격을 제공하기 위해, 분자 플랫폼의 역할을 하도록 Fc 함유 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 구조체를 설계했다. 플랫폼으로서의 적합성 검증을 위해, mAb 유래 가변 도메인을 첫 번째 조합의 분자에서 교환했다. hUCHT1(V9) 항-CD3 항체(구조체 ID\_1)의 가변 도메인을, 동일한 도메인 방향(구조체 ID\_4 및 ID\_5) 또는 다른 방향(IC\_4, IC\_5)을 사용하여 hBMA031(var10) 항-TCR 항체의 도메인에 대해 교체했다(상세 내용은 표 1 및 도 7 참조). 이러한 분자들의 발현, 정제 및 특성화는 위에 기술된 대로 수행했다. 최종 제제의 순도 및 무결성은 HPLC-SEC 분석 시 92%를 초과했다.

[0150] 역가 분석 결과에 따르면, 두 가지 항체 가변 도메인 hUCHT1(구조체 ID\_1) 및 hBMA031(구조체 ID\_4 및 ID\_5)의 경우 로딩되지 않은 T2 세포에 대한 표적 의존 Jurkat 리포터 T 세포 활성화 그리고 최저 비특이적 활성도가 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 구조체의 플랫폼 적합성을 지지함을 밝혔다(도 6). 주목한 것은, 구조체 ID\_4 및 ID\_5의 가변 TCR 및 mAb 도메인은 각 폴리웨티드 쇄 상에서 교환했을 경우, 구조체 IC\_4 및 IC\_5에서 T 세포 활성화가 관찰되지 않았다(데이터 나와 있지 않음). 후자의 발견 내용에 따르면, 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디를 다른 TCR 및 mAb 가변 도메인을 포함시키기 위해 플랫폼으로 사용할 수는 있지만 이 분자들의 최적 활성도 성취에는 도메인 방향의 철저한 최적화가 요구된다.

#### 실시예 5

##### Fc 함유 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디의 안정성

[0153] 이중 특이성 TCR/mAb 분자의 안정성은 처음에는 7500 Real time PCR 시스템(Applied Biosciences)을 사용하여 제조사의 지침에 따라 단백질 열 변성 분석(Thermo Fisher Scientific)을 활용하여 분석했다. 간략히 말하면, 정제한 분자를 PTS 완충액 및 PTS 염료와 혼합한 다음 상승하는 온도 기울기를 적용하고 샘플의 형광도를 계속 모니터링했다. PTS 소프트웨어(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 기록된 형광 신호를 분석하고 융점( $T_m$ )은 미분법으로 계산했다.

[0154] 가혹 안정성 시험은 정제된 분자를 PBS에 용해시킨 후 40°C에서 최대 2주 보관하여 실행했다. 위에 기술된 대로 샘플의 단백질 무결성은 HPLC-SEC 및 역가를 이용하고 역가는 T 세포 활성화 분석(Promega)을 사용하여 분석했다.

[0155] 예상한 바와 같이 40°C에서의 보관은 HPLC-SEC 분석으로 측정 시, 결정된 응집체/고분자량 종들의 형성을 유도했다(도 8 참조). IgG1 기반 분자의 정제 및 40°C 배양 이후의 역가 분석에 대한 결과가 도 9에 나와있다. 시험

한 분자의 어느 것도 40°C 보관 이후 유의한 역가의 감소를 보이지 않았지만, 가혹 상태 분자 III 및 IV가 유의한 수량의 비특이적(즉, 표적 비의존적) Jurkat T 세포 활성화를 유도했음이 관찰되었다. 이와 대조적으로, 이 중 특이성 TCR/mAb 디아바디는 HPLC-SEC에서 관찰된 대로 일부 응집체의 존재에도 불구하고 자체의 표적 의존적 역가를 유지했다.

#### [0156] 실시예 6

##### [0157] 암 표적 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 분자의 생성

이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 구조체의 플랫폼 능력을 더 겸종하기 위해, TCR 유래 가변 도메인을 TCR의 가변 도메인으로 교환했으며, 이는 이전에 기술된 방법(Smith et al, 2015, T Cell Receptor Engineering and Analysis Using the Yeast Display Platform. Methods Mol Biol. 1319:95-141)에 따라 효모 디스플레이에 의해 안정성/친화도가 성숙화되었다. HLA-A\*02의 맥락 하에서 HIV 유래 웨티드 PRAME-004(서열 식별 번호 49)에 특이적으로 결합하는 TCR 가변 도메인을 HLA-A\*02에 결합된 종양 관련 웨티드 PRAME-004(서열 식별 번호 49)에 특이적으로 결합하는 TCR 가변 도메인으로 교환했다. 더욱이, 항체 hUCHT1(V9)을 모집하는 인간화 T 세포의 가변 도메인을 UCHT1 항체의 새로이 인간화된 버전인 hUCHT1(Var17)의 가변 도메인에 대해 교환했으며, 그에 따라 PRAME-004-표적 TCR/mAb 디아바디 분자 IA\_5(서열 식별 번호 43 및 서열 식별 번호 44를 포함)가 초래되었다. 이 분자의 발현, 정제 및 특성화가 실시예 2에 기술된 대로 수행되었다. 최종 제제의 순도 및 무결성은 HPLC-SEC 분석 시 96%를 초과했다.

[0159] 이중 특이성 TCR/mAb 디아바디 구조체의 PRAME-004:HLA-A\*02를 향한 결합 친화도를 생물층 간섭계(biolayer interferometry)에 의해 결정했다. 제조사가 권장하는 설정값을 사용하여 Octet RED384 시스템에서 측정했다. 간략히 말하면, 정제된 이중특이성 TCR/mAb 디아바디 분자를 바이오센서(AHC)에 로딩한 다음 HLA-A\*02/PRAME-004에 대한 일련의 희석액을 분석했다.

[0160] LDH-방출 분석으로 측정하는 종양 세포 표면 상의 HLA-A\*02의 맥락에서 PRAME-004 웨티드의 다른 카페 수(UACC-257 - 약 1100, SW982 - 약 770, U2OS - 약 240 PRAME-004 카페/세포, 정량적 M/S 분석으로 측정)를 제시하는 인간 암 세포주인 UACC-257, SW982 및 U2OS의 인간 CD8 양성 T 세포 매개 용해를 평가하여 이 PRAME-004-표적 TCR/mAb 디아바디 구조체의 종양 세포 용해의 유도에 대한 활성도를 평가했다.

[0161] 도 11에 도시된 바와 같이, PRAME-004 표적 TCR/mAb 디아바디 구조체 IA\_5는 PRAME-004 양성 종양 세포주의 농도 의존적 용해를 유도했다. 종양 세포당 적게는 240개의 PRAME-004 카페 수를 발현하는 종양 세포인 U2OS도 이 TCR/mAb 디아바디 분자에 의해 효율적으로 용해되었다. 이 결과는 TCR/mAb 디아바디 형식이 분자 플랫폼으로 적용가능하며 다른 TCR들의 가변 도메인 그리고 항체를 모집하는 다른 T 세포의 가변 도메인 도입 또한 허용함을 추가로 입증한다.

#### [0162] 실시예 7

##### [0163] TCR/mAb 디아바디 구조체의 조작능력

[0164] 구조체 IA\_5에서 활용되는 가변 TCR 도메인이 PRAME-004에 대한 친화도 및 TCR 인정성에 대해 더욱 강화되었으며 TCR/mAb 디아바디 골격 안으로의 조작에 사용되어 구조체 IA\_6(서열 식별 번호 45 및 서열 식별 번호 46을 포함)이 초래되었다. TCR/mAb 디아바디 분자인 IA\_5 및 IA\_6의 발현, 정제 및 특성화가 실시예 2에 기술된 대로 수행되었다. 최종 제제의 순도 및 무결성은 HPLC-SEC 분석 시 97%를 초과했다.

[0165] 안정성 및 친화도가 강화된 TCR/mAb 디아바디 변이체 IA\_6의 PRAME-004에 대한 역가를 세포독성 실험에서 평가했으며, 낮은 양의 PRAME-004:HLA-A\*02 또는 로딩되지 않은 T2 세포를 제시하는 종양 세포주 U2OS를 표적 세포로 그리고 인간 CD8-양성 T 세포를 작용기 세포로 각각 사용했다.

[0166] 도 12에 도시된 바와 같이, 본 발명자들은 안정성/친화도가 강화된 TCR 변이체의 가변 도메인을 포함하는 TCR/Ab 디아바디 분자 IA\_6의 역자가 전구체 구조체 IA\_5에 비해 증가했음을 관찰했다. 구조체 IA\_5 및 IA\_6 모두의 경우, PRAME-004 의존적 용해를 확인할 수 있는데 이는 표적 음성 T2 세포의 세포 용해가 검출되지 않았기 때문이다.

[0167] PRAME-004 특이적 TCR/mAb 디아바디 변이체 IA\_5 및 IA\_6의 안정성을 분석하기 위해 단백질 구조체를 최대 2주 까지 40°C에서 열 스트레스를 가했다. 열 스트레스 이후의 HPLC-SEC 분석 시, 전구체 구조체 IA\_5에 비해 변이체 IA\_6의 안정성이 유의하게 개선되었음이 밝혀졌다(도 13 참조). 이 구조체의 고분자 종들(즉, 주 피크 전에 용출)의 온도 유도된 증가는 IA\_5에 비해 IA\_6에서 덜 뚜렷했다. 이 결과와 일관적으로, 열 스트레스 이후 무손

상 단량체 단백질의 회수율은 각각 IA\_5가 87%, IA\_6이 92%였다.

[0168] 이러한 예시적 공학 데이터는 역가와 안정성이 높은 TCR/mAB 디아바디 구조체를, 안정성/친화도가 강화된 TCR 가변 도메인을 포함시켜 탁월한 특성을 지닌 치료용 단백질로 만들어 더욱 개선시킬 수 있음을 입증한다.

#### [0169] 실시예 8

##### [0170] 바람직한 구조체의 예

[0171] 본원에서 기술된 HIV 특이적 TCR 이중 특이성 구조체(서열 식별 번호 16 및 서열 식별 번호 17, 방향 D) 외에도, 본 발명은 여러 기타 예시적인 시험을 거친 다른 HIV 특이적 구조체를 추가로 제공한다. 이러한 구조체는 가능한 네 개의 방향 모두에 대해(서열 식별 번호 51 ~ 서열 식별 번호 58, 방향 A-D) 본원에서 공개된 HIV 특이적 TCR 868과 융합된 CD3(UCHT1)에 대하여 기저 항체의 개선된 인간화 변이체를 기반으로 한다.

[0172] UCHT1의 인간화는 중쇄 및 경쇄 CDR 각각에 대하여 VH-1-46 및 VK1-018을 수용체 틀로 사용하여 수행했다. 선택된 J-세그먼트는 경쇄 및 중쇄에 대해 각각 JK1 및 JH4였다.

[0173] 얻은 결과는 다음 표 4에 나와 있다.

[0174] [표 4]

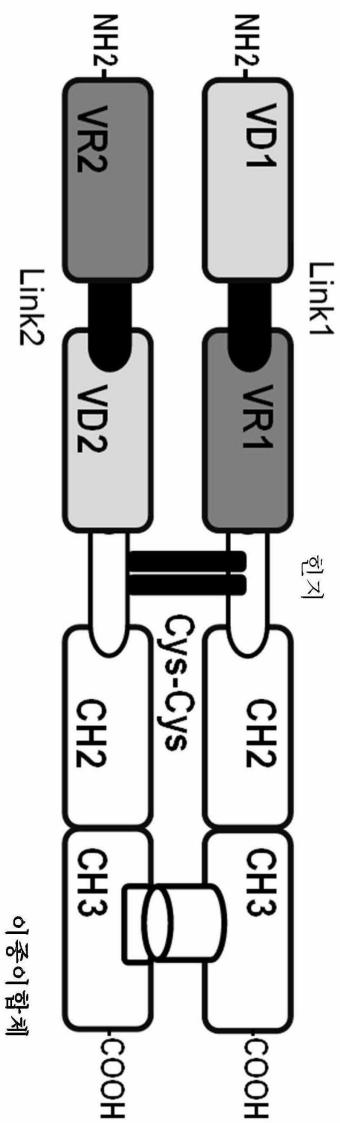
	V9 (Zhu et al, 1995)	본 발명
DRB1 점수	1232	~1190
역가[mg/L]	0.75	3
F(ab) <sub>2</sub> 의 Tm [°C]	83.0	86.4
작용기 세포 활성화의 EC50 [pM]	63	8

[0175]

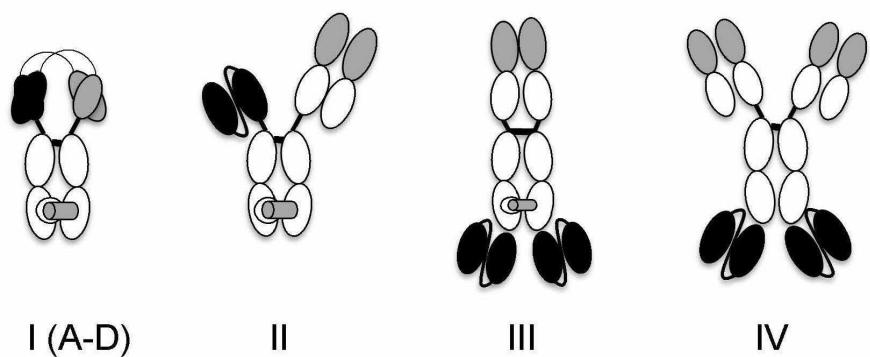
[0176] 표 4의 데이터는 본 발명의 인간화가 잠재적으로 면역원성이 더 낮으며(더 낮은 DRB1 점수), 분자들은 더 안정적이고(약 3°C의 용점 증가), 그리고 표준(V9)에 비해 역자가 더 높음(EC50이 약 8배 감소)을 나타낸다(분석은 실시예 3 참조).

도면

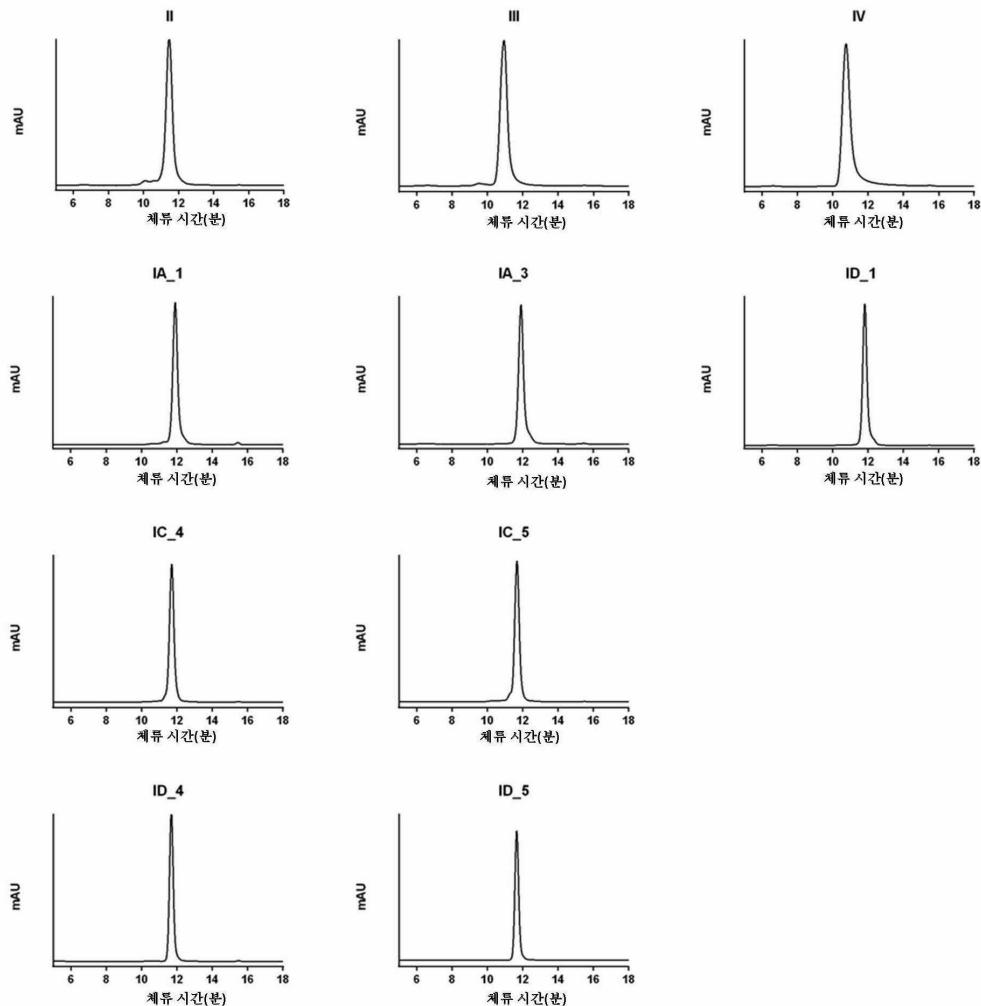
도면1



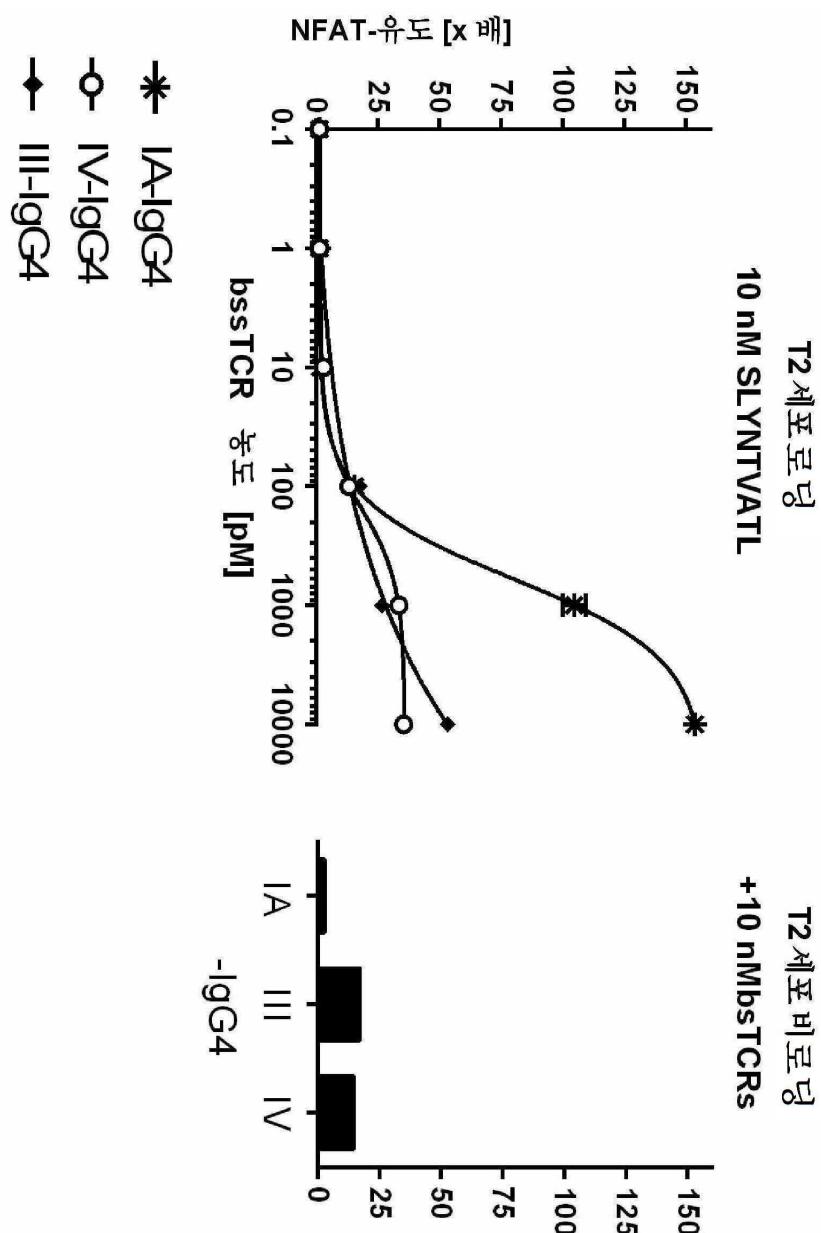
도면2



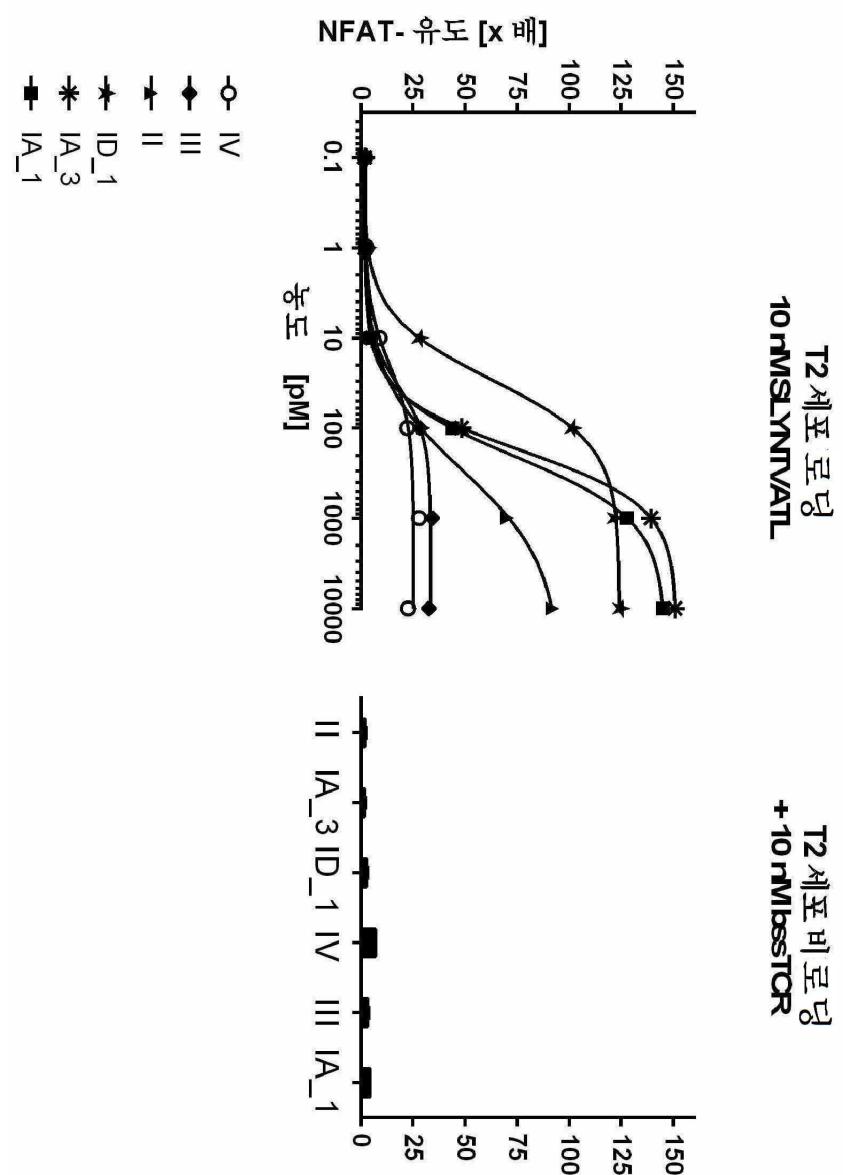
## 도면3



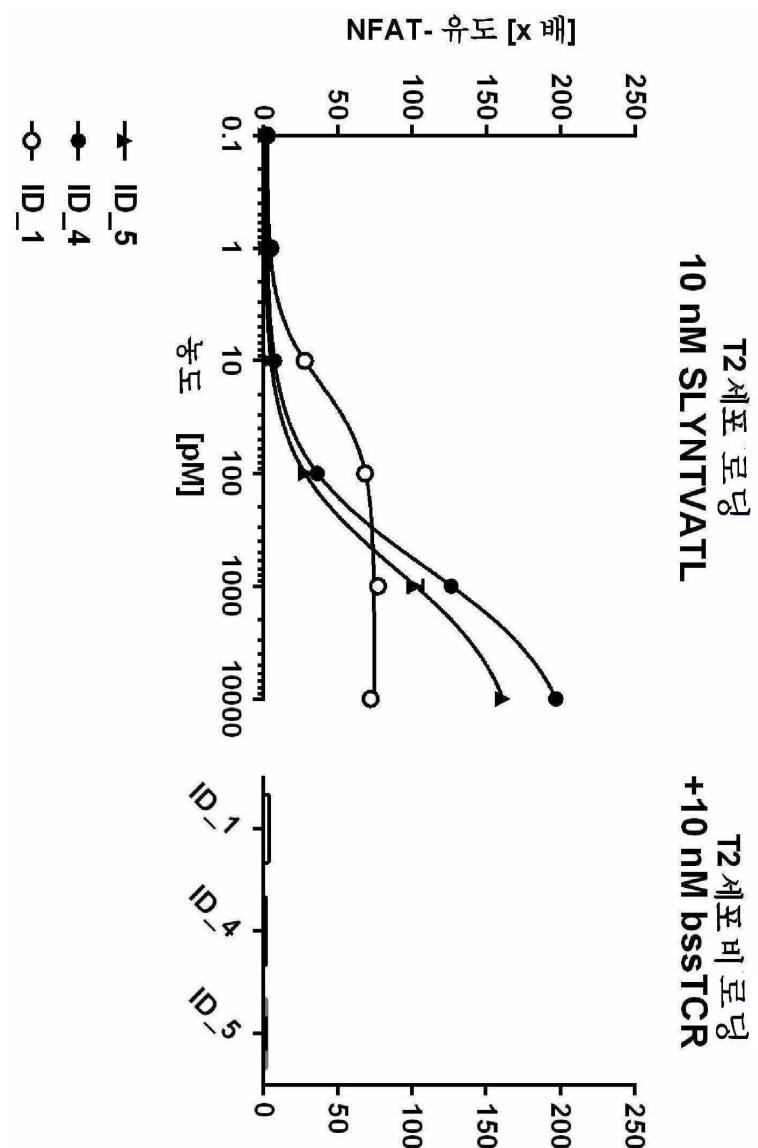
도면4



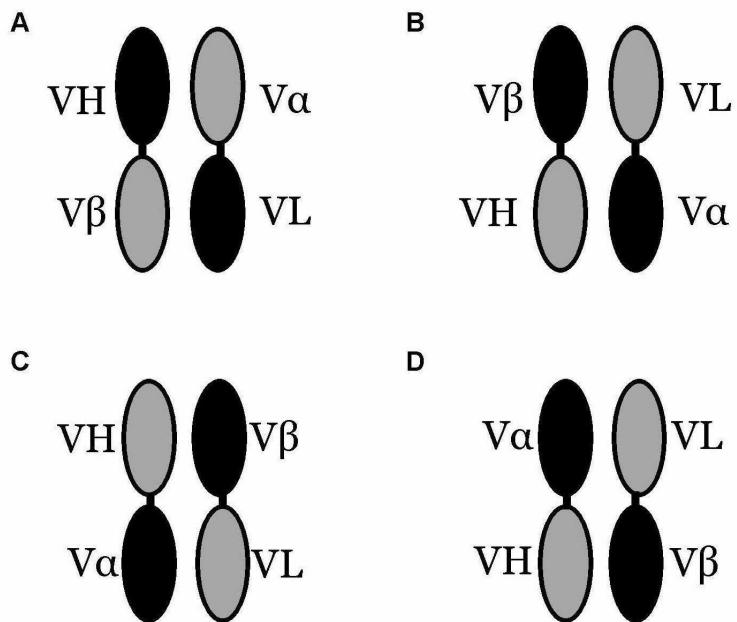
도면5



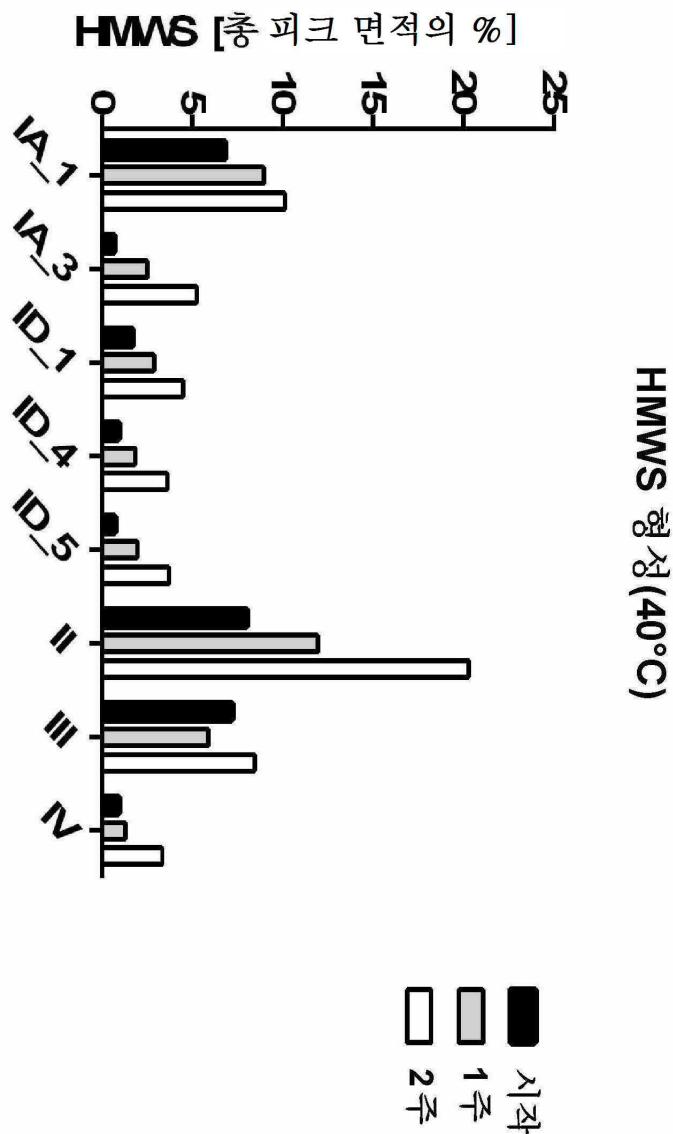
도면6



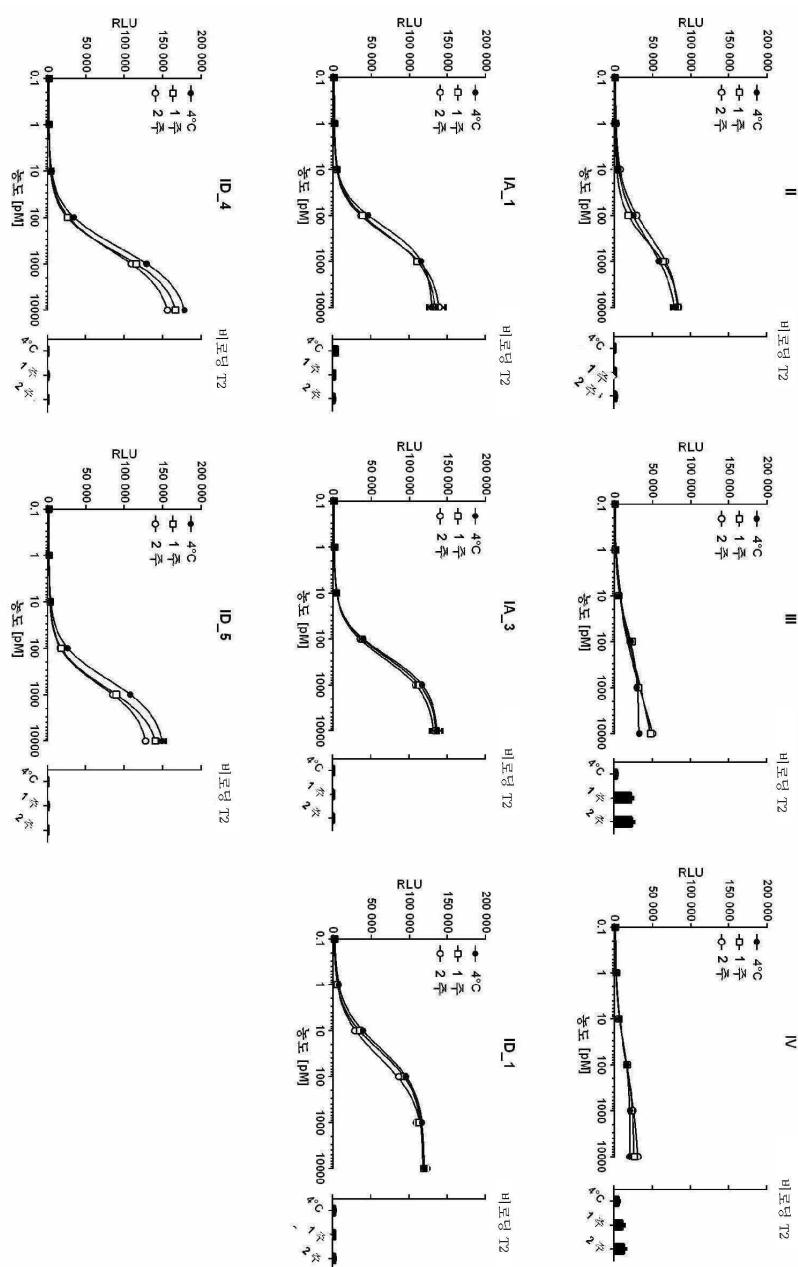
도면7



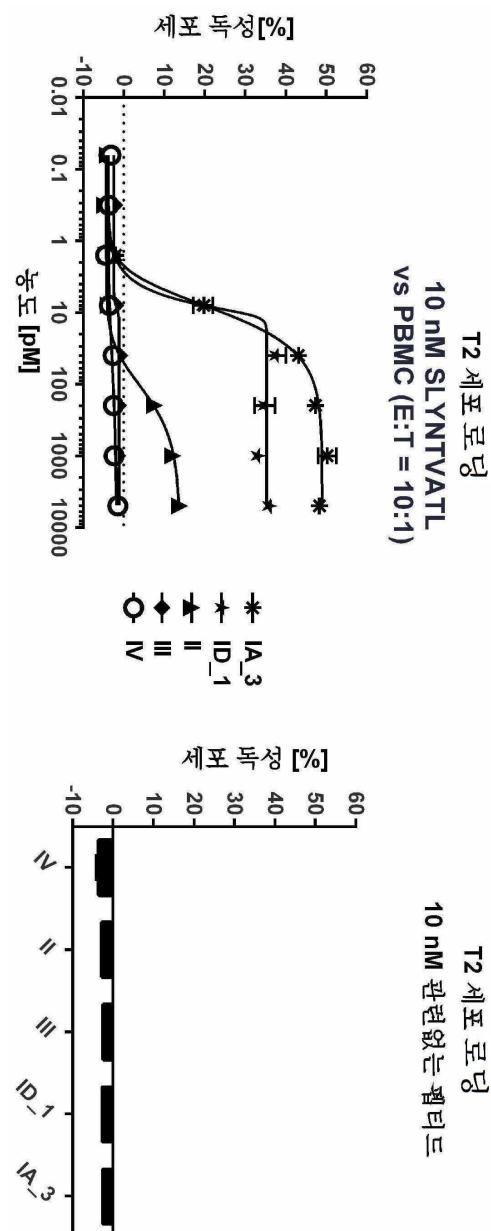
도면8



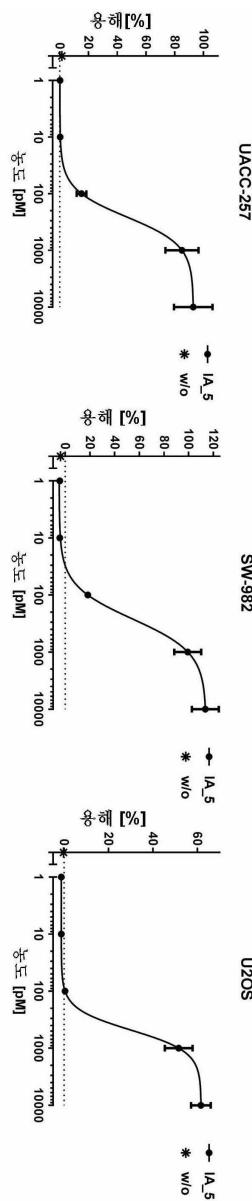
## 도면9



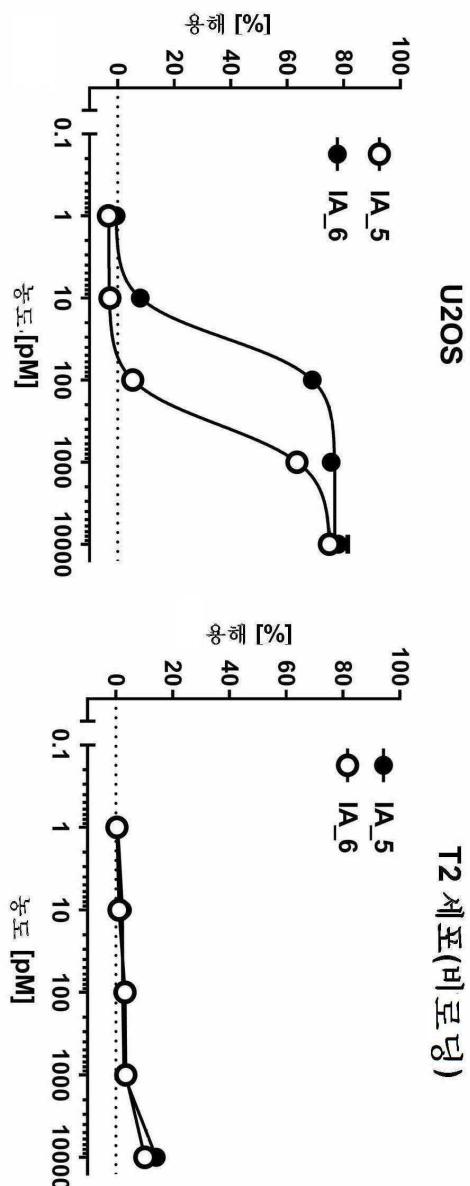
도면 10



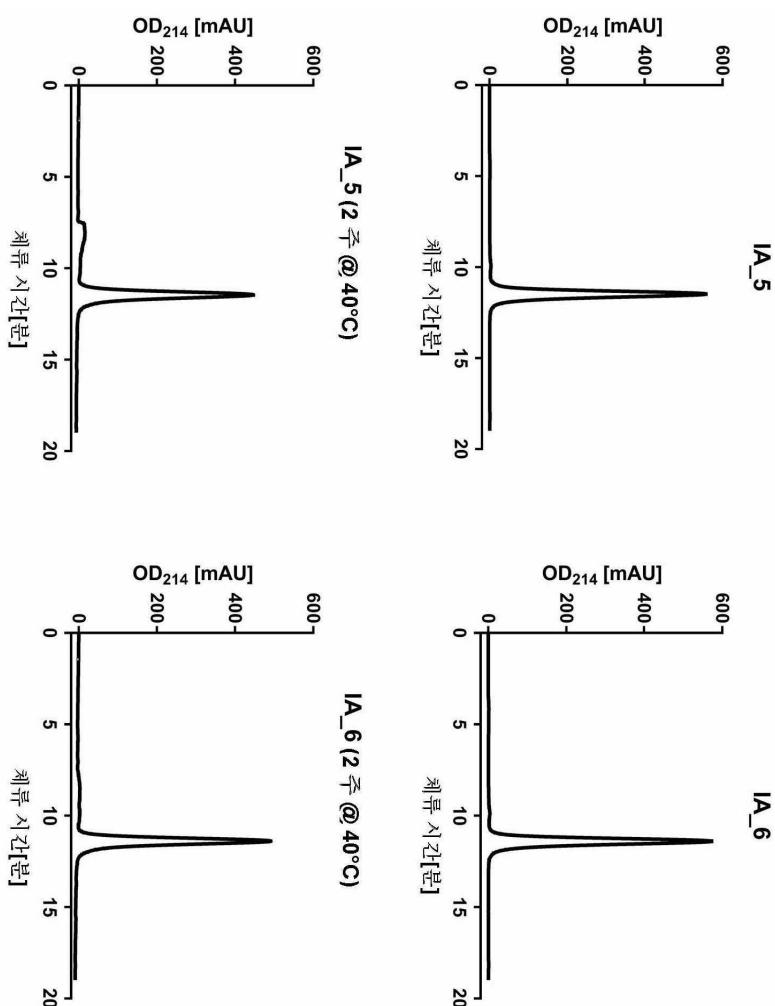
도면11



도면12



## 도면13



## 서열 목록

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; Immatics Biotechnologies GmbH

&lt;120&gt; Improved dual specificity polypeptide molecule

&lt;130&gt; I33034W001

&lt;140&gt; PCT/EP2018/069151

&lt;141&gt; 2018-07-13

&lt;150&gt; US 62/532,713

&lt;151&gt; 2017-07-14

&lt;150&gt; DE 10 2017 115 966.5

&lt;151&gt; 2017-07-14

&lt;150&gt; DE 10 2017 119 866.0

&lt;151&gt; 2017-08-30

<150> DE 10 2018 108 995.3

<151> 2018-04-16

<150> US 62/658,318

<151> 2018-04-16

<160> 58

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly

20

<210> 2

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

1 5 10 15

Ala Gly Pro

<210> 3

<211> 53

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys

1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala

35 40 45

Pro Glu Leu Leu Gly

50

<210> 4

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly

<210> 5

<211> 103

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

20 25 30

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

50 55 60

Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

85 90 95

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys

100

<210> 6

&lt;211&gt; 103

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 6

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

20 25 30

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

85 90 95

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys

100

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 7

Ser Leu Tyr Asn Thr Val Ala Thr Leu

1 5

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 480

&lt;212&gt; PRT

&lt;213

&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 8

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr

130 135 140

Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile

165 170 175

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

180 185 190

Arg Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile

195 200 205

Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser

260	265	270
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
275	280	285
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro		
290	295	300
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
305	310	315
320		
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val		
325	330	335
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr		
340	345	350
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr		
355	360	365
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
370	375	380
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys		
385	390	395
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
405	410	415
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
420	425	430
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser		
435	440	445
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
450	455	460
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
465	470	475
<210> 9		
<211> 461		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 9		

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

1 5 10 15

Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser

20 25 30

Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met

35 40 45

Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln

50 55 60

Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys

65 70 75 80

Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp

85 90 95

Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His

100 105 110

Ile Gly Gly Ser Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

115 120 125

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

130 135 140

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr

180 185 190

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

195 200 205

Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

210 215 220

Val Glu Ile Lys Gly Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys

225 230 235 240

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

245	250	255
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
260	265	270
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln		
275	280	285
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
290	295	300
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
305	310	315
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
325	330	335
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
340	345	350
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
355	360	365
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys		
370	375	380
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
385	390	395
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
405	410	415
Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
420	425	430
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
435	440	445
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
450	455	460
<210> 10		
<211> 478		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		

&lt;400&gt; 10

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

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

20	25	30
----	----	----

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85	90	95
----	----	----

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100	105	110
-----	-----	-----

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly

115	120	125
-----	-----	-----

Gly Gly Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr

130	135	140
-----	-----	-----

Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp

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

Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile

165	170	175
-----	-----	-----

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

180	185	190
-----	-----	-----

Arg Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile

195	200	205
-----	-----	-----

Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser

210	215	220
-----	-----	-----

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

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

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

245 250 255

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe

260 265 270

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

275 280 285

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

290 295 300

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

305 310 315 320

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

325 330 335

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr Lys Cys

340 345 350

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

355 360 365

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

370 375 380

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val

385 390 395 400

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

405 410 415

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

420 425 430

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

435 440 445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

450 455 460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

<210> 11

&lt;211&gt; 459

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 11

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

1 5 10 15

Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser

20 25 30

Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met

35 40 45

Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln

50 55 60

Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys

65 70 75 80

Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp

85 90 95

Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His

100 105 110

Ile Gly Gly Ser Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

115 120 125

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

130 135 140

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr

180 185 190

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

195 200 205

Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

210	215	220													
Val	Glu	Ile	Lys	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro
225	230	235	240												
Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro
245	250	255													
Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr
260	265	270													
Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn
275	280	285													
Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg
290	295	300													
Glu	Glu	Gln	Tyr	Gln	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val
305	310	315	320												
Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser
325	330	335													
Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys
340	345	350													
Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp
355	360	365													
Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe
370	375	380													
Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu
385	390	395	400												
Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe
405	410	415													
Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly
420	425	430													
Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr
435	440	445													
Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys					
450	455														
<210> 12															

&lt;211&gt; 478

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 12

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr

130 135 140

Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile

165 170 175

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

180 185 190

Arg Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile

195 200 205

Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser

210	215	220
Asp Thr Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr		
225	230	235
Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His		
245	250	255
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe		
260	265	270
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
275	280	285
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
290	295	300
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
305	310	315
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
325	330	335
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
340	345	350
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
355	360	365
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
370	375	380
Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val		
385	390	395
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
405	410	415
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
420	425	430
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
435	440	445
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
450	455	460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465                    470                    475  
 <210> 13  
 <211> 459  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 13  
 Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly  
 1                    5                            10                    15  
 Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser  
 20                    25                            30  
  
 Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Ser Pro Glu Leu Ile Met  
 35                    40                            45  
 Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln  
 50                    55                            60  
 Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys  
 65                    70                            75                    80  
 Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp  
 85                    90                            95  
  
 Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His  
 100                    105                            110  
 Ile Gly Gly Ser Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser  
 115                    120                            125  
 Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys  
 130                    135                            140  
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys  
 145                    150                            155                    160  
  
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ser Arg Leu Glu  
 165                    170                            175  
 Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr  
 180                    185                            190  
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

195                    200                    205

Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

210                    215                    220

Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

225                    230                    235                    240

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

245                    250                    255

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

260                    265                    270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

275                    280                    285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

290                    295                    300

Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

305                    310                    315                    320

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

325                    330                    335

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

340                    345                    350

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

355                    360                    365

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe

370                    375                    380

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

385                    390                    395                    400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

405                    410                    415

Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

420                    425                    430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

435                    440                    445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 14

<211> 478

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr

130 135 140

Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile

165 170 175

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

180 185 190

Arg Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile

195	200	205
-----	-----	-----

Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser

210	215	220
-----	-----	-----

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

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

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

245	250	255
-----	-----	-----

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe

260	265	270
-----	-----	-----

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

275	280	285
-----	-----	-----

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

290	295	300
-----	-----	-----

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

325	330	335
-----	-----	-----

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

340	345	350
-----	-----	-----

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

355	360	365
-----	-----	-----

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

370	375	380
-----	-----	-----

Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val

385	390	395	400
-----	-----	-----	-----

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

405	410	415
-----	-----	-----

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

420	425	430
-----	-----	-----

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

435	440	445
-----	-----	-----

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 450 455 460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

<210> 15

<211> 459

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

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

1 5 10 15

Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser

20 25 30

Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met

35 40 45

Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln

50 55 60

Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys

65 70 75 80

Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp

85 90 95

Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His

100 105 110

Ile Gly Gly Ser Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

115 120 125

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

130 135 140

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Thr Asp Tyr  
 180 185 190  
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr  
 195 200 205  
 Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys  
 210 215 220  
 Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
 225 230 235 240  
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 245 250 255  
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 260 265 270  
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn  
 275 280 285  
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 290 295 300  
 Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
 305 310 315 320  
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
 325 330 335  
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
 340 345 350  
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp  
 355 360 365  
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe  
 370 375 380  
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 385 390 395 400  
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 405 410 415  
 Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

420	425	430
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr		
435	440	445
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 16		
<211> 474		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 16		
Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly		
1	5	10
Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser		
20 25 30		
Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met		
35	40	45
Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln		
50	55	60
Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys		
65	70	75
Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp		
85 90 95		
Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His		
100	105	110
Ile Gly Gly Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser		
115	120	125
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala		
130	135	140
Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Arg Gln		
145 150 155 160		
Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys		
165	170	175

Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser  
 180 185 190  
 Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg  
 195 200 205  
 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly  
 210 215 220  
 Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr  
 225 230 235 240  
 Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro  
 245 250 255  
 Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 260 265 270  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 275 280 285  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 290 295 300  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 305 310 315 320  
 Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 325 330 335  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 340 345 350  
 Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 355 360 365  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 370 375 380  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr  
 385 390 395 400  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 405 410 415  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

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

&lt;210&gt; 17

&lt;211&gt; 463

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 17

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

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

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

Ile Phe Gln Tyr Val Arg Gly Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro  
 165 170 175  
 Asp Arg Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn  
 180 185 190  
 Ile Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser  
 195 200 205  
 Ser Asp Thr Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu  
 210 215 220  
 Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr  
 225 230 235 240  
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val  
 245 250 255  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 275 280 285  
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 290 295 300  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 305 310 315 320  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr Lys  
 325 330 335  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile  
 340 345 350  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 355 360 365  
 Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu  
 370 375 380  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

405                    410                    415

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

420                    425                    430

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

435                    440                    445

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450                    455                    460

<210> 18

<211> 462

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr Arg Gly

1                    5                    10                    15

Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp Thr Val

20                    25                    30

Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe Gln

35                    40                    45

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

50                    55                    60

Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile Asn Ala

65                    70                    75                    80

Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Asp Thr

85                    90                    95

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

100                    105                    110

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

115                    120                    125

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val

130                    135                    140

Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr

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

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser

165	170	175
-----	-----	-----

Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly

180	185	190
-----	-----	-----

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

195	200	205
-----	-----	-----

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

210	215	220
-----	-----	-----

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe

245	250	255
-----	-----	-----

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

260	265	270
-----	-----	-----

Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

275	280	285
-----	-----	-----

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

290	295	300
-----	-----	-----

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

325	330	335
-----	-----	-----

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

340	345	350
-----	-----	-----

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

355	360	365
-----	-----	-----

Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val

370	375	380
-----	-----	-----

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

385	390	395	400
-----	-----	-----	-----

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

405 410 415

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

420 425 430

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

435 440 445

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455 460

<210> 19

<211> 472

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val His Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met  
 165 170 175  
 Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln  
 180 185 190  
 Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys  
 195 200 205  
 Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp  
 210 215 220  
 Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His  
 225 230 235 240  
 Ile Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
 245 250 255  
 Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 260 265 270  
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 275 280 285  
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val  
 290 295 300  
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 305 310 315 320  
 Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 325 330 335  
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
 340 345 350  
 Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
 355 360 365  
 Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr  
 370 375 380  
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

385	390	395	400
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr			
405	410	415	
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val			
420	425	430	
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe			
435	440	445	
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys			
450	455	460	
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
465	470		
<210> 20			
<211> 467			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 20			
Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr Arg Gly			
1	5	10	15
Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp Thr Val			
20	25	30	
Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe Gln			
35	40	45	
Tyr Val Arg Gly Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro Asp Arg Phe			
50	55	60	
Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile Asn Ala			
65	70	75	80
Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Asp Thr			
85	90	95	
Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr Val Thr			
100	105	110	
Glu Asp Leu Lys Asn Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly			
115	120	125	

Gly Gly Gln Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser  
 130 135 140  
 Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser  
 145 150 155 160  
 Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp  
 165 170 175  
 Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser  
 180 185 190  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln  
 195 200 205  
 Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro  
 210 215 220  
 Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser  
 225 230 235 240  
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala  
 245 250 255  
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 260 265 270  
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 275 280 285  
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 290 295 300  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr  
 305 310 315 320  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 325 330 335  
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile  
 340 345 350  
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 355 360 365  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

370	375	380
Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
385	390	395
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
405	410	415
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
420	425	430
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
435	440	445
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
450	455	460
Pro Gly Lys		
465		
<210> 21		
<211> 472		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 21		
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr		
20	25	30
Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val His Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln		
100	105	110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser

145 150 155 160

Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met

165 170 175

Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln

180 185 190

Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys

195 200 205

Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp

210 215 220

Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His

225 230 235 240

Ile Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

245 250 255

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

275 280 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

305 310 315 320

Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

340 345 350

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

355                    360                    365

Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

370                    375                    380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

385                    390                    395                    400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

405                    410                    415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val

420                    425                    430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

435                    440                    445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

450                    455                    460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465                    470

<210> 22

<211> 462

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Gln Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met

20                    25                    30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35                    40                    45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85                    90                    95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly

100	105	110
-----	-----	-----

Gly Gly Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr

115	120	125
-----	-----	-----

Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp

130	135	140
-----	-----	-----

Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile

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

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

165	170	175
-----	-----	-----

Arg Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile

180	185	190
-----	-----	-----

Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser

195	200	205
-----	-----	-----

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

210	215	220
-----	-----	-----

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

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe

245	250	255
-----	-----	-----

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

260	265	270
-----	-----	-----

Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

275	280	285
-----	-----	-----

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

290	295	300
-----	-----	-----

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

325	330	335
-----	-----	-----

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

340	345	350
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
355	360	365
Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val		
370	375	380
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
385	390	395
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
405	410	415
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
420	425	430
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
435	440	445
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	460
<210> 23		
<211> 472		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 23		
Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly		
1	5	10
Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser		
20	25	30
Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met		
35	40	45
Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln		
50	55	60
Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys		
65	70	75
Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp		

85	90	95	
Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His			
100	105	110	
Ile Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Gln Ser			
115	120	125	
Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys			
130	135	140	
Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln			
145	150	155	160
Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn			
165	170	175	
Asp Val Thr Lys Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr			
180	185	190	
Ser Asp Thr Ser Thr Ser Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg			
195	200	205	
Ser Glu Asp Thr Ala Val His Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp			
210	215	220	
Tyr Asp Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser			
225	230	235	240
Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro			
245	250	255	
Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro			
260	265	270	
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val			
275	280	285	
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val			
290	295	300	
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln			
305	310	315	320
Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln			
325	330	335	

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

340 345 350

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

355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val

420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 24

<211> 468

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Gln Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

305                    310                    315                    320  
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 325                    330                    335  
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser  
 340                    345                    350  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 355                    360                    365  
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
  
 370                    375                    380  
 Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 385                    390                    395                    400  
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 405                    410                    415  
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 420                    425                    430  
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
  
 435                    440                    445  
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 450                    455                    460  
 Ser Pro Gly Lys  
 465  
 <210> 25  
 <211> 472  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 25  
 Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser  
 20                    25                    30  
  
 Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met  
 35                    40                    45

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

290	295	300
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
305	310	315
Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
325	330	335
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala		
340	345	350
Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
355	360	365
Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr		
370	375	380
Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
385	390	395
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		
405	410	415
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val		
420	425	430
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe		
435	440	445
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys		
450	455	460
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
465	470	
<210> 26		
<211> 231		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 26		
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
1	5	10
Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
20	25	30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65 70 75 80

Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser

180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 27

<211> 231

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1	5	10	15
---	---	----	----

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20	25	30
----	----	----

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35	40	45
----	----	----

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50	55	60
----	----	----

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65	70	75	80
----	----	----	----

Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85	90	95
----	----	----

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100	105	110
-----	-----	-----

Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115	120	125
-----	-----	-----

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

130	135	140
-----	-----	-----

Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

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

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165	170	175
-----	-----	-----

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

180	185	190
-----	-----	-----

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

195	200	205
-----	-----	-----

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

210	215	220
-----	-----	-----

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225	230
-----	-----

<210> 28

<211> 113

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 28

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

1 5 10 15

Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser

20 25 30

Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met

35 40 45

Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln

50 55 60

Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys

65 70 75 80

Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp

85 90 95

Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His

100 105 110

Ile

&lt;210&gt; 29

&lt;211&gt; 122

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 29

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 30

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

1 5

<210> 31

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr Arg Gly

1 5 10 15

Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp Thr Val

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe Gln

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile Asn Ala

65 70 75 80

Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Asp Thr

85 90 95

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

100 105 110

Glu Asp Leu Lys Asn

115

<210> 32

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 33

<211> 478

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr Arg Gly

1 5 10 15

Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp Thr Val

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe Gln

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile Asn Ala

65 70 75 80

Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Asp Thr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Lys Asp Gly Lys Ser Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro

130 135 140

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser

145 150 155 160

Asp Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys

165 170 175

Ser Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu

195 200 205

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

210 215 220

Val Arg Gly Ala His Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser

225 230 235 240

Leu Leu Val Thr Pro His Ile Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His

245 250 255

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe

260 265 270

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

275

280

285

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

290

295

300

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

305 310 315 320

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

325

330

335

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

340

345

350

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

355

360

365

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

370

375

380

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

385 390 395 400

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

405

410

415

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

420

425

430

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

435

440

445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

450

455

460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 451

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400

&gt; 34

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr			
20	25	30	
Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe			
50	55	60	
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			
115	120	125	
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr			
130	135	140	
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			
145	150	155	160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro			
165	170	175	
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr			
180	185	190	
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn			
195	200	205	
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser			
210	215	220	
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala			
225	230	235	240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
245	250	255	

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 35

<211> 698

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr			
20	25	30	
Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe			
50	55	60	
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			
115	120	125	
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr			
130	135	140	
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			
145	150	155	160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro			
165	170	175	
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr			
180	185	190	
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn			
195	200	205	
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser			
210	215	220	
Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala			
225	230	235	240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
245	250	255	

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 260 265 270  
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 275 280 285  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr  
 290 295 300  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 305 310 315 320  
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile  
 325 330 335  
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 340 345 350  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 355 360 365  
 Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 370 375 380  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 385 390 395 400  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val  
 405 410 415  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 420 425 430  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 435 440 445  
 Pro Gly Lys Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys  
 450 455 460  
 Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His  
 465 470 475 480  
 Asp Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe  
 485 490 495  
 Ile Phe Gln Tyr Val Arg Gly Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro

500	505	510
Asp Arg Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn		
515	520	525
Ile Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser		
530	535	540
Ser Asp Thr Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu		
545	550	555
Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys		
565	570	575
Asp Ala Ala Lys Lys Asp Gly Lys Ser Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn		
580	585	590
Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys		
595	600	605
Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr		
610	615	620
Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp		
625	630	635
Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr		
645	650	655
Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr		
660	665	670
Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys		
675	680	685
Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His Ile		
690	695	

&lt;210&gt; 36

&lt;211&gt; 692

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 36

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1                   5                   10                   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr  
                  20                 25                 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
                  35                 40                 45  
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                  50                 55                 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
                  65                 70                 75                 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp  
                  85                 90                 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
                  100                105                110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
                  115                120                125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
                  130                135                140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
                  145                150                155                160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
                  165                170                175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
                  180                185                190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
                  195                200                205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr  
                  210                215                220  
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu  
                  225                230                235                240  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
                  245                250                255  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

260	265	270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
275	280	285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
290	295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
305	310	315
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
325	330	335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
340	345	350
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys		
355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
385	390	395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
405	410	415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
420	425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Glu Ala Gly		
435	440	445
Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr Arg Gly Gln Gln Val		
450	455	460
Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp Thr Val Ser Trp Tyr		
465	470	475
Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe Gln Tyr Val Arg		
485	490	495
Gly Glu Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro Asp Arg Phe Ser Gly His		
500	505	510

Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile Asn Ala Leu Leu

515 520 525

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

530 535 540

Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu

545 550 555 560

Lys Asn Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp

565 570 575

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

580 585 590

Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly

595 600 605

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

610 615 620

Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe

625 630 635 640

Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg

645 650 655

Asp Ser Lys Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly

660 665 670

Ala His Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val

675 680 685

Thr Pro His Ile

690

<210> 37

<211> 698

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20	25	30
Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe		
50	55	60
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp		
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
180	185	190
Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser		
210	215	220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala		
225	230	235
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
260	265	270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 275 280 285  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr  
 290 295 300  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 305 310 315 320  
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile  
 325 330 335  
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 340 345 350  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 355 360 365  
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 370 375 380  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 385 390 395 400  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 405 410 415  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 420 425 430  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 435 440 445  
 Pro Gly Lys Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys  
 450 455 460  
 Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His  
 465 470 475 480  
 Asp Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe  
 485 490 495  
 Ile Phe Gln Tyr Val Arg Gly Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro  
 500 505 510  
 Asp Arg Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn

515                    520                    525

Ile Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser  
 530                    535                    540  
 Ser Asp Thr Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu  
 545                    550                    555                    560  
 Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys

565                    570                    575

Asp Ala Ala Lys Lys Asp Gly Lys Ser Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn  
 580                    585                    590  
 Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys  
 595                    600                    605  
 Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr  
 610                    615                    620  
 Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp

625                    630                    635                    640  
 Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr  
 645                    650                    655  
 Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr  
 660                    665                    670  
 Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys  
 675                    680                    685  
 Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His Ile  
 690                    695

<210> 38

<211> 696

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr  
 20                    25                    30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220  
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275                    280                    285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Ser Thr Tyr Arg Val

290                    295                    300

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

305                    310                    315                    320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325                    330                    335

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

340                    345                    350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser

355                    360                    365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370                    375                    380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385                    390                    395                    400

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

405                    410                    415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420                    425                    430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435                    440                    445

Lys Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr Arg

450                    455                    460

Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp Thr

465                    470                    475                    480

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe

485                    490                    495

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

500                    505                    510

Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile Asn

515                    520                    525

Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Asp

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

Ala Lys Lys Asp Gly Lys Ser Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly

580 585 590

Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr

595 600 605

Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly

610 615 620

Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu

625 630 635 640

Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser

645 650 655

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

660 665 670

Ala Val Arg Gly Ala His Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr

675 680 685

Ser Leu Leu Val Thr Pro His Ile

690 695

<210> 39

<211> 690

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35                    40                    45

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

50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp

85                    90                    95

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

100                    105                    110

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

115                    120                    125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165                    170                    175

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

180                    185                    190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195                    200                    205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro

210                    215                    220

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

225                    230                    235                    240

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

245                    250                    255

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

260                    265                    270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

275                    280                    285

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

530	535	540	
Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn			
545	550	555	560
Gly Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp Gly Lys			
565	570	575	
Ser Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu			
580	585	590	
Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln			
595	600	605	
Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile			
610	615	620	
Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala			
625	630	635	640
Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser			
645	650	655	
Lys Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His			
660	665	670	
Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro			
675	680	685	
His Ile			
690			
<210> 40			
<211> 428			
<212			
> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 40			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr			
20	25	30	
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
35	40	45	

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

290	295	300
Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile		
305	310	315
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp		
325	330	335
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn		
340	345	350
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu		
355	360	365
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp		
370	375	380
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Asn Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr		
385	390	395
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser		
405	410	415
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
420	425	
<210> 41		
<211> 1392		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 41		
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr		
20	25	30
Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe		
50	55	60
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr		

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85	90	95
----	----	----

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100	105	110
-----	-----	-----

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

115	120	125
-----	-----	-----

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

130	135	140
-----	-----	-----

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

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

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165	170	175
-----	-----	-----

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

180	185	190
-----	-----	-----

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195	200	205
-----	-----	-----

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210	215	220
-----	-----	-----

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro

225	230	235
-----	-----	-----

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

245	250	255
-----	-----	-----

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

260	265	270
-----	-----	-----

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275	280	285
-----	-----	-----

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Gln Ser Thr Tyr Arg Val

290	295	300
-----	-----	-----

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

305	310	315
-----	-----	-----

320
-----

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

Lys Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr Arg

450 455 460

Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp Thr

465 470 475 480

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe

485 490 495

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

500 505 510

Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile Asn

515 520 525

Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Asp

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565	570	575
Ala Lys Lys Asp Gly Lys Ser Gln Lys Glu Val Gln Asn Ser Gly		
580	585	590
Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr		
595	600	605
Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly		
610	615	620
Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu		
625	630	635
Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser		
645	650	655
Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys		
660	665	670
Ala Val Arg Gly Ala His Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr		
675	680	685
Ser Leu Leu Val Thr Pro His Ile Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly		
690	695	700
Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala		
705	710	715
Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala		
725	730	735
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly		
740	745	750
Val Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val		
755	760	765
Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala		
770	775	780
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp		
785	790	795
Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
805	810	815

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys

820 825 830

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

835 840 845

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

850 855 860

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

865 870 875 880

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr

885 890 895

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val

900 905 910

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro

915 920 925

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

930 935 940

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

945 950 955 960

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

965 970 975

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

980 985 990

Gln Phe Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

995 1000 1005

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

1010 1015 1020

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

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

1055	1060	1065
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
1070	1075	1080
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
1085	1090	1095
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser		
1100	1105	1110
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
1115	1120	1125
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu		
1130	1135	1140
Gly Lys Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys		
1145	1150	1155
Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly		
1160	1165	1170
His Asp Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro		
1175	1180	1185
Gln Phe Ile Phe Gln Tyr Val Arg Gly Glu Glu Arg Gln Arg Gly		
1190	1195	1200
Asn Phe Pro Asp Arg Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser		
1205	1210	1215
Ser Glu Leu Asn Ile Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu		
1220	1225	1230
Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Asp Thr Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe		
1235	1240	1245
Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Gly		
1250	1255	1260
Ser Ala Asp Asp Ala Lys Lys Asp Ala Ala Lys Lys Asp Gly Lys		
1265	1270	1275
Ser Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro		
1280	1285	1290

Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly  
 1295 1300 1305  
 Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro  
 1310 1315 1320  
 Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly  
 1325 1330 1335

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu  
 1340 1345 1350  
 Leu Ile Arg Asp Ser Lys Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys  
 1355 1360 1365  
 Ala Val Arg Gly Ala His Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly  
 1370 1375 1380  
 Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His Ile  
 1385 1390

&lt;210&gt; 42

&lt;211&gt; 214

&lt;212&gt; PRT

&lt;

213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 42

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

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

100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210		
<210> 43		
<211> 461		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 43		
Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly		
1	5	10
Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser		
20	25	30
Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met		
35	40	45
Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln		
50	55	60
Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Phe Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Gln		
65	70	75
Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Ala Val Ile Asp Asn Ser		

85	90	95
----	----	----

Asn Gly Gly Ile Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Thr Ile Ile  
 100 105 110

Pro Asn Ile Gln Asn Gly Gly Ser Gly Gly Gly Asp Ile Gln  
 115 120 125

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
 130 135 140

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp  
 145 150 155 160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr  
 165 170 175

Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly  
 180 185 190

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile  
 195 200 205

Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Gln Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly  
 210 215 220

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr  
 225 230 235 240

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val  
 245 250 255

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 260 265 270

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 275 280 285

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 290 295 300

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 305 310 315 320

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 325 330 335

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile  
 340                    345                    350

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 355                    360                    365

Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu  
 370                    375                    380

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 385                    390                    395                    400

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 405                    410                    415

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 420                    425                    430

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 435                    440                    445

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 450                    455                    460

<210> 44

<211> 477

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

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

1                    5                    10                    15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr  
 20                    25                    30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35                    40                    45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50                    55                    60

Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65                    70                    75                    80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Lys Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Ile Lys Thr

130 135 140

Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Pro Gly His Arg

145 150 155 160

Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Gln Phe Leu

165 170 175

Phe Glu Tyr Val His Gly Ala Glu Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro Gly

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Ser Ser Glu Met Asn Ile

195 200 205

Ser Asn Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

260 265 270

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

275 280 285

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

290 295 300

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

305 310 315 320

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

325	330	335	
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
340	345	350	
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile			
355	360	365	
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro			
370	375	380	
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala			
385	390	395	400
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
405	410	415	
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser			
420	425	430	
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
435	440	445	
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
450	455	460	
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
465	470	475	
<210> 45			
<211> 463			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 45			
Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly			
1	5	10	15
Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser			
20	25	30	
Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Ser Pro Glu Leu Ile Met			
35	40	45	
Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln			
50	55	60	

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

Gln Gly Gly Ile Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Thr Ile Ile  
 100 105 110

Pro Asn Ile Gln Asn Gly Gly Ser Gly Gly Gly Asp Ile Gln  
 115 120 125

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val  
 130 135 140

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp  
 145 150 155 160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr  
 165 170 175

Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly  
 180 185 190

Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile  
 195 200 205

Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Gln Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly  
 210 215 220

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr  
 225 230 235 240

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val  
 245 250 255

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 260 265 270

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 275 280 285

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 290 295 300

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

305	310	315	320
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
325	330	335	
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile			
340	345	350	
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			
355	360	365	
Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu			
370	375	380	
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
385	390	395	400
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser			
405	410	415	
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
420	425	430	
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
435	440	445	
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
450	455	460	
<210> 46			
<211> 479			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 46			
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr			
20	25	30	
Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe			
50	55	60	

Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Lys Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Ile Lys Thr

130 135 140

Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Pro Gly His Arg

145 150 155 160

Ala Val Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Gln Phe Leu

165 170 175

Phe Glu Tyr Val His Gly Glu Glu Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro Gly

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Ser Ser Glu Met Asn Ile

195 200 205

Ser Asn Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val

260 265 270

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

275 280 285

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

290 295 300

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

305	310	315	320
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
325	330	335	
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
340	345	350	
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile			
355	360	365	
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro			
370	375	380	
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala			
385	390	395	400
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
405	410	415	
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser			
420	425	430	
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
435	440	445	
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
450	455	460	
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
465	470	475	
<210> 47			
<211> 229			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 47			
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala			
1	5	10	15
Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
20	25	30	
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			

35                    40                    45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50                    55                    60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65                    70                    75                    80

Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85                    90                    95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100                    105                    110

Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115                    120                    125

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys

130                    135                    140

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145                    150                    155                    160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165                    170                    175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser

180                    185                    190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

195                    200                    205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

210                    215                    220

Leu Ser Leu Ser Pro

225

<210> 48

<211> 229

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1                    5                    10                    15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65 70 75 80

Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

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

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

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

180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro

225

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 49

Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Leu

1 5

&lt;210&gt; 50

&lt;211&gt; 6

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 50

Glu Leu Leu Gly Gly Pro

1 5

&lt;210&gt; 51

&lt;211&gt; 457

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 51

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

1 5 10 15

Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser

20 25 30

Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met

35 40 45

Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln

50 55 60

Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp Ser Lys

65 70 75 80

Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala His Asp

85 90 95

Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr Pro His

100 105 110

Ile Gly Gly Ser Gly Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

115 120 125

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

130	135	140
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys		
145	150	155
160		
165	170	175
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His		
Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr		
180	185	190
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe		
195	200	205
Cys Gln Gln Gly Gln Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys		
210	215	220
225	230	235
Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro		
240		
Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
245	250	255
260                  265                  270		
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
275	280	285
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn		
290	295	300
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
305	310	315
320		
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser		
325	330	335
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys		
340	345	350
355	360	365
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp		
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe		
370	375	380

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 385                    390                    395                    400  
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 405                    410                    415

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 420                    425                    430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 435                    440                    445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 450                    455

<210> 52

<211> 476

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1                    5                    10                    15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr  
 20                    25                    30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35                    40                    45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50                    55                    60

Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85                    90                    95

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp  
 100                    105                    110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly  
 115                    120                    125

Gly Gly Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr

130	135	140
Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp		
145	150	155
Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile		
165	170	175
Phe Gln Tyr Val Arg Gly Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro Asp		
180	185	190
Arg Phe Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile		
195	200	205
Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser		
210	215	220
Asp Thr Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr		
225	230	235
Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His		
245	250	255
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe		
260	265	270
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
275	280	285
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
290	295	300
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
305	310	315
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
325	330	335
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr Lys Cys		
340	345	350
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
355	360	365
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro		
370	375	380

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val  
 385                    390                    395                    400

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 405                    410                    415

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 420                    425                    430

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 435                    440                    445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 450                    455                    460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 465                    470                    475

<210> 53

<211> 457

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr  
 20                    25                    30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35                    40                    45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                    70                    75                    80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Gln Thr Leu Pro Trp  
 85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly  
 100                    105                    110

Gly Gly Gly Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu Ser Val  
 115 120 125  
 Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly  
 130 135 140  
 Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu  
 145 150 155 160  
 Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe  
 165 170 175  
  
 Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg  
 180 185 190  
 Asp Ser Lys Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly  
 195 200 205  
 Ala His Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val  
 210 215 220  
 Thr Pro His Ile Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
 225 230 235 240  
  
 Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 245 250 255  
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 260 265 270  
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn  
 275 280 285  
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 290 295 300  
  
 Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
 305 310 315 320  
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
 325 330 335  
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
 340 345 350  
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp

355

360

365

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe

370

375

380

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

385 390 395 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

405

410

415

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

420

425

430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

435

440

445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450

455

&lt;210&gt; 54

&lt;211&gt; 476

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 54

Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr Arg Gly

1 5 10 15

Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp Thr Val

20

25

30

Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe Gln

35

40

45

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

50

55

60

Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile Asn Ala

65 70 75 80

Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Asp Thr

85

90

95

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

100	105	110
Glu Asp Leu Lys Asn Gly Gly Ser Gly Gly Glu Val Gln		
115	120	125
Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys		
130	135	140
Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn		
145	150	155
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Leu Ile		
165	170	175
Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Asp Arg		
180	185	190
Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu		
195	200	205
Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser		
210	215	220
Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly		
225	230	235
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His		
245	250	255
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe		
260	265	270
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
275	280	285
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
290	295	300
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
305	310	315
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
325	330	335
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
340	345	350

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 355 360 365  
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro  
 370 375 380  
 Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 405 410 415  
  
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 420 425 430  
 Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 435 440 445  
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 450 455 460  
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 465 470 475  
 <210> 55  
 <  
 211> 461  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 55  
  
 Glu Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys Thr Arg Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Lys Ser Gly His Asp Thr Val  
 20 25 30  
 Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe Gln  
 35 40 45  
 Tyr Val Arg Gly Glu Arg Gln Arg Gly Asn Phe Pro Asp Arg Phe  
  
 50 55 60  
 Ser Gly His Gln Tyr Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn Ile Asn Ala  
 65 70 75 80  
 Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Asp Thr

85	90	95
Val Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Ile Arg Leu Thr Val Thr		
100	105	110
Glu Asp Leu Lys Asn Gly Gly Ser Gly Gly Gly Asp Ile Gln		
115	120	125
Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val		
130	135	140
Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr Leu Asn Trp		
145	150	155
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr		
165	170	175
Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly		
180	185	190
Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile		
195	200	205
Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Gln Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly		
210	215	220
Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr		
225	230	235
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val		
245	250	255
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
260	265	270
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu		
275	280	285
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
290	295	300
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
305	310	315
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
325	330	335

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile  
 340 345 350  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 355 360 365  
 Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu  
 370 375 380  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 405 410 415  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 420 425 430  
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 435 440 445  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 450 455 460  
 <210> 56  
 <211> 472  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 56  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr  
 20 25 30  
 Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Lys Gly Val Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Asp Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85	90	95
----	----	----

Ala Arg Ser Gly Tyr Tyr Gly Asp Ser Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100	105	110
-----	-----	-----

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly

115	120	125
-----	-----	-----

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

130	135	140
-----	-----	-----

Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser

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

Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu

165	170	175
-----	-----	-----

Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr

180	185	190
-----	-----	-----

Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Leu Leu Ile Arg Asp

195	200	205
-----	-----	-----

Ser Lys Leu Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg Gly Ala

210	215	220
-----	-----	-----

His Asp Tyr Ala Leu Asn Phe Gly Lys Gly Thr Ser Leu Leu Val Thr

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Pro His Ile Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

245	250	255
-----	-----	-----

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

260	265	270
-----	-----	-----

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

275	280	285
-----	-----	-----

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

290	295	300
-----	-----	-----

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

325	330	335
-----	-----	-----

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

340 345 350

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

355 360 365

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

420 425 430

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

435 440 445

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

450 455 460

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

465 470

<210> 57

<211> 462

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

325	330	335	
-----	-----	-----	--

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr

340	345	350	
-----	-----	-----	--

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

355	360	365	
-----	-----	-----	--

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys

370	375	380	
-----	-----	-----	--

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

385	390	395	400
-----	-----	-----	-----

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

405	410	415	
-----	-----	-----	--

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

420	425	430	
-----	-----	-----	--

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

435	440	445	
-----	-----	-----	--

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

450	455	460	
-----	-----	-----	--

<210> 58

<211> 472

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

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

1	5	10	15
---	---	----	----

Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp Arg Gly Ser Gln Ser

20	25	30	
----	----	----	--

Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser Pro Glu Leu Ile Met

35	40	45	
----	----	----	--

Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 305                    310                    315                    320  
 Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 325                    330                    335  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 340                    345                    350  
 Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 355                    360                    365  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 370                    375                    380  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr  
 385                    390                    395                    400  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 405                    410                    415  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 420                    425                    430  
 Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 435                    440                    445  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 450                    455                    460  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 465                    470