



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0029490
(43) 공개일자 2017년03월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01) C07K 16/18 (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 39/3955 (2013.01)
A61K 31/497 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7000146

(22) 출원일자(국제) 2015년07월09일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2017년01월03일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/039790

(87) 국제공개번호 WO 2016/007775

국제공개일자 2016년01월14일

(30) 우선권주장

62/023,554 2014년07월11일 미국(US)
62/089,425 2014년12월09일 미국(US)

(71) 출원인

제넨테크, 인크.

미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우
쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1

더 리전트 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아

미국 94607-5200 캘리포니아주 오كل랜드 플랭크린
스트리트 1111 12층

(72) 발명자

드 소바쥬, 프레드

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1

시벨, 크리스찬

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김영

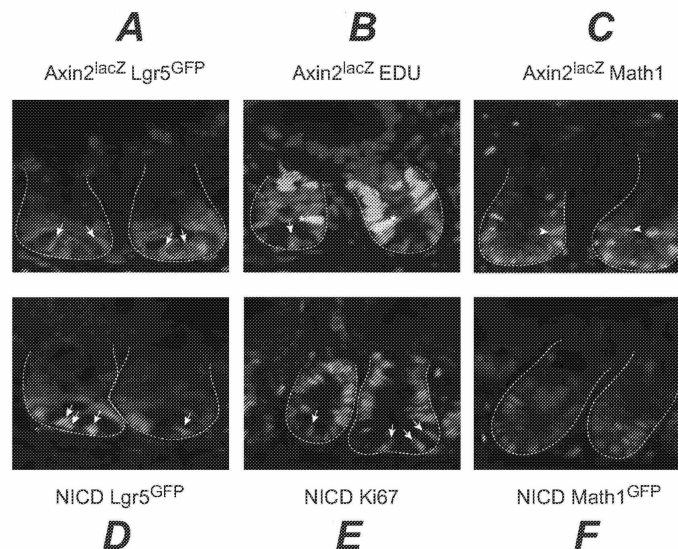
전체 청구항 수 : 총 64 항

(54) 발명의 명칭 노치 경로 억제

(57) 요약

본 발명은 감소된 독성을 갖는 노치 경로 억제를 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

C07K 14/705 (2013.01)

C07K 16/18 (2013.01)

C07K 16/22 (2013.01)

C07K 16/28 (2013.01)

C07K 16/2863 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/507 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

비에스, 브라이언

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1

티안, 휘

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1

클라인, 오피르

미국 94607 캘리포니아주 오클랜드 프랭클린 스트
리트 1111 12층 플로어

명세서

청구범위

청구항 1

노치 경로 억제와 관련된 독성을 완화시키는 방법으로서,

노치 경로 억제제로 치료받는 개체에게 유효량의 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 Wnt 경로 억제제는, 상기 개체가 적어도 1회의 용량의 노치 경로 억제제를 투여받은 후 투여되는, 방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 Wnt 경로 억제제는, 상기 개체가 노치 경로 억제제를 투여받음과 동시에 투여되는, 방법.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 Wnt 경로 억제제는, 상기 개체가 노치 경로 억제제를 투여받은 후 투여되는, 방법.

청구항 5

청구항 1 내지 청구항 4 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 독성이 분비성 화생(metaplasia), 간 독성, 폐 독성, 심장 독성, 피하 종양, 및 흉선 위축 중의 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 6

청구항 1 내지 청구항 5 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 독성이 설사 또는 위장관 출혈 또는 둘 다를 포함하는, 방법.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제의 투여가 상기 설사 또는 상기 위장관 출혈 또는 상기 둘 다를 완화시키는, 방법.

청구항 8

청구항 5에 있어서, 상기 간 독성이 동양혈관 확장(sinusoidal dilation), 소엽중심성 간세포 위축, 담소관 증식, 및 증가된 알라닌 아미노기전이효소 중의 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 9

청구항 5에 있어서, 상기 심장 독성 및/또는 폐 독성이 괴저성 병변을 포함하는, 방법.

청구항 10

유효량의 적어도 하나의 노치 경로 억제제 및 유효량의 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제를 암을 갖는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 적어도 하나의 노치 경로 억제제 단독으로의 관찰된 독성과 비교하여, 감소된 독성을 야기하는, 방법.

청구항 12

청구항 1 내지 청구항 11 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 노치 경로 억제제가 감마-세크레타제 억제제인, 방법.

청구항 13

청구항 1 내지 청구항 11 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 노치 경로 억제제가 노치1, 노치2, 노치3, 노치4, DLL1, DLL4, 제기트1, 및 제기트2로부터 선택된 적어도 하나의 단백질을 억제하는, 방법.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 노치 경로 억제제가 노치1, 노치2, 노치 3, 및 노치 4로부터 선택된 적어도 두 개의 단백질을 억제하는, 방법.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 노치 경로 억제제가 노치1 및 노치2를 억제하는, 방법.

청구항 16

청구항 14에 있어서, 상기 노치 경로 억제제 억제제가 노치 2 및 노치 3을 억제하는, 방법.

청구항 17

청구항 13 내지 청구항 16 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 노치 경로 억제제가 항-노치 항체인, 방법.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 항-노치 항체가 항-노치 NRR 항체인, 방법.

청구항 19

청구항 17에 있어서, 상기 항-노치 항체가 노치의 상기 EGF-유사 반복 도메인에 결합하는, 방법.

청구항 20

청구항 17에 있어서, 상기 항-노치 항체가

- a) 각각 서열번호 35 내지 40으로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- b) 각각 서열번호 33 및 34로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- c) 각각 서열번호 27 내지 32로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- d) 각각 서열번호 25 및 26으로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- e) 각각 서열번호 43, 46, 48, 49, 50, 및 53으로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- f) 각각 서열번호 41 및 42로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- g) 각각 서열번호 58 내지 60, 64, 67, 및 71로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- h) 각각 서열번호 55 및 56으로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- i) 각각 서열번호 74, 75, 77, 및 79 내지 81로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체; 및
- j) 각각 서열번호 72 및 73으로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체; 및

k) 각각 서열번호 243 내지 248로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체; 및

l) 각각 서열번호 241 및 242로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체로부터 선택되는, 방법.

청구항 21

청구항 17 내지 청구항 20 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 단클론성 항체인, 방법.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 상기 항체가 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체인, 방법.

청구항 23

청구항 13에 있어서, 상기 노치 경로 억제제가 재기드1 및 재기드2로부터 선택된 적어도 하나의 단백질을 억제하는, 방법.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 상기 노치 경로 억제제가 재기드1 및 재기드2를 억제하는, 방법.

청구항 25

청구항 23 또는 청구항 24에 있어서, 상기 노치 경로 억제제가 항-재기드 항체인, 방법.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 항-재기드 항체가

a) 각각 서열번호 108 내지 113으로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;

b) 각각 서열번호 106 및 107로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

c) 각각 서열번호 116 내지 121로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;

d) 각각 서열번호 114 및 115로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

e) 각각 서열번호 124 내지 129로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;

f) 각각 서열번호 122 및 123으로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

g) 각각 서열번호 130 및 131로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

h) 각각 서열번호 134 내지 139로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;

i) 각각 서열번호 132 및 133으로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

j) 각각 서열번호 142 내지 147로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;

k) 각각 서열번호 140 및 141로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

l) 각각 서열번호 150 내지 155로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;

m) 각각 서열번호 148 및 149로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

n) 각각 서열번호 158 내지 163으로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함

하는 항체;

o) 각각 서열번호 156 및 157로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

p) 각각 서열번호 166 내지 171로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;

q) 각각 서열번호 164 및 165로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

r) 각각 서열번호 174 내지 179로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;

s) 각각 서열번호 172 및 173으로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

t) 서열번호 258의 HVR-H1, 및 서열번호 259 및 260으로부터 선택된 HVR-H2, 및 서열번호 261의 HVR-H3, 및 서열번호 262의 HVR-L1, 및 서열번호 263 내지 266으로부터 선택된 HVR-L2; 및 서열번호 267의 HVR-L3을 포함하는 항체;

u) 서열번호 273 내지 277로부터 선택된 중쇄 가변 영역 및 서열번호 268 내지 272로부터 선택된 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

v) 서열번호 278의 HVR-H1, 및 서열번호 279 내지 281로부터 선택된 HVR-H2, 및 서열번호 282의 HVR-H3, 및 서열번호 283 내지 284로부터 선택된 HVR-L1, 및 서열번호 285 내지 287로부터 선택된 HVR-L2; 및 서열번호 288 및 289로부터 선택된 HVR-L3을 포함하는 항체; 및

w) 서열번호 295 내지 299로부터 선택된 중쇄 가변 영역 및 서열번호 290 내지 294로부터 선택된 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체로부터 선택되는, 방법.

청구항 27

청구항 25 또는 청구항 26에 있어서, 상기 항체가 단클론성 항체인, 방법.

청구항 28

청구항 27에 있어서, 상기 항체가 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체인, 방법.

청구항 29

청구항 13에 있어서, 상기 노치 경로 억제제가 DLL1 및 DLL4로부터 선택된 적어도 하나의 단백질을 억제하는, 방법.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 상기 노치 경로 억제제가 항-DLL 항체인, 방법.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 상기 항-DLL 항체가 항-DLL4 항체인, 방법.

청구항 32

청구항 30 또는 청구항 31에 있어서, 상기 항-DLL 항체가

a) 각각 서열번호 182 내지 187로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;

b) 각각 서열번호 180 및 181로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

c) 각각 서열번호 190 내지 195로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;

d) 각각 서열번호 188 및 189로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;

e) 각각 서열번호 251 내지 256로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하

는 항체; 및

f) 각각 서열번호 249 및 250으로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체로부터 선택되는 항체인, 방법.

청구항 33

청구항 30 내지 청구항 32 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 항체가 단클론성 항체인, 방법.

청구항 34

청구항 33에 있어서, 상기 항체가 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체인, 방법.

청구항 35

청구항 30 내지 청구항 34 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 항-DLL 항체가 이중특이적 항체인, 방법.

청구항 36

청구항 35에 있어서, 상기 항-DLL 항체가 DLL4 및 VEGF에 결합하는, 방법.

청구항 37

청구항 1 내지 청구항 36 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 Wnt 경로 억제제가 Wnt, LRP, RSP0, 및 Fzd로부터 선택된 적어도 하나의 단백질을 억제하는, 방법.

청구항 38

청구항 37에 있어서, 상기 Wnt 경로 억제제가 LRP5, LRP6, 또는 LRP5와 LRP6 둘 다를 억제하는, 방법.

청구항 39

청구항 38에 있어서, 상기 Wnt 경로 억제제가 항-LRP 항체인, 방법.

청구항 40

청구항 39에 있어서, 상기 항-LRP 항체가

- a) 각각 서열번호 198 내지 203으로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- b) 각각 서열번호 196 및 197로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- c) 각각 서열번호 206 내지 211로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- d) 각각 서열번호 204 및 205로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- e) 각각 서열번호 198 내지 203으로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 제1 절반 항체 및 각각 서열번호 206 내지 211로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 제2 절반 항체를 포함하는 이중특이적 항체;
- f) 각각 서열번호 196 및 197로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 제1 절반 항체 및 각각 서열번호 204 및 205로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 제2 절반 항체를 포함하는 이중특이적 항체;
- g) 각각 서열번호 220 및 221로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- h) 각각 서열번호 214 내지 219로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체; 및
- i) 각각 서열번호 212 및 213으로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체로부터 선택되는, 방법.

청구항 41

청구항 39 또는 청구항 40에 있어서, 상기 항체가 단클론성 항체인, 방법.

청구항 42

청구항 41에 있어서, 상기 항체가 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체인, 방법.

청구항 43

청구항 37에 있어서, 상기 Wnt 경로 억제제가 적어도 하나의 Fzd를 억제하는, 방법.

청구항 44

청구항 43에 있어서, 상기 Wnt 경로 억제제가 항-Fzd 항체인, 방법.

청구항 45

청구항 44에 있어서, 상기 항-Fzd 항체가

- a) 각각 서열번호 224 내지 229로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- b) 각각 서열번호 222 및 223으로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- c) 각각 서열번호 232 내지 237로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체; 및
- d) 각각 서열번호 230 및 231로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체로부터 선택되는 항체인, 방법.

청구항 46

청구항 44 또는 청구항 45에 있어서, 상기 항체가 단클론성 항체인, 방법.

청구항 47

청구항 46에 있어서, 상기 항체가 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체인, 방법.

청구항 48

청구항 37에 있어서, 상기 Wnt 경로 억제제가 적어도 하나의 R-스폰딘(RSPO)을 억제하는, 방법.

청구항 49

청구항 48에 있어서, 상기 Wnt 경로 억제제가 항-RSPO 항체인, 방법.

청구항 50

청구항 49에 있어서, 상기 항-RSPO 항체가

- a) 각각 서열번호 300 내지 305로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- b) 각각 서열번호 306 및 307로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- c) 각각 서열번호 308 내지 313으로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- d) 각각 서열번호 314 및 315로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- e) 각각 서열번호 316 내지 321로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체; 및
- f) 각각 서열번호 322 및 323으로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체로부터 선택

되는 항체인, 방법.

청구항 51

청구항 49 또는 청구항 50에 있어서, 상기 항체가 단클론성 항체인, 방법.

청구항 52

청구항 51에 있어서, 상기 항체가 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체인, 방법.

청구항 53

청구항 43에 있어서, 상기 Wnt 경로 억제제가 가용성 Fzd인, 방법.

청구항 54

청구항 53에 있어서, 상기 가용성 Fzd가 Fzd 세포의 도메인 및 Fc를 포함하는, 방법.

청구항 55

청구항 53 또는 청구항 54에 있어서, 상기 가용성 Fzd가 가용성 Fzd8인, 방법.

청구항 56

청구항 55에 있어서, 상기 가용성 Fzd8이 서열번호 240 또는 서열번호 257의 서열을 포함하는, 방법.

청구항 57

청구항 55에 있어서, 상기 가용성 Fzd가 서열번호 240 또는 서열번호 257의 서열로 구성되는, 방법.

청구항 58

청구항 37에 있어서, 상기 Wnt 경로 억제제가 적어도 하나의 Wnt를 억제하는, 방법.

청구항 59

청구항 58에 있어서, 상기 Wnt 경로 억제제가 항-Wnt 항체인, 방법.

청구항 60

청구항 59에 있어서, 상기 항체가 단클론성 항체인, 방법.

청구항 61

청구항 60에 있어서, 상기 항체가 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체인, 방법.

청구항 62

청구항 37 또는 청구항 58에 있어서, 상기 Wnt 경로 억제제가 소분자인, 방법.

청구항 63

청구항 62에 있어서, 상기 Wnt 경로 억제제가 LGK974(2-(2',3-디메틸-[2,4'-비피리딘]-5-일)-N-(5-(피라진-2-일)피리딘-2-일)아세트아미드), AVN316(Avalon Pharmaceuticals), 및 PRI-724(Prism Pharma Co.)로부터 선택되는, 방법.

청구항 64

청구항 1 내지 청구항 63 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 암이 유방암, 폐암, 뇌암, 자궁경부암, 대장암, 간암, 담관암, 췌장암, 피부암, B-세포 악성 종양, 및 T-세포 악성 종양으로부터 선택되는, 방법.

발명의 설명

기술분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은 2014년 12월 9일자로 출원된 US 가특허원 제62/089,425호, 및 2014년 7월 11일자로 출원된 US 가특허원 제62/023,554호의 우선권의 이익을 청구하며, 이들 각각은 어떠한 목적으로 이의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은, EFS-Web을 통해 제출되고 전문이 본원에 참고로 포함된 서열 목록을 함유한다. 2015년 7월 8일자로 만들어진 상기 ASCII 사본은 이름이 2015-07-09_01146-0036-00PCT_seq_listing.txt이고 크기가 370,446 바이트이다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본 발명은 노치 경로 억제에 관한 것이다.

배경기술

[0007] 노치 신호전달 경로는 다양한 종류의 세포 기능을 조절한다(문헌 참조: Kopan et al., *Cell* 137, 216-233 (2009)). 세포외 도메인, 막관통 도메인, 및 세포내 도메인을 포함하는 기본 구조 요소를 공유하는 네 개의 노치 수용체, 즉 노치 1-4가 포유동물에서 동정되었다. 유사하게, 노치의 정식 리간드는 특정한 구조적 유사성을 공유하지만 노치의 다수의 비-정식 리간드 또한 동정되었다(문헌 참조: Kopan et al., *Cell* 137, 216-233 (2009)). 포유동물에서의 다섯 개의 정식 리간드는 델타-유사 1, 델타-유사 3, 델타-유사 4, 제기트1 및 제기트2이다. 노치 수용체의 세포외 도메인에의 노치 리간드의 결합은, ADAM(a disintegrin and metalloprotease) 패밀리의 알파 세크레타제에 의한 세포외 S2 부위에서의 단백질 가수분해성 분할로 시작하여 신호전달 캐스캐이드에 시동을 건다. S2에서의 분할에 이어 세포내 S3 부위에서 감마 세크레타제에 의한 단백질 가수분해성 분할이 뒤따르며, 이것은 세포내 도메인의 방출 및 다운스트림 현상(downstream events)을 초래하고, 이는 궁극적으로 Hes1 및 Hey와 같은 노치-의존적 전사 인사를 활성화시킨다.

[0008] 비정상적인 노치 발현 및 신호전달이 암을 포함한 다수의 질환에 연관되기 때문에(문헌 참조: Koch et al., *Cell. Mol. Life Sci.* 64, 2746-2762 (2007)), 노치 신호전달의 조절제가 이러한 질환의 가능한 치료제로서 조사되어 왔다. 예를 들면, 감마 세크레타제 억제제가 다양한 악성 종양을 치료하는데 있어서의 이들의 효과에 대해 임상 실험에서 시험되었다(문헌 참조: Shih et al., *Cancer Res.* 67, 1879-1882 (2007)). 감마 세크레타제 억제제는 S3에서의 분할을 방지하고 그렇게 함으로써 노치 수용체를 통한 신호전달을 방지한다. 그러나, 감마 세크레타제 억제제는 개별 노치 패밀리의 멤버 구성원들을 구별하지 못하며, 따라서 다중 수용체를 통해 한꺼번에, 및 비관련 경로를 통해 신호전달을 억제한다(문헌 참조: Beel et al., *Cell. Mol. Life Sci.* 65, 1311-1334 (2008)). 더욱이, 감마 세크레타제 억제제의 투여는 체중 손실 및 장의 배상 세포 화생에 의해 표시되는 장 독성과 관련되며, 이것은 장 음와(intestinal crypt) 전구 세포의 증식을 유지시키고 분비 세포 운명으로서의 분화를 억제시킴으로써 세포 운명을 결정하는데 있어서 노치에 대한 역할을 나타낸다(문헌 참조: van Es et al., *Nature* 435:959-963 (2005)). 유사하게, 조건 노치 유전자 녹아웃을 통한(문헌 참조: Riccio et al., *EMBO Rep.* 9:377-383 (2008)) 또는 길항제 항체 억제를 통한(US 특허 출원 공보 제2010/0080808호) 노치1 및 노치2 신호전달 둘 다의 억제가 또한 장의 배상 세포 화생을 야기한다.

[0009] 마우스 장 상피는 조직 재생을 연구하기 위한 중요한 모델을 제공한다. 상피의 연속적인 교체는 음와(crypt)의 기저 근처에 위치한 장 줄기 세포(ISC)에 의해 지지된다. 유전 계통 추적 연구로, *Lgr5* 발현, Wnt 표적 유전자(문헌 참조: Barker, van Es et al. 2007)에 의해 나타나는 CBC(crypt base columnar cell)를 포함한 별개의 ISC 개체군을 확인하였다. CBC는 음와의 바닥에 있으며, 기저로부터 세포 위치 +1 내지 +5를 차지하고, 여기서 이들은 유사분열후 파네트 세포 사이에 개재되며, 이것이 줄기 세포 니치(niche)를 구성한다(문헌 참조: Sato, van Es et al. 2011). CBC는 변화-중폭(TA) 세포로서 알려진 신속하게 증식하는 중간체의 개체군을 통해, 분비 및 흡수 계통을 포함한 모든 장 세포 타입에 기여한다(문헌 참조: Barker, van Es et al. 2007). 늙은 세포의 연속적인 교체 및 붕괴로 인해 장 상피는 대략 5일 마다 재생된다.

[0010] 소장의 발달 및 성인 장 항상성은 정식 Wnt 신호전달을 필요로 한다. 정식 Wnt 신호전달을 매개하는 전사 인자인 *Lef/Tcf4*는 신생아 마우스의 고유 음와 영역에서 증식성 구획의 형성을 위해 필수적이다(문헌 참조:

Korinek, Barker et al. 1998). *Lef/Tcf4*는 또한 Wnt 효과기 β -카테닌(문헌 참조: Fevr, Robine et al. 2007)이 그러한 것과 같이 성인 장 항상성(문헌 참조: van Es, Haegebarth et al. 2012)을 위해 필요하다. 반대로, Wnt 신호전달 효능제 R-스폰딘1의 투여는 ISC 구획의 확장을 야기하며(문헌 참조: Yan, Chia et al. 2012), 이것은 화학방사선요법 동안 ISC의 손실을 완화시킬 수 있다(문헌 참조: Zhou, Geng et al. 2013). 성체 동물에서, Wnt 신호전달의 중추적인 역할은 *Lgr5*를 포함한 수많은 ISC 마커의 Wnt-의존적 발현에 의해 강조된다(de Lau, Barker et al. 2011). ISC를 유지하는데 있어서의 이들의 역할 이외에, Wnt 신호전달은 분비 운명 결정을 위한 적합성을 부여한다. Wnt 신호전달은 파네트 분화에 있어서 특별할 역할을 하는 반면(문헌 참조: Andreu, Colnot et al. 2005; van Es, Jay et al. 2005; Andreu, Peignon et al. 2008; van Es, Haegebarth et al. 2012), Wnt 억제제 DKK1의 과발현은 모든 분비 세포의 손실을 야기한다(문헌 참조: Pinto, Gregorieff et al. 2003).

[0011] 노치 경로는 CBC를 조절함으로써 및 흡수 세포 운명을 촉진시킴으로써 장 항상성에 영향을 미친다. 성체 마우스에서 전사 활성 상태로의 노치 수용체의 전환을 차단하는 γ -세크레타제 억제제 DAPT로 노치 신호전달을 손상시키면 *Lgr5*-양성 CBC의 증식 손실 및 분비 세포의 전반적인 증가가 야기된다(문헌 참조: VanDussen, Carulli et al. 2012). 소화관에서의 분비 세포 과형성이 또한 노치 효과기 Rbp-j의 고갈과 함께 일어난다(문헌 참조: van Es, van Gijn et al. 2005; VanDussen, Carulli et al. 2012). 반대로, 주산기 마우스의 소장에서의 구조적 노치 신호전달의 활성화는 증식성 구획의 확장 뿐만 아니라 분비 세포의 수 감소를 야기한다(문헌 참조: Fre, Huyghe et al. 2005; Stanger, Datar et al. 2005). 유전적 증거가 *Math1*의 조건부 결실이 기능 표현형의 *Rbp-j* 손실을 구제하기(문헌 참조: Kim and Shivdasani 2011) 때문에 노치 신호전달이 분비 세포의 형성에 필요한 전사 인자인 *Math1/Atoh1*(문헌 참조: Yang, Bermingham et al. 2001)의 억제를 통해 전적으로 분비 세포 분화에 대해 음의 조절 효과를 발휘함을 시사한다. 그러나, *Math1*이 노치의 부재하에서 상향조절되기는 하지만(문헌 참조: VanDussen, Carulli et al. 2012), 소장에서 *Math1*의 정상 수준을 확실히 유지하기 위해 필요한 신호(들)는 알려져 있지 않다.

[0012] 노치 수용체의 억제와 관련된 독성이 결핍된 항-노치 경로 치료 섭생이 당업계에서 요구되고 있다.

[0013] 요약

[0014] 몇몇 실시형태에서, 노치 경로 억제와 관련된 독성을 완화시키는 방법이 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 노치 경로 억제제로 치료되는 개체에게 유효량의 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, Wnt 경로 억제제는 개체에게 적어도 1회의 용량의 노치 경로 억제제가 투여된 후에 투여된다. 몇몇 실시형태에서, Wnt 경로 억제제는 개체에게 노치 경로 억제제가 투여되는 것과 동시에 투여된다. 몇몇 실시형태에서, Wnt 경로 억제제는 개체에게 노치 경로 억제제가 투여되기 전에 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 독성은 분비 화생, 간 독성, 폐 독성, 심장 독성, 피하 종양, 및 흉선 위축 중의 하나 이상을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 독성은 설사 또는 위장관 출혈 또는 이들 둘 다를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제의 투여는 설사 또는 위장관 출혈 또는 이들 둘 다를 완화시킨다. 몇몇 실시형태에서, 간 독성은 동양혈관 확장(sinusoidal dilation), 소엽중심성 간세포 위축, 담소관 증식, 및 증가된 알라닌 아미노기전 이효소 중의 하나 이상을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 심장 독성 및/또는 폐 독성은 괴저성 병변을 포함한다.

[0015] 몇몇 실시형태에서, 암을 가진 개체에게 유효량의 적어도 하나의 노치 경로 억제제 및 유효량의 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제를 투여함을 포함하여, 암을 치료하는 방법이 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 적어도 하나의 노치 경로 억제제 단독으로 관찰된 독성에 비해 감소된 독성을 야기한다. 몇몇 실시형태에서, 암은 유방암, 폐암, 뇌암, 자궁경부암, 대장암, 간암, 담관암, 췌장암, 피부암, B-세포 악성 종양, 및 T-세포 악성 종양으로부터 선택된다.

[0016] 몇몇 실시형태에서, 노치 경로 억제제는 감마-세크레타제 억제제이다. 몇몇 실시형태에서, 노치 경로 억제제는 노치1, 노치2, 노치3, 노치4, DLL1, DLL4, 재기트1, 및 재기트2로부터 선택된 적어도 하나의 단백질을 억제한다.

[0017] 몇몇 실시형태에서, 노치 경로 억제제는 노치1, 노치2, 노치 3, 및 노치 4로부터 선택된 적어도 두 개의 단백질을 억제한다. 몇몇 실시형태에서, 노치 경로 억제제 노치1 및 노치2를 억제한다. 몇몇 실시형태에서, 노치 경로 억제제는 노치 2 및 노치 3을 억제한다. 몇몇 실시형태에서, 노치 경로 억제제는 항-노치 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 항-노치 NRR 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 노치의 EGF-유사 반복 도메인에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 다음으로부터 선택된다:

- [0018] a) 각각 서열번호 35 내지 40으로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0019] b) 각각 서열번호 33 및 34로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0020] c) 각각 서열번호 27 내지 32로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0021] d) 각각 서열번호 25 및 26으로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0022] e) 각각 서열번호 43, 46, 48, 49, 50, 및 53으로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0023] f) 각각 서열번호 41 및 42로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0024] g) 각각 서열번호 58 내지 60, 64, 67, 및 71로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0025] h) 각각 서열번호 55 및 56으로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0026] i) 각각 서열번호 74, 75, 77, 및 79-81로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체; 및
- [0027] j) 각각 서열번호 72 및 73으로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0028] k) 각각 서열번호 243 내지 248로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체; 및
- [0029] l) 각각 서열번호 241 및 242로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체.
- [0030] 몇몇 실시형태에서, 항체는 단클론성 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 인간, 인간화, 또는 키메라 항체이다.
- [0031] 몇몇 실시형태에서, 노치 경로 억제제는 재기트1 및 재기트2로부터 선택된 적어도 하나의 단백질을 억제한다. 몇몇 실시형태에서, 노치 경로 억제제는 재기트1 및 재기트2를 억제한다. 몇몇 실시형태에서, 노치 경로 억제제는 항-재기트 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-재기트 항체는 다음으로부터 선택된다:
- [0032] a) 각각 서열번호 108-113으로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0033] b) 각각 서열번호 106 및 107로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0034] c) 각각 서열번호 116-121로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0035] d) 각각 서열번호 114 및 115로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0036] e) 각각 서열번호 124-129로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0037] f) 각각 서열번호 122 및 123으로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0038] g) 각각 서열번호 130 및 131로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0039] h) 각각 서열번호 134-139로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0040] i) 각각 서열번호 132 및 133으로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0041] j) 각각 서열번호 142-147로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0042] k) 각각 서열번호 140 및 141로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0043] l) 각각 서열번호 150-155로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항

체;

- [0044] m) 각각 서열번호 148 및 149로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0045] n) 각각 서열번호 158-163으로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0046] o) 각각 서열번호 156 및 157로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0047] p) 각각 서열번호 166-171로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0048] q) 각각 서열번호 164 및 165로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0049] r) 각각 서열번호 174-179로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0050] s) 각각 서열번호 172 및 173으로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0051] t) 서열번호 258의 HVR-H1, 및 서열번호 259 및 260으로부터 선택된 HVR-H2, 및 서열번호 261의 HVR-H3, 및 서열번호 262의 HVR-L1, 및 서열번호 263 내지 266으로부터 선택된 HVR-L2; 및 서열번호 267의 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0052] u) 서열번호 273 내지 277로부터 선택된 중쇄 가변 영역 및 서열번호 268 내지 272로부터 선택된 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0053] v) 서열번호 278의 HVR-H1, 및 서열번호 279 내지 281로부터 선택된 HVR-H2, 및 서열번호 282의 HVR-H3, 및 서열번호 283 및 284로부터 선택된 HVR-L1, 및 서열번호 285 내지 287로부터 선택된 HVR-L2; 및 서열번호 288 및 289로부터 선택된 HVR-L3을 포함하는 항체; 및
- [0054] w) 서열번호 295 내지 299로부터 선택된 중쇄 가변 영역 및 서열번호 290 내지 294로부터 선택된 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체.
- [0055] 몇몇 실시형태에서, 항체는 단클론성 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 인간, 인간화, 또는 키메라 항체이다.
- [0056] 몇몇 실시형태에서, 노치 경로 억제제는 DLL1 및 DLL4로부터 선택된 적어도 하나의 단백질을 억제한다. 몇몇 실시형태에서, 노치 경로 억제제는 항-DLL 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체는 항-DLL4 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체는 다음으로부터 선택된 항체이다:
- [0057] a) 각각 서열번호 182-187로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0058] b) 각각 서열번호 180 및 181로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0059] c) 각각 서열번호 190-195로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0060] d) 각각 서열번호 188 및 189로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0061] e) 각각 서열번호 251-256으로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체; 및
- [0062] f) 각각 서열번호 249 및 250으로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체.
- [0063] 몇몇 실시형태에서, 항체는 단클론성 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 인간, 인간화, 또는 키메라 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체는 이중특이적 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체는 DLL4 및 VEGF에 결합한다.
- [0064] 몇몇 실시형태에서, Wnt 경로 억제제는 Wnt, LRP, 및 Fzd로부터 선택된 적어도 하나의 단백질을 억제한다. 몇몇 실시형태에서, Wnt 경로 억제제는 LRP5, LRP6, 또는 LRP5와 LRP6 둘 다를 억제한다. 몇몇 실시형태에서, Wnt 경로 억제제는 항-LRP 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-LRP 항체는 다음으로부터 선택된다:
- [0065] a) 각각 서열번호 198-203으로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는

항체;

- [0066] b) 각각 서열번호 196 및 197로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0067] c) 각각 서열번호 206-211로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0068] d) 각각 서열번호 204 및 205로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0069] e) 각각 서열번호 198-203으로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 제1 절반 항체, 및 각각 서열번호 206-211로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 제2 절반 항체를 포함하는 이중특이적 항체;
- [0070] f) 각각 서열번호 196 및 197로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 제1 절반 항체, 및 각각 서열번호 204 및 205로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 제2 절반 항체를 포함하는 이중특이적 항체;
- [0071] g) 각각 서열번호 220 및 221로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0072] h) 각각 서열번호 214-219로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체; 및
- [0073] i) 각각 서열번호 212 및 213로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체.
- [0074] 몇몇 실시형태에서, 항체는 단클론성 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 인간, 인간화, 또는 키메라 항체이다.
- [0075] 몇몇 실시형태에서, Wnt 경로 억제제는 적어도 하나의 Fzd를 억제한다. 몇몇 실시형태에서, Wnt 경로 억제제는 항-Fzd 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-Fzd 항체는 다음으로부터 선택되는 항체이다:
- [0076] a) 각각 서열번호 224-229로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0077] b) 각각 서열번호 222 및 223으로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0078] c) 각각 서열번호 232-237로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체; 및
- [0079] d) 각각 서열번호 230 및 231로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체.
- [0080] 몇몇 실시형태에서, 항체는 단클론성 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 인간, 인간화, 또는 키메라 항체이다.
- [0081] 몇몇 실시형태에서, Wnt 경로 억제제는 적어도 하나의 R-스폰딘 (RSPO)을 억제한다. 몇몇 실시형태에서, Wnt 경로 억제제는 항-RSPO 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-RSPO 항체는 다음으로부터 선택된다:
- [0082] a) 각각 서열번호 300-305로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0083] b) 각각 서열번호 306 및 307로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0084] c) 각각 서열번호 308-313으로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체;
- [0085] d) 각각 서열번호 314 및 315로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체;
- [0086] e) 각각 서열번호 316-321로 나타내어지는 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 항체; 및
- [0087] f) 각각 서열번호 322 및 323으로 나타내어지는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체.
- [0088] 몇몇 실시형태에서, 항체는 단클론성 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 인간, 인간화, 또는 키메라 항체이다.
- [0089] 몇몇 실시형태에서, Wnt 경로 억제제는 가용성 Fzd이다. 몇몇 실시형태에서, 가용성 Fzd는 Fzd 세포외 도메인

및 Fc를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 가용성 Fzd는 가용성 Fzd8이다. 몇몇 실시형태에서, 가용성 Fzd8은 서열 번호 240 또는 서열번호 257의 서열을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 가용성 Fzd는 서열번호 240 또는 서열번호 257의 서열로 이루어진다.

[0090] 몇몇 실시형태에서, Wnt 경로 억제제는 적어도 하나의 Wnt를 억제한다. 몇몇 실시형태에서, Wnt 경로 억제제는 항-Wnt 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 단클론성 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 인간, 인간화, 또는 키메라 항체이다.

[0091] 몇몇 실시형태에서, Wnt 경로 억제제는 소분자이다. 몇몇 실시형태에서, Wnt 경로 억제제는 LGK974 (2-(2',3-디메틸-[2,4'-비피리딘]-5-일)-N-(5-(피라진-2-일)피리딘-2-일)아세트아미드), AVN316 (Avalon Pharmaceuticals), 및 PRI-724 (Prism Pharma Co.)로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0092] 도 1(a-f). 마우스 소장의 음와에서의 Wnt 및 노치 신호전달의 분포. (a) Wnt 신호전달은 음와 기저 원주 세포(CBC)에서 활성이다. $Lgr5^{GFP}$ (녹색) 및 $Axin2^{lacZ}$ (적색) 발현은 CBC에서 동시에 일어난다(화살표). (b) Wnt 신호전달은 증식 CBC 및 변화 증폭 (TA) 세포에 존재한다. $Axin2^{lacZ}$ (적색) 발현은 음와의 기저에 있는 세포에서(화살표) 및 CBC에 인접한 TA 세포에서(별표) Edu 삽입(녹색)과 겹친다. (c) Wnt 신호전달은 분비성 전구 세포에 존재한다. $Axin2^{lacZ}$ 발현 (적색)은 $Math1^{GFP}$ (녹색, 화살촉)에 의해 표시된 분비성 전구 세포와 겹친다. (d) 노치 신호전달은 또한 노치1의 활성형(NICD, 적색)이 CBC(녹색, 화살표)의 핵에 편재되기 때문에 CBC에 존재한다. (E) 노치 신호전달은 증식 CBC 및 TA 세포에 존재한다. NICD(적색)는 CBC(화살표) 및 TA 세포에서 Ki67 염색(녹색)과 겹친다. (F) 노치 신호전달(적색)은 분비성 전구 세포(녹색)에는 부재한다.

도 2a-o. 노치 신호전달의 손실은 $Lgr5$ -양성 줄기 세포의 기능을 혼란시킨다. (a) 대조군 음와는 CBC 및 TA 세포에서 NICD 염색의 정상적인 분포를 보인다. (b) 항-노치1 및 항-노치2 차단 항체($\alpha N1/N2$)로의 병용 처리는 노치 신호전달을 효과적으로 하향-조절한다. NICD 면역염색은 6일에 걸쳐 $\alpha N1/N2$ 로 처리된 음와에는 부재한다. (c) 대조군 음와는 증식 CBC 및 TA 세포의 하위세트(화살표)에서 $Lgr5^{GFP}$ 발현의 정상적인 분포를 보인다. (d) 노치 차단은 $Lgr5^{GFP}$ 발현(녹색)의 증가 및 TA 영역에서 증식 세포(적색)의 감소를 야기한다. (e) $Lgr5$ -양성 CBC(녹색)는 주로 리소자임-양성 파네트 세포(적색)와 겹치지 않는다. (f) 노치 차단은 분비 세포 과형성을 야기한다. 증가된 리소자임 발현 세포(적색)는 $\alpha N1/N2$ 처리 6일 후 존재한다. (g) Wnt 신호전달($Axin2^{lacZ}$, 적색) 및 분비성 전구 세포($Math1^{GFP}$, 녹색)의 분포를 보여주는 대조군 음와. (h) 항-LRP6($\alpha LRP6$) 차단 항체로의 Wnt 약독화는 분비 세포 분화를 억제한다. $\alpha LRP6$ 처리는 $Axin2^{lacZ}$ (적색) 및 $Math1^{GFP}$ (녹색)을 하향-조절한다. (i) $Lgr5^{GFP}$ 발현(녹색) 및 증식 Ki67-양성 세포(적색)를 보여주는 대조군 음와. (j) $\alpha LRP6$ 차단 항체로의 Wnt 약독화는 증식 CBC(적색, 화살표)에 영향을 미치지 않으면서 $Lgr5^{GFP}$ 발현(녹색 염색의 부재)을 하향-조절한다. (k) $Lgr5^{CreER/+}; Rosa^{RFP/+}$ 마우스를 사용한 계통 추적 실험은 타목시펜(TAM)으로 유도한지 7일 후 음와 및 용모의 광범위한 표지화를 보여준다. (l) TAM으로의 유도 전 및 후 $\alpha N1/N2$ 로의 처리는 $Lgr5$ -양성 세포로부터 감소된 계통 추적을 야기한다. (m) $Lgr5$ -양성 줄기 세포를 먼저 유도시켜 TAM과 재조합한 다음 1일째와 4일째에 $\alpha N1/N2$ 로 처리하였다. (n) $\alpha LRP6$ 처리는 TAM로의 유도 전에 제공되는 경우 $Lgr5$ -양성 세포로부터 계통 추적의 손실을 야기한다. (o) $\alpha LRP6$ 처리는 TAM로의 유도 후에 제공되는 경우 계통 추적에 영향을 미치지 않는다.

도 3a-h. $Lgr5$ 발현은 노치 차단에 의해 초기에 억제되고 시간 경과에 따라 재확립된다. (a) 대조군 장에서의 $Lgr5$ mRNA 분포를 보여주는 동소 혼성화. (b) 대조군 장에서의 $Lgr5^{GFP}$ (녹색) 발현. (c) $Lgr5$ mRNA는 노치 차단한지 7시간 후에는 부재한다. (d) $Lgr5^{GFP}$ 는 노치 차단한지 7시간 후에는 부재한다. (e) $Lgr5$ mRNA는 노치 차단한지 24시간 후에는 부재한다. (f) $Lgr5^{GFP}$ 는 노치 차단한지 24시간 후에는 부재한다. (g) 음와의 $Lgr5$ mRNA는 노치 차단한지 3일 후에 회복된다. (h) 음와의 $Lgr5^{GFP}$ 는 노치 차단한지 3일 후에 회복된다.

도 4a-e. 노치 표적 유전자 및 ISC 마커 $Olfm4$ 는 노치 차단에는 민감하지만 Wnt 신호전달 약독화에는 민감하지 않다. (a) 대조군 장에서의 $Olfm4$ mRNA 분포를 보여주는 동소 혼성화. (b-d) $Olfm4$ 유전자 발현은 노치 차단에 의해 억제된다. (e) $Olfm4$ mRNA는 LRP6 차단에 의해 영향을 받지 않는다. (f) $Olfm4$ mRNA는 조합된 노치/LRP6

차단제로 처리된 음와에서 억제된다.

도 5a-z-1. 노치 차단은 Wnt 신호전달 상향-조절을 야기한다. (a) 항체 처리 후 대조군에 비해 유전자 발현에 있어서의 배수 변화. mRNA는 단리된 음와로부터 정제하였다. 결과는 평균±SEM이다. (b) *Axin2^{LacZ}* 염색(적색)을 보여주는 대조군 음와. (c) 조합된 *Axin2^{LacZ}* (적색) 및 *Math1^{GFP}* (녹색) 염색. (d) *Lgr5^{GFP}* (녹색) 및 증식 세포 (Ki67, 적색)의 발현을 보여주는 대조군 음와. (e) 음와의 기저에서 Wnt 표적 SOX9(적색) 및 EPHB3(녹색)의 항체 염색을 보여주는 대조군 음와. (f) 노치 차단 동안의 7시간 시점은 Wnt 리포터 *Axin2^{LacZ}*의 증가를 보여준다. (g) 7시간 시점은 대조군에 비해 *Math1^{GFP}*의 정상적인 분포를 보여준다. (h) 노치 차단 동안의 7시간 시점에서, *Lgr5^{GFP}*-양성 CBC는 여전히 존재하지만 증식을 중단하였다(화살표). (i) 노치 차단 동안의 7시간 시점은 음와(적색)의 기저에서 SOX9-양성 핵의 증가하는 강도를 보여준다. (j) 노치 차단 동안의 24시간 시점은 *Axin2^{LacZ}* 염색의 증가를 보여준다. (k) 노치 차단 동안의 24시간 시점은 *Math1^{GFP}* 염색(녹색)의 증가된 분포를 보여준다. (l) 노치 차단 동안의 24시간 시점에서, *Lgr5^{GFP}* (녹색) 및 증식 세포(적색)는 주로 음와의 기저에는 부재한다. (m) 노치 차단 동안의 24시간 시점은 Wnt 표적 SOX9 및 EPHB3의 증가된 염색 및 분포를 보여준다. (n,o) LRP6 차단 동안의 24시간 시점은 처리된 음와에서 *Axin2^{LacZ}* (m, 적색)의 부재 및 *Math1^{GFP}* 발현(n)의 손실을 보여준다. (n)에서의 화살표는 음와의 기저에서의 잔류 *Math1^{GFP}* 발현을 가리킨다. (p) LRP6 차단 동안의 24시간 시점은 *Lgr5^{GFP}* (녹색)의 부재 및 CBC(화살표)에서 Ki67 염색의 정상적인 분포를 보여준다. (q) LRP6 차단 동안의 24시간 시점은 Wnt 표적 SOX9 및 EPHB3의 거의 완전한 하향-조절을 보여준다. (r) 조합된 노치/LRP6 차단 동안의 7시간 시점은 노치 차단 단독(E)에 비해 *Axin2^{LacZ}*의 감소된 분포를 보여준다. (s) 조합된 노치/LRP6 차단 동안의 7시간 시점은 회복된 *Math1^{GFP}* 발현 패턴을 보여준다. (t) 조합된 노치/LRP6 차단 동안의 7시간 시점은 *Lgr5^{GFP}* 발현의 손실 및 음와의 기저에서의 Ki67-양성 세포의 회복된 분포를 보여준다. (u) 조합된 노치/LRP6 차단 동안의 7시간 시점은 Wnt 표적 유전자 Sox9 및 EphB3이 계속 하향-조절된다는 것을 보여준다. (v) 조합된 노치/LRP6 차단 동안의 24시간 시점은 *Axin2^{LacZ}* 발현이 (i)에 비해 감소된다는 것을 보여준다. (w) 조합된 노치/LRP6 차단 동안의 24시간 시점은 *Math1^{GFP}* 발현이 (j)에 비해 감소된다는 것을 보여준다. (x) 조합된 노치/LRP6 차단 동안의 24시간 시점은 CBC를 포함한 Ki67-양성 세포의 회복된 분포를 보여준다(화살표). (y) 조합된 노치/LRP6 차단 동안의 24시간 시점은 Wnt 표적 유전자 Sox9 및 EphB3이 계속 하향-조절된다는 것을 보여준다. (z) 노치 차단 항체로 처리된 *Villin Cre;Math1^{f1/f1}* 마우스에서의 Wnt 표적 유전자 발현의 상대적 수준. (z-1) 노치 차단 항체로 처리된 *Villin Cre;Math1^{f1/f1}* 마우스에서의 *Wnt5a*, *Wnt9b*, 및 *Rspo4*의 수준.

도 6a-d. CBC는 노치 차단 동안 분비 세포로 전환된다. (a) 노치 차단 동안 *Lgr5* 발현 세포로부터 유도된 RFP-양성 세포. (b) αN1/N2가 타목시펜으로의 유도 전에 주사되는 경우 RFP-양성 세포 및 리소자임 발현 분비 세포 (녹색) 병합된 패널)의 중첩. (c) 노치 차단 동안 *Lgr5* 발현 세포로부터 유도된 RFP-양성 세포. (d) αN1/N2가 타목시펜으로의 유도 전에 주사되는 경우 RFP-양성 세포 및 리소자임 발현 분비 세포(녹색) 병합된 패널)의 중첩.

도 7a-i. 노치 및 Wnt 차단 항체로의 공동-처리는 분비 세포 화생 및 ISC 활성을 구제한다. (a) 증식 세포 (Ki67, 갈색) 및 Alcian Blue 염색된 배상 세포를 보여주는 대조군 회장. (b) 노치 차단은 배상 세포 화생을 야기한다. 음와에서의 Alcian Blue 염색된 배상 세포의 증가된 존재는 증식 세포의 손실과 일치한다. (c) αLRP6 처리는 배상 세포 또는 증식 세포의 분포에 있어서 유의적인 변화를 야기하지 않는다. (d) 조합된 αN1/N2 및 αLRP6 처리는 노치 차단 단독과 관련된 배상 세포 화생 및 증식 결함을 구제한다. (e) 타목시펜 (TAM)으로 유도한지 7일 후 완전 표지된 음와 및 음모를 갖는 *Lgr5^{CreER/+};Rosa^{RFP/+}* 마우스를 사용한 계통 추적 실험. 삽도는 음와 기저에서의 *Lgr5^{GFP}*의 발현을 보여준다. (f) 조합된 αN1/N2 및 αLRP6 처리는 *Lgr5*-양성 줄기 세포로부터의 계통 추적 현상의 회복에 의해 나타내어지는 바와 같이 줄기 세포 활성을 구제한다. 삽도는 억제된 *Lgr5^{GFP}* 발현을 갖는 대표적인 완전 표지된 음와를 보여준다. (g) 노치 차단은 배상 세포 화생을 야기한다. (h) 조합된 αN1/N2 및 FZD8CRD 처리는 증식 결함 및 배상 세포 화생을 구제한다. (i) αN1/N2 동물(갈색 선) 및 αN1/N2 + FZD8CRD 동물(녹색 선)에 대한 생존 곡선.

도 8a-r. FZD8CRD로의 처리는 Wnt 신호전달 및 분비 세포 분화를 억제하고, D114 발현은 증가된 분비 세포 분화와 상관성이 있다. (a) $Axin2^{LacZ}$ 의 정상적인 분포를 보여주는 대조군 음와. (b) $Math1^{GFP}$ 의 정상적인 분포를 보여주는 대조군 음와. (c) 24시간 시점에서의 노치 차단은 $Axin2^{LacZ}$ 의 증가를 보여준다. (d) 24시간 시점에서의 노치 차단은 $Math1^{GFP}$ 의 증가를 보여준다(병합된 채널). (e) FZD8CRD 처리는 $Axin2^{LacZ}$ 및 $Math1$ 발현을 억제한다. (f) FZD8CRD 처리는 $Math1^{GFP}$ 를 억제한다(병합된 채널). (g) $\alpha N1/N2$ 및 FZD8CRD로의 공동-처리 $Axin2^{LacZ}$ (병합된 채널)를 대조군에 가까운 패턴으로 회복시킨다. (h) $\alpha N1/N2$ 및 FZD8CRD로의 공동-처리 $Math1^{GFP}$ (병합된 채널)를 대조군에 가까운 패턴으로 회복시킨다. (i) 분비성 전구 세포에서 D114(녹색) 및 $Math1$ (적색)을 보여주는 대조군 음와. (j) D114(녹색) 및 $Axin2^{LacZ}$ (Wnt 신호전달, 적색)가 공동-발현됨을 보여주는 대조군 음와. (k) 7시간 시점에서의 노치 차단은 음와/용모 접합부(적색, 별표) 너머로 확장되는 $Math1$ 의 증가를 보여준다. (l) 7시간 시점에서의 노치 차단은 D114 염색(녹색)과 일치하는 $Axin2^{LacZ}$ (Wnt 신호전달, 적색)의 증가를 보여준다. (m) 7시간 시점에서의 노치/LRP6 차단은 $Math1$ (적색) 및 D114(녹색)의 증가된 염색 분포를 보여준다. (n) 7시간 시점에서의 노치/LRP6 차단은 D114(녹색)과 일치하는 $Axin2^{LacZ}$ (적색)의 증가된 수준을 보여준다. (o) 24시간 시점에서의 노치 차단은 D114와 일치하는 $Math1$ (적색)의 상당한 증가를 보여준다. (p) $Axin2^{LacZ}$ 발현은 D114 및 $Math1$ (G에 나타냄)과 상관성이 있다. (q) 노치/LRP6 차단은 $Math1$ (적색) 및 D114 발현(녹색)을 24시간까지 정상 수준으로 회복시킨다. (r) 노치/LRP6 차단은 $Axin2^{LacZ}$ (적색) 및 D114(녹색) 발현을 24시간까지 정상 수준으로 회복시킨다.

도 9a-m. $Villin Cre;Math1^{f1/f1}$ 마우스에서의 Wnt 신호전달 상향-조절. (a,b) WT 십이지장 (a) 24시간 동안 노치 항체로 처리된 WT 십이지장 (b)에서의 리소자임 염색. (c) WT에 비해 처리된 (3일간 노치 항체-처리) 및 대조군 $Villin Cre;Math1^{f1/f1}$ 마우스로부터의 십이지장에서의 $Defa1$ 수준. (d-f) WT, 비처리된 $Villin Cre;Math1^{f1/f1}$ 마우스, 및 노치 항체로 3일간 처리된 $Villin Cre;Math1^{f1/f1}$ 마우스로부터의 십이지장에서의 $SOX9$ 염색. (h-j) WT, 비처리된 $Villin Cre;Math1^{f1/f1}$ 마우스, 및 노치 항체로 3일간 처리된 $Villin Cre;Math1^{f1/f1}$ 마우스로부터의 십이지장에서의 $Ki67$ 염색. (k) 비처리군에 비해 노치로 3일간 처리된 $Villin Cre;Math1^{f1/f1}$ 마우스에서의 Wnt 동형 수준. (l) 비처리군에 비해 노치로 3일간 처리된 $Villin Cre;Math1^{f1/f1}$ 마우스에서의 $R스폰딘1-3$ 수준. (m) WT 비처리군에 비해 노치로 3일간 처리된 WT 마우스에서의 $Wnt5a$, $Wnt9b$, 및 $Rspo4$ 수준.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I.정의

본원의 목적을 위해 "수용체 인간 프레임워크"는 아래에 정의된 바와 같은 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크로부터 유도된 경쇄 가변 도메인(VL) 프레임워크 또는 중쇄 가변 도메인(VH) 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크"로부터 유도된" 수용체 인간 프레임워크는 이의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 또는 이것은 아미노산 서열 변화를 함유할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 아미노산 변화의 수는 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 또는 2개 이하이다. 몇몇 실시형태에서, VL 수용체 인간 프레임워크는 서열에 있어서 VL 인간 면역글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 컨센서스 프레임워크 서열과 동일하다.

"친화도"는 분자(예컨대, 항체)의 단일 결합 부위와 이의 결합 파트너(예컨대, 항원) 간의 비공유 상호작용의 총 합의 강도를 나타낸다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 사용되는 바와 같이, "결합 친화도"는 결합 쌍(예컨대, 항체 및 항원)의 구성원들 간의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화도를 나타낸다. 파트너 Y에 대한 분자 X의 친화도는 일반적으로 해리 상수 (Kd)로 나타내어질 수 있다. 친화도는 본원에 기재된 바를 포함하여 당업계에 공지된 통상의 방법으로 측정될 수 있다. 결합 친화도를 측정하기 위한 특정의 구체적이고 예시적인 실시형태들이 아래에 기재되어 있다.

"친화도 성숙" 항체는 항원에 대한 항체의 친화도에 있어서의 개선을 야기하는 변형을 갖지 않는 모 항체와 비교하여, 하나 이상의 초가변 영역(HVR)에 하나 이상의 변형을 갖는 항체를 나타내며, 이러한 변형은 항원에 대

한 항체의 친화도에 있어서의 개선을 야기한다.

[0097] 본원에서 사용되는 용어 "완화하다" 또는 "완화"는 노치 경로 억제와 관련된 부작용 또는 독성과 같은 병태의 감소를 나타낸다. 병태의 발병도 또는 중증도가 적어도 10%까지 감소되는 경우 병태가 완화된 것으로 간주된다. 몇몇 실시형태에서, 병태의 발병도 또는 중증도는 적어도 15%, 또는 적어도 20%, 또는 적어도 25%, 또는 적어도 30%, 또는 적어도 35%, 또는 적어도 40%, 또는 적어도 50%, 또는 적어도 60%, 또는 적어도 70%, 또는 적어도 80%, 또는 적어도 90%까지 감소된다.

[0098] 용어 "항-델타-유사(DLL) 항체" 및 "델타-유사(DLL)에 결합하는 항체"는 항체가 DLL을 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 DLL1, DLL4, 또는 DLL1과 DLL4 (DLL1/4)에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 하나의 실시형태에서, 비관련, 비-DLL 단백질에 대한 항-DLL 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정하여 약 10% 미만의 DLL에 대한 항체의 결합이다. 특정 실시형태에서, DLL에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예컨대, 10^{-8} M개 이하, 예컨대, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M, 예컨대, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (Kd)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-DLL 항체는 상이한 종으로부터의 DLL 중에서 보존된 재기드의 에피토프에 결합한다. 용어 "항-DLL1 항체" 및 "DLL1에 결합하는 항체"는 항체가 DLL1을 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 DLL1에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 용어 "항-DLL4 항체" 및 "DLL4에 결합하는 항체"는 항체가 DLL4를 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 DLL4에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 용어 "항-DLL1/4 항체" 및 "DLL1/4에 결합하는 항체"는 항체가 DLL1 및 DLL4를 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 DLL1 및 DLL4에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체는 DLL 활성을 억제한다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-DLL 항체를 길항제 항-DLL 항체라고 할 수 있다. 비제한적인 예시적인 항-DLL 항체가, U.S. 특허 제7,803,377호; U.S. 공보 제2010/0196385호; 제2014/0093521호; 제2013/0323248호; 및 제2013/0164295호에 기재되어 있다.

[0099] 용어 "항-재기드 항체" 및 "재기드에 결합하는 항체"는 항체가 재기드를 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 재기드1, 재기드2, 또는 재기드1 및 재기드2 ("재기드1/2")에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 하나의 실시형태에서, 비관련, 비-재기드 단백질에 대한 항-재기드 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정하여 약 10% 미만의 재기드에 대한 항체의 결합이다. 특정 실시형태에서, 재기드에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예컨대, 10^{-8} M개 이하, 예컨대, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M, 예컨대, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (Kd)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-재기드 항체는 상이한 종으로부터의 재기드 중에서 보존된 재기드의 에피토프에 결합한다. 용어 "항-재기드1 항체" 및 "재기드1에 결합하는 항체"는 항체가 재기드1을 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 재기드1에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 용어 "항-재기드2 항체" 및 "재기드2에 결합하는 항체"는 항체가 재기드2를 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 재기드2에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 용어 "항-재기드1/2 항체" 및 "재기드1/2에 결합하는 항체"는 항체가 재기드1 및 재기드2를 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 재기드1 및 재기드2에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 재기드 활성을 억제한다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-재기드 항체를 길항제 항-재기드 항체라고 할 수 있다. 비제한적인 예시적인 항-재기드 항체는, 예컨대, U.S. 공보 제20140010810호(항-재기드1/2 항체); 제2012/0301489호; 제2008/0317760호; 및 PCT 공보 제2014/028446호에 기재되어 있다.

[0100] 용어 "항-노치 항체" 또는 "노치에 결합하는 항체"는 항체가 노치를 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 노치1, 노치 2, 노치3, 및 노치4 중의 하나 이상에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 바람직하게는, 비관련, 비-노치 단백질에 대한 항-노치 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정하여 약 10% 미만의 노치에 대한 항체의 결합이다. 특정 실시형태에서, 노치에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (Kd)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-노치 항체는 상이한 종, 예컨대, 설치류(마우스, 랫트) 및 영장류로부터의 노치 중에서 보존된 노치의 에피토프에 결합한다. 용어 "항-노치 항체"는 항-노치 NRR 항체, 및 EGF-유사 반복 도메인과 같은 노치의 다른 영역에 결합하는 항체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 노치 활성을 억제한다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-노치 항체를 길항제 항-노치 항체라고 할 수 있다. 용어 "항-노치 항체"는 하나 이상의

노치에 결합하는 항체를 포함하여, 항-노치1 항체, 항-노치2 항체, 항-노치3 항체, 및 항-노치4 항체를 포함한다.

[0101] 용어 "항-노치1 항체" 또는 "노치1에 결합하는 항체"는 항체가 노치1을 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 노치1에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 바람직하게는, 비관련, 비-노치 단백질에 대한 항-노치1 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정하여 약 10% 미만의 노치1에 대한 항체의 결합이다. 특정 실시형태에서, 노치1에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (K_d)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-노치1 항체는 상이한 종, 예컨대, 설치류(마우스, 랫트) 및 영장류로부터의 노치 중에서 보존된 노치의 에피토프에 결합한다. 용어 "항-노치1 항체"는 항-노치1 NRR 항체, 및 EGF-유사 반복 도메인과 같은 노치1의 다른 영역에 결합하는 항체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치1 항체는 노치 활성을 억제한다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-노치1 항체를 길항제 항-노치1 항체라고 할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치1 항체는 노치1 및 적어도 하나의 다른 노치, 예를 들면, 노치2 및/또는 노치3에 결합한다. 비제한적인 예시적인 길항제 항-노치1 항체는, 예컨대, U.S. 특허 제8,404,237호; 제8,088,617호; 제8,435,513호; 제8,460,661호; U.S. 공보 제2013/0266594호; 제2012/0213786호; 제2011/0311552호; 제2009/0258026호; 제2012/0093813호에 기재되어 있다. EGF-유사 반복 도메인에 결합하는 비제한적인 예시적인 항-노치1 항체는, 예컨대, U.S. 특허 제8,088,617호; 제8,460,661호; 제8,404,237호에 기재되어 있다.

[0102] 용어 "항-노치1 NRR 항체" 또는 "노치1 NRR에 결합하는 항체"는 항체가 노치1을 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 노치1 NRR에 결합할 수 있는 항-노치1 항체를 나타낸다. 바람직하게는, 비관련, 비-노치 단백질에 대한 항-노치1 NRR 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정하여 약 10% 미만의 노치1 NRR에 대한 항체의 결합이다. 특정 실시형태에서, 노치1 NRR에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (K_d)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-노치1 NRR 항체는 상이한 종, 예컨대, 설치류(마우스, 랫트) 및 영장류로부터의 노치 중에서 보존된 노치의 에피토프에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치1 NRR 항체는 노치 활성을 억제한다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-노치1 NRR 항체를 길항제 항-노치1 NRR 항체라고 할 수 있다. 비제한적인 예시적인 길항제 항-노치1 NRR 항체는, 예컨대, U.S. 특허 제8,435,513호; 및 U.S. 공보 제2013/0266594호; 제2012/0213786호; 제2009/0258026호; 제2012/0093813호에 기재되어 있다.

[0103] 용어 "항-노치2 항체" 또는 "노치2에 결합하는 항체"는 항체가 노치2를 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 노치2에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 바람직하게는, 비관련, 비-노치 단백질에 대한 항-노치2 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정하여 약 10% 미만의 노치2에 대한 항체의 결합이다. 특정 실시형태에서, 노치2에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (K_d)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-노치2 항체는 상이한 종, 예컨대, 설치류(마우스, 랫트) 및 영장류로부터의 노치 중에서 보존된 노치의 에피토프에 결합한다. 용어 "항-노치2 항체"는 항-노치2 NRR 항체, 및 EGF-유사 반복 도메인과 같은 노치2의 다른 영역에 결합하는 항체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치2 항체는 노치 활성을 억제한다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-노치2 항체를 길항제 항-노치2 항체라고 할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치2 항체는 노치2 및 적어도 하나의 다른 노치, 예를 들면, 노치1 및/또는 노치3에 결합한다. 비제한적인 예시적인 길항제 항-노치2 항체는, 예컨대, U.S. 특허 제8,425,903호 및 제8,226,943호 (항-노치 2/3 항체), 제8,404,239호; 제8,206,713호; 제7,919,092호; 및 U.S. 공보 제2013/0323266호 (항-노치 2/3 항체)에 기재되어 있다. EGF-유사 반복 도메인에 결합하는 비제한적인 예시적인 항-노치2 항체는, 예컨대, U.S. 특허 제8,425,903호 및 제8,226,943호 (항-노치 2/3 항체); 제8,206,713호; 제7,919,092호; 제8,404,239호; 및 U.S. 공보 제2013/0323266호 (항-노치 2/3 항체); 제2010/0080808호에 기재되어 있다.

[0104] 용어 "항-노치2 NRR 항체" 또는 "노치2 NRR에 결합하는 항체"는 항체가 노치2를 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 노치2 NRR에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 바람직하게는, 비관련, 비-노치 단백질에 대한 항-노치2 NRR 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정하여 약 10% 미만의 노치2 NRR에 대한 항체의 결합이다. 특정 실시형태에서, 노치2 NRR에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (K_d)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-노치2 NRR 항체는 상이한 종, 예컨대, 설치류(마우스, 랫트) 및 영장류로부터의 노치 중에서 보존된 노치의 에피토프에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치2 NRR 항체는 노치 활성을 억제한다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-노치2 NRR 항체를 길항제 항-노치2 NRR 항체라고 할 수 있다. 비제한적인 예시적인 길항제 항-노치2 NRR

항체는, 예컨대, U.S. 제8,404,239호; 및 U.S. 공보 제2010/0080808호에 기재되어 있다.

[0105] 용어 "항-노치3 항체" 또는 "노치3에 결합하는 항체"는 항체가 노치3을 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 노치3에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 바람직하게는, 비관련, 비-노치 단백질에 대한 항-노치3 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정하여 약 10% 미만의 노치3에 대한 항체의 결합이다. 특정 실시형태에서, 노치3에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (K_d)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-노치3 항체는 상이한 종, 예컨대, 설치류(마우스, 랫트) 및 영장류로부터의 노치 중에서 보존된 노치의 에피토프에 결합한다. 용어 "항-노치3 항체"는 항-노치3 NRR 항체, 및 EGF-유사 반복 도메인과 같은 노치3의 다른 영역에 결합하는 항체를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치3 항체는 노치 활성을 억제한다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-노치3 항체를 길항제 항-노치3 항체라고 할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치3 항체는 노치3 및 적어도 하나의 다른 노치, 예를 들면, 노치1 및/또는 노치2에 결합한다. 비제한적인 예시적인 길항제 항-노치3 항체는, 예컨대, U.S. 특허 제7,994,285호; 제7,935,791호; 제8,513,388호; 제8,329,868호; 제8,148,106호; 제8,425,903호 및 제8,226,943호 (항-노치 2/3 항체); U.S. 공보 제2012/0328608호; 제2013/0323266호 (항-노치 2/3 항체); 제2013/0323257호에 기재되어 있다. EGF-유사 반복 도메인에 결합하는 비제한적인 예시적인 항-노치3 항체는, 예컨대, U.S. 특허 제8,513,388호; 제8,425,903호 및 제8,226,943호 (항-노치 2/3 항체); 및 U.S. 공보 제2013/0323266호 (항-노치 2/3 항체); 제2013/0323257호에 기재되어 있다.

[0106] 용어 "항-노치3 NRR 항체" 또는 "노치3 NRR에 결합하는 항체"는 항체가 노치3을 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 노치3 NRR에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 바람직하게는, 비관련, 비-노치 단백질에 대한 항-노치3 NRR 항체 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정하여 약 10% 미만의 노치3 NRR에 대한 항체의 결합이다. 특정 실시형태에서, 노치3 NRR에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (K_d)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-노치3 NRR 항체는 상이한 종, 예컨대, 설치류(마우스, 랫트) 및 영장류로부터의 노치 중에서 보존된 노치의 에피토프에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치3 NRR 항체는 노치 활성을 억제한다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-노치3 NRR 항체를 길항제 항-노치3 NRR 항체라고 할 수 있다. 비제한적인 예시적인 길항제 항-노치3 NRR 항체는, 예컨대, U.S. 특허 제7,935,791호; U.S. 공보 제2012/0328608호에 기재되어 있다.

[0107] 용어 "항-노치4 항체" 또는 "노치4에 결합하는 항체"는 항체가 노치4를 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 노치4에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 바람직하게는, 비관련, 비-노치 단백질에 대한 항-노치4 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정하여 약 10% 미만의 노치4에 대한 항체의 결합이다. 특정 실시형태에서, 노치4에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (K_d)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-노치4 항체는 상이한 종, 예컨대, 설치류(마우스, 랫트) 및 영장류로부터의 노치 중에서 보존된 노치의 에피토프에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치4 항체는 노치 활성을 억제한다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-노치4 항체를 길항제 항-노치4 항체라고 할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치4 항체는 노치4 및 적어도 하나의 다른 노치에 결합한다.

[0108] 용어 "항-LRP 항체" 또는 "LRP에 결합하는 항체"는 항체가 LRP를 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 저밀도 지단백질 수용체-관련 단백질 (LRP)에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 바람직하게는, 비관련, 비-LRP 단백질에 대한 항-LRP 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정하여 약 10% 미만의 LRP에 대한 항체의 결합이다. 특정 실시형태에서, LRP에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (K_d)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-LRP 항체는 상이한 종, 예컨대, 설치류(마우스, 랫트) 및 영장류로부터의 LRP 중에서 보존된 LRP의 에피토프에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-LRP 항체는 LRP 활성을 억제한다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-LRP 항체를 길항제 항-LRP 항체라고 할 수 있다. 용어 "항-LRP 항체"는 항-LRP5 항체 및 항-LRP6 항체, 및 LRP5 및 LRP6 둘 다에 결합하는 항체 (항-LRP5/6 항체)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 비제한적인 예시적인 길항제 항-LRP 항체는, 예컨대, U.S. 공보 제2013/0183320호; 제2011/0256127호; 제2011/0243963호; 제2013/0064823호; 및 제2012/0276089호 (항-LRP5/6 항체)에 기재되어 있다.

[0109] 용어 "항-LRP5 항체" 또는 "LRP5에 결합하는 항체"는 항체가 LRP5를 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 저밀도 지단백질 수용체-관련 단백질(LRP) 5에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 바람직하게는, 비관련, 비-LRP 단백질에 대한 항-LRP5 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정하여 약 10% 미만의 LRP5에 대한 항체의 결합이다. 특정 실시형태에서, LRP5에 결합하는

항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (K_d)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-LRP5 항체는 상이한 종, 예컨대, 설치류(마우스, 랫트) 및 영장류로부터의 LRP5 중에서 보존된 LRP의 에피토프에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-LRP5 항체는 LRP5 활성을 억제한다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-LRP5 항체를 길항제 항-LRP5 항체라고 할 수 있다. 비제한적인 예시적인 길항제 항-LRP5 항체는, 예컨대, U.S. 공보 제2013/0183320호에 기재되어 있다.

[0110] 용어 "항-LRP6 항체" 또는 "LRP6에 결합하는 항체"는 항체가 LRP6을 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 저밀도 지단백질 수용체-관련 단백질(LRP) 6에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 바람직하게는, 비관련, 비-LRP 단백질에 대한 항-LRP6 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정하여 약 10% 미만의 LRP6에 대한 항체의 결합이다. 특정 실시형태에서, LRP6에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (K_d)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-LRP6 항체는 상이한 종, 예컨대, 설치류(마우스, 랫트) 및 영장류로부터의 LRP6 중에서 보존된 LRP6의 에피토프에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-LRP6 항체는 LRP6 활성을 억제한다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-LRP6 항체를 길항제 항-LRP6 항체라고 할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 항-LRP6 항체는 이중 특이적 항체이다. 비제한적인 예시적인 길항제 항-LRP6 항체는, 예컨대, U.S. 공보 제2011/0256127호; 제2011/0243963호에 기재되어 있다.

[0111] 용어 "항-Wnt 항체" 또는 "Wnt에 결합하는 항체"는 항체가 Wnt를 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 Wnt에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 바람직하게는, 비관련, 비-Wnt 단백질에 대한 항-Wnt 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정하여 약 10% 미만의 Wnt에 대한 항체의 결합이다. 특정 실시형태에서, Wnt에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (K_d)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-Wnt 항체는 상이한 종, 예컨대, 설치류(마우스, 랫트) 및 영장류로부터의 Wnt 중에서 보존된 Wnt의 에피토프에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-Wnt 항체는 Wnt 활성을 억제한다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-Wnt 항체를 길항제 항-Wnt 항체라고 할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 항-Wnt 항체는 Wnt1, Wnt2, Wnt2B, Wnt3, Wnt3A, Wnt4, Wnt5A, Wnt5B, Wnt6, Wnt7A, Wnt7B, Wnt8A, Wnt8B, Wnt9A, Wnt9B, Wnt10A, Wnt10B, Wnt11, 및 Wnt16으로부터 선택된 하나 이상의 Wnt 단백질에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-Wnt 항체는 Wnt1, Wnt2, Wnt2B, Wnt3, Wnt3A, Wnt7A, Wnt7B, Wnt8A, Wnt8B, Wnt10A, 및 Wnt10B로부터 선택된 하나 이상의 Wnt 단백질에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-Wnt 항체는 Wnt3, Wnt3A, Wnt5A, Wnt5B, 및 Wnt9B로부터 선택된 하나 이상의 Wnt 단백질에 결합한다. 비제한적인 예시적인 항-Wnt 항체는, 예컨대, U.S. 공보 제2013/0045209호에 기재되어 있다.

[0112] 용어 "항-프리글드 항체" 또는 "프리글드에 결합하는 항체" 또는 "항-Fzd 항체" 또는 "Fzd에 결합하는 항체"는 항체가 프리글드를 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 프리글드 (또는 Fzd)에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 바람직하게는, 비관련, 비-프리글드 단백질에 대한 항-프리글드 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정하여 약 10% 미만의 프리글드에 대한 항체의 결합이다. 특정 실시형태에서, 프리글드에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (K_d)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-프리글드 항체는 상이한 종, 예컨대, 설치류(마우스, 랫트) 및 영장류로부터의 프리글드 중에서 보존된 프리글드의 에피토프에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-프리글드 항체는 프리글드 활성을 억제한다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-프리글드 항체를 길항제 항-프리글드 항체라고 할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 항-프리글드 항체는 Fzd1, Fzd2, Fzd3, Fzd4, Fzd5, Fzd6, Fzd7, Fzd8, Fzd9, 및 Fzd10으로부터 선택된 하나 이상의 프리글드 단백질에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-프리글드 항체는 Fzd7 및/또는 Fzd8에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-프리글드 항체는 Fzd1, Fzd2, Fzd5, Fzd7, 및/또는 Fzd8에 결합한다. 비제한적인 예시적인 길항제 항-프리글드 항체는, 예컨대, U.S. 특허 제7,982,013호; 제8,507,442호 (Fzd1, Fzd2, Fzd5, Fzd7, 및 Fzd8); 및 U.S. 공보 제2013/0295106호; 제2012/0027778호; 제2013/0095104호 (Fzd10)에 기재되어 있다.

[0113] 용어 "항-RSP0 항체" 또는 "RSP0에 결합하는 항체"는 항체가 RSP0를 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 하기에 충분한 친화도로 R-스폰딘 단백질 (RSP0)에 결합할 수 있는 항체를 나타낸다. 바람직하게는, 비관련, 비-RSP0 단백질에 대한 항-RSP0 항체의 결합 정도는, 예를 들면, 방사면역검정법(RIA)으로 측정하여 약 10% 미만의 RSP0에 대한 항체의 결합이다. 특정 실시형태에서, RSP0에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 의 해리 상수 (K_d)를 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-RSP0 항체는 상이한 종, 예컨대, 설치류(마우스, 랫트) 및 영장류로부터의 RSP0 중에서 보존된 RSP0의 에피토프에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-RSP0 항체는 RSP0 활성을 억제한다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-RSP0 항체를

길항제 항-RSP0 항체라고 할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 항-RSP0 항체는 RSP01, RSP02, 및 RSP03으로부터 선택된 적어도 하나의 RSP0에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-RSP0 항체는 RSP01에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-RSP0 항체는 RSP02 및 RSP03에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-RSP0 항체는 이중특이적 항체이다. 비제한적인 예시적인 길항제 항-RSP0 항체는, 예컨대, U.S. 공보 제2013/0209473호; PCT 공보 제WO 2014/012007호; U.S. 특허 제8,802,097호에 기재되어 있다.

- [0114] 본원에서 용어 "항체"는 넓은 의미로 사용되며 이들이 목적하는 항원-결합 활성을 나타내는 한 단클론성 항체, 다클론성 항체, 다중특이성 항체(예컨대, 이중특이적 항체), 및 항체 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 항체 구조를 포함한다.
- [0115] "차단" 항체 또는 "길항제" 항체는 이것이 결합하는 항원의 생물학적 활성을 (일부 또는 전부) 상당히 억제하는 것이다.
- [0116] "항체 단편"은 무손상 항체가 결합하는 항원에 결합하는 무손상 항체의 일부를 포함하는 무손상 항체 이외의 분자를 나타낸다. 항체 단편의 예는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; 디아바디; 선형 항체; 단쇄 항체 분자(예컨대, scFv); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이성 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0117] 기준 항체로서 "동일한 에피토프에 결합하는 항체"는 경쟁 검정에서 이의 항원에 대한 기준 항체의 결합을 50% 이상까지 차단하는 항체를 나타내고, 반대로, 기준 항체는 경쟁 검정에서 이의 항원에 대한 기준 항체의 결합을 50% 이상까지 차단한다. 예시적인 경쟁 검정은 본원에 제공되어 있다.
- [0118] 용어 "키메라" 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부는 특정 소스 또는 종으로부터 유도되는 반면 나머지 중쇄 및/또는 경쇄는 상이한 소스 또는 종으로부터 유도되는 항체를 나타낸다.
- [0119] 항체의 "클래스"는 이의 중쇄가 갖는 불변 도메인 또는 불변 영역의 타입을 나타낸다. 다섯 개의 주요 클래스의 항체: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 있으며, 이들 중의 몇몇은 서브클래스 (동형), 예컨대, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 및 IgA₂로 더욱 분류될 수 있다. 상이한 클래스의 면역글로불린에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α, δ, ε, γ, 및 μ 이라고 불린다.
- [0120] 본원에서 사용되는 용어 "세포독성제"는 세포 기능을 억제 또는 방지하고/하거나 세포 사멸 또는 파괴를 야기하는 물질을 나타낸다. 세포독성제는 방사성 동위원소 (예컨대, At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹² 및 Lu의 방사성 동위원소); 화학요법제 또는 약물 (예컨대, 메토트렉세이트, 아드리아마이신, 빈카 알칼로이드 (빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포시드), 독소루비신, 멜팔란, 미토마이신 C, 클로람부실, 다우노루비신 또는 기타의 인터칼레이션제); 성장 억제제; 효소 또는 이의 단편, 예를 들면, 핵산분해 효소; 항생제; 독소, 예를 들면, 소분자 독소 또는 이의 단편 및/또는 변이체를 포함한, 박테리아, 진균류, 식물 또는 동물 기원의 효소 활성 독소; 및 아래에 개시된 다양한 항종양제 또는 항암제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0121] 본원에서 사용되는 용어 "텔타-유사" 또는 "DLL"은, 달리 나타내지 않는 한, 영장류(예컨대, 인간) 및 설치류(예컨대, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 소스로부터의 임의의 천연 DLL을 나타낸다. 용어는 "전장" 비가공된 DLL 뿐만 아니라 세포에서의 가공으로부터 야기되는 DLL의 임의의 형태를 포함한다. 용어는 또한 DLL의 자연 발생 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 비제한적인 예시적인 인간 DLL1은 서열번호 17에 나타내어져 있다(전구체; 예시적인 성숙 형태는 서열번호 17의 아미노산 18-723이다). 비제한적인 예시적인 인간 DLL4는 서열번호 18에 나타내어져 있다(전구체; 예시적인 성숙 형태는 서열번호 18의 아미노산 27-685이다).
- [0122] "효과기 기능"은 항체의 Fc 영역에 기인할 수 있는 생물학적 활성을 나타내며, 이것은 항체 동형에 따라 변한다. 항체 효과기 기능의 예는 다음을 포함한다: C1q 결합 및 보체 의존적 세포독성(CDC); Fc 수용체 결합; 항체-의존적 세포-매개 세포독성 (ADCC); 식균작용; 세포 표면 수용체(예컨대, B 세포 수용체)의 하향 조절; 및 B 세포 활성화.
- [0123] 제제, 예컨대, 약제학적 제형의 "유효량"은, 필요한 투여량 및 기간 동안, 목적하는 치료학적 또는 예방학적 결과를 달성하기에 효과적인 양을 나타낸다.
- [0124] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 적어도 불변 영역의 일부를 함유하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 사용된다. 용어는 천연 서열 Fc 영역 및 변이 Fc 영역을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226에서, 또는 Pro230에서, 중쇄의 카복실-말단으로 연장된다. 그러나, Fc 영역의 C-말단 리신

(Lys447)은 존재하거나 존재하지 않을 수 있다. 본원에 달리 명시된 바와 같이, Fc 영역 또는 불변 영역에서의 아미노산 잔기의 넘버링은 문헌[참조: Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991]에 기재된 바와 같이 EU 인 텍스로도 불리는 EU 넘버링 시스템에 따른다.

[0125] "프레임워크" 또는 "FR"은 초가변 영역(HVR) 잔기 이외의 가변 도메인 잔기를 나타낸다. 가변 도메인의 FR은 일반적으로 네 개의 FR 도메인으로 이루어진다: FR1, FR2, FR3, 및 FR4. 따라서, HVR 및 FR 서열은 일반적으로 VH (또는 VL)에서 다음의 서열을 나타낸다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.

[0126] 본원에서 사용되는 용어 "프리즐드(Frizzled)" 또는 "Fzd"는, 달리 나타내지 않는 한, 영장류 (예컨대, 인간) 및 설치류 (예컨대, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 소스로부터 임의의 천연 Fzd 를 나타낸다. 용어는 전장" 비가공된 Fzd 뿐만 아니라 세포에서의 가공으로부터 야기되는 Fzd의 임의의 형태를 포함한다. 용어는 또한 Fzd의 자연 발생 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 비제한적인 예시적인 인간 Fzd7은 서열번호 19에 나타내어져 있다(전구체; 예시적인 성숙 형태는 서열번호 19의 아미노산 33-574이다). 비제한적인 예시적인 인간 Fzd8은 서열번호 20에 나타내어져 있다(전구체; 예시적인 성숙 형태는 서열번호 20의 아미노산 28-694이다).

[0127] 용어 "가용성 프리즐드", "프리즐드 ECD", "프리즐드 트랩(trap)" 및 "프리즐드 디코이(decoy)"는 막관통 도메인 및 세포내 도메인이 결합되고 Wnt에 결합할 수 있는 능력을 보유하는 Fzd 단백질의 단편을 나타내기 위해 본원에서 상호교환 가능하게 사용된다. 몇몇 실시형태에서, 가용성 Fzd는 Wnt1, Wnt2, Wnt2b, Wnt3, Wnt3a, Wnt7a, Wnt7b, Wnt8a, Wnt8b, Wnt10a, 및 Wnt10b로부터 선택된 하나 이상의, 둘 이상의, 셋 이상의, 또는 넷 이상의 인간 Wnt 단백질에 결합할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 가용성 Fzd는 Wnt1, Wnt2, Wnt3, Wnt3a, 및 Wnt7b에 결합할 수 있다. 가용성 Fzd는 Fc와 같은 이종 잔기에 융합될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 가용성 Fzd7은 서열번호 19의 아미노산 33 내지 257, 또는 Wnt에 결합할 수 있는 이의 단편을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 가용성 Fzd7은 서열번호 19의 아미노산 45 내지 167을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 가용성 Fzd8은 서열번호 20의 아미노산 28 내지 275, 또는 Wnt에 결합할 수 있는 이의 단편을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 가용성 Fzd8은 서열번호 20의 아미노산 31 내지 155를 포함한다. 비제한적인 예시적인 가용성 Fzd는 54F28 Fzd8-Fc 및 FZD8CRD를 포함한다. U.S. 특허 제7,723,477호; 제7,947,277호; 공보 제2013/0034551호; 제2010/0317098호를 참조한다.

[0128] 용어 "전장 항체", "무손상 항체" 및 "전체 항체"는 천연 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖거나 본원에 정의된 바와 같은 Fc 영역을 함유하는 중쇄를 갖는 항체를 나타내기 위해 상호교환 가능하게 본원에서 사용된다.

[0129] 용어 "감마-세크레타제 억제제" 또는 " γ -세크레타제 억제제"는 노치와 같은 특정 타입 I 내재 막 단백질의 가공에 관여하는 프로테아제 복합체인 감마 세크레타제의 억제제를 나타내기 위해 상호교환 가능하게 사용된다. 비제한적인 예시적인 감마-세크레타제 억제제는 타렌플러빌(Flurizan), 세마가세스타트(LY450139), 아바가세스타트, MK-0752 (3-((1r,4s)-4-(4-클로로페닐설폰일)-4-(2,5-디플루오로페닐)사이클로헥실)프로판산), N-[N-(3,5-디플루오로페닐아세틸)-L-알라닌]-S-페닐글리신 t-부틸 에스테르(DAPT), (2S)-2-((3,5-디플루오로페닐)아세틸)아미노)-N-[(3S)-1-메틸-2-옥소-5-페닐-2,3-디하이드로-1H-1,4-벤조디아제핀-3-일]프로판아미드(화합물 E), 및 N-[(1S)-2-((7S)-6,7-디하이드로-5-메틸-6-옥소-5H-디벤즈[b,d]아제핀-7-일)아미노]-1-메틸-2-옥소에틸]-3,5-디플루오로벤젠아세트아미드(DBZ)를 포함한다. 비제한적인 예시적인 감마-세크레타제 억제제는, 예를 들면, U.S. 특허 제6,756,511호; 제6,890,956호; 제6,984,626호; 제7,049,296호; 제7,101,895호; 제7,138,400호; 제7,144,910호; 제7,183,303호; 제8,377,886호에 기재된 것들을 포함한다.

[0130] 용어 "숙주 세포", "숙주 세포주" 및 "숙주 세포 배양물"은 상호교환 가능하게 사용되며, 외인성 핵산이 도입되는 세포를 이러한 세포의 자손을 포함하여 나타낸다. 숙주 세포는 "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"를 포함하며, 이것은 일차 형질전환 세포 및 계대배양의 횟수에 상관없이 이로부터 유도된 자손을 포함한다. 자손은 핵산 함량에 있어서 모 세포와 완전히 동일하지 않을 수 있지만, 돌연변이를 함유할 수 있다. 원래 형질전환된 세포에 대해 선별되거나 선택된 바와 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이 자손이 본원에 포함된다.

[0131] "인간 항체"는 인간 또는 인간 세포에 의해 생산되거나 인간 항체 레퍼토리 또는 기타의 인간 항체-암호화 서열을 사용하는 비-인간 소스로부터 유도되는 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 포함하는 것이다. 인간 항체의 이러한 정의는 특히 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 배제한다.

- [0132] "인간 컨센서스 프레임워크"는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택에 있어서 가장 흔히 발생하는 아미노산 서열을 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 하위그룹으로부터이다. 일반적으로, 서열의 하위그룹은 문헌[참조: Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3]에서와 같은 하위그룹이다. 하나의 실시형태에서, VL의 경우, 하위그룹은 상기 Kabat 등에서와 같은 하위그룹 카파 I이다. 하나의 실시형태에서, VH의 경우, 하위그룹은 상기 Kabat 등에서와 같은 하위그룹 III이다.
- [0133] "인간화" 항체는 비-인간 HVR로부터의 아미노산 잔기 및 인간 FR로부터의 아미노산 잔기를 포함하는 키메라 항체를 나타낸다. 특정 실시형태에서, 인간화 항체는 적어도 하나, 및 전형적으로 두 개의 가변 도메인의 실질적으로 전부를 포함할 것이며, 여기서 HVR(예컨대, CDR)의 전부 또는 실질적으로 전부는 비-인간 항체의 그것에 상응하며, FR의 전부 또는 실질적으로 전부는 인간 항체의 그것에 상응한다. 인간화 항체는 인간 항체로부터 유도된 항체 불변 영역의 적어도 일부를 임의로 포함할 수 있다. 항체, 예컨대, 비-인간 항체의 "인간화 형태"는 인간화를 겪은 항체를 나타낸다.
- [0134] 본원에서 사용되는 용어 "초가변 영역" 또는 "HVR"은 서열(상보성 결정 영역 또는 "CDR")에서 초가변이고/이거나 구조적으로 정의된 루프("초가변 루프")를 형성하고/하거나 항원-접촉 잔기("항원 접촉")를 함유하는 항체 가변 도메인의 각각의 영역을 나타낸다. 일반적으로, 항체는 6개의 HVR을 포함한다: VH에 3개(H1, H2, H3), 및 VL에 3개(L1, L2, L3). 본원에서 예시적인 HVR은 다음을 포함한다:
- [0135] (a) 아미노산 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2), 및 96-101 (H3)에서 발생하는 초가변 루프 (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987));
- [0136] (b) 아미노산 잔기 24-34 (L1), 50-56 (L2), 89-97 (L3), 31-35b (H1), 50-65 (H2), 및 95-102 (H3)에서 발생하는 CDR (문헌 참조: Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991));
- [0137] (c) 아미노산 잔기 27c-36 (L1), 46-55 (L2), 89-96 (L3), 30-35b (H1), 47-58 (H2), 및 93-101 (H3)에서 발생하는 항원 접촉 (문헌 참조: MacCallum et al. *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996)); 및
- [0138] (d) HVR 아미노산 잔기 46-56 (L2), 47-56 (L2), 48-56 (L2), 49-56 (L2), 26-35 (H1), 26-35b (H1), 49-65 (H2), 93-102 (H3), 및 94-102 (H3)을 포함하는, (a), (b), 및/또는 (c)의 조합.
- [0139] 달리 나타내지 않는 한, HVR 잔기 및 가변 도메인의 기타의 잔기(예컨대, FR 잔기)는 상기 Kabat 등에 따라 본원에서 넘버링된다.
- [0140] "면역접합체"는 세포독성제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 이중 분자(들)에 접합된 항체이다.
- [0141] "개체" 또는 "대상체"는 포유동물이다. 포유동물은 가축(예컨대, 소, 양, 고양이, 개, 및 말), 영장류(예컨대, 인간 및 비-인간 영장류, 예를 들면, 원숭이), 토끼, 및 설치류(예컨대, 마우스 및 랫트)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 개체 또는 대상체는 인간이다.
- [0142] "단리된" 항체는 이의 자연 환경의 성분으로부터 분리된 것이다. 몇몇 실시형태에서, 항체는, 예를 들면, 전기영동(예컨대, SDS-PAGE, 등전점 전기영동 (IEF), 모세관 전기영동) 또는 크로마토그래피(예컨대, 이온 교환 또는 역상 HPLC)에 의해 측정되는 바와 같이 95% 또는 99% 이상의 순도로 정제된다. 항체 순도의 평가를 위한 방법의 검토를 위해, 예를 들면, 문헌[참조: Flatman et al., *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)]을 참조한다.
- [0143] "단리된" 핵산은 이의 자연 환경의 성분으로부터 분리된 핵산 분자를 나타낸다. 단리된 핵산은 핵산 분자를 원래 함유하는 세포에 함유된 핵산 분자를 포함하지만, 핵산 분자는 염색체외에 또는 이의 자연 염색체 위치와는 다른 염색체 위치에 존재한다.
- [0144] "항-[표적] 항체를 암호화하는 단리된 핵산"은 항체 중쇄 및 경쇄 (또는 이의 단편)를 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자를 이러한 핵산 분자(들)를 단일 벡터 또는 별도의 벡터로 포함하여 나타내며, 이러한 핵산 분자(들)는 숙주 세포의 하나 이상의 위치에 존재한다.
- [0145] 본원에서 사용되는 용어 "재기드(Jagged)" 또는 "재그(Jag)"는, 달리 나타내지 않는 한, 영장류 (예컨대, 인간) 및 설치류 (예컨대, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함하는 임의의 척추동물 소스로부터의 임의의 천연 재기드를 나타낸다. 용어는 "전장" 비가공된 재기드 뿐만 아니라 세포에서의 가공으로부터 야기되는 재기드의

임의의 형태를 포함한다. 용어는 또한 재기드의 자연 발생 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 및 무린 재기드1 및 재기드2의 아미노산 서열은 서열번호 1-4에 나타내어져 있다. 비제한적인 예시적인 인간 재기드1은 서열번호 1에 나타내어져 있다(전구체; 예시적인 성숙 형태는 서열번호 1의 아미노산 34-1218이다). 비제한적인 예시적인 인간 재기드2는 서열번호 3에 나타내어져 있다(전구체; 예시적인 성숙 형태는 서열번호 3의 아미노산 24-1238이다).

[0146] 본원에서 사용되는 용어 "저밀도 지단백질 수용체-관련 단백질" 또는 "LRP"는, 달리 나타내지 않는 한, 영장류(예컨대, 인간) 및 설치류(예컨대, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 소스로부터의 임의의 천연 LRP를 나타낸다. 용어는 "전장" 비가공된 LRP 뿐만 아니라 세포에서의 가공으로부터 야기되는 LRP의 임의의 형태를 포함한다. 용어는 또한 LRP의 자연 발생 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 비제한적인 예시적인 인간 LRP5는 서열번호 21에 나타내어져 있다(전구체: 예시적인 성숙 형태는 서열번호 21의 아미노산 32-1615이다). 비제한적인 예시적인 인간 LRP6은 서열번호 22에 나타내어져 있다(전구체: 예시적인 성숙 형태는 서열번호 22의 아미노산 20-1613이다).

[0147] 본원에서 사용되는 용어 "단클론성 항체"는 실질적으로 동종 항체의 개체군으로부터 수득된 항체를 나타내며, 즉, 개체군을 포함하는 개별 항체는, 가능한 변이 항체, 예컨대, 단클론성 항체 제조의 생산 동안 야기되는 또는 자연 발생적 돌연변이를 함유하는 항체를 제외하고는, 동일하거나 및/또는 동일한 에피토프에 결합하며, 이러한 변이체는 일반적으로 미량으로 존재한다. 전형적으로 상이한 결정인자(에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체 제조와는 달리, 단클론성 항체 제조의 각각의 단클론성 항체는 항원에 대한 단일 결정인자에 대해 지시된다. 따라서, 수식어 "단클론성"은 항체의 실질적으로 이종인 개체군으로부터 수득되는 항체의 특징을 나타내며, 특정 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안된다. 예를 들면, 본 발명에 따라 사용되는 단클론성 항체는 하이브리도마 방법, 재조합 DNA 방법, 파지-디스플레이 방법, 및 인간 면역글로불린 유전자좌의 전부 또는 일부를 함유하는 유전자도입 동물을 사용하는 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는 각종 기술들에 의해 제조될 수 있으며, 이러한 방법 및 단클론성 항체를 제조하기 위한 기타의 예시적인 방법들이 본원에 기재되어 있다.

[0148] "네이키드 항체(naked antibody)"는 이중 잔기(예컨대, 세포독성 잔기) 또는 방사성 표지에 접합되지 않은 항체를 나타낸다. 네이키드 항체는 약제학적 제형에 존재할 수 있다.

[0149] "천연 항체"는 다양한 구조를 갖는 자연 발생 면역글로불린 분자를 나타낸다. 예를 들면, 천연 IgG 항체는 디설파이드 결합된 두 개의 동일한 경쇄 및 두 개의 동일한 중쇄로 이루어진, 약 150,000 달톤의 이질사량체성 당단백질이다. N-말단에서 C-말단으로, 각 중쇄는 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변 도메인으로도 불리는 가변 영역(VH)에 이어 세 개의 불변 도메인(CH1, CH2, 및 CH3)을 갖는다. 유사하게, N-말단에서 C-말단으로, 각 경쇄는 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인으로도 불리는 가변 영역(VL)에 이어 불변(CL) 도메인을 갖는다. 항체의 경쇄는, 이의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, (κ) 및 람다(λ)라고 불리는 두 가지 타입 중의 하나에 할당될 수 있다.

[0150] 본원에서 사용되는 용어 "노치(Notch)"는, 달리 나타내지 않는 한, 영장류(예컨대, 인간) 및 설치류(예컨대, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 소스로부터의 임의의 천연 노치(노치1-4)를 나타낸다. 용어는 "전장" 비가공된 노치 뿐만 아니라 세포에서의 가공으로부터 야기되는 노치의 임의의 형태를 포함한다. 용어는 또한 노치의 자연 발생 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 용어 노치는 노치1, 노치2, 노치3, 및 노치4를 포함한다.

[0151] 본원에서 사용되는 용어 "노치1"은, 달리 나타내지 않는 한, 영장류(예컨대, 인간) 및 설치류(예컨대, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 소스로부터의 임의의 천연 노치1을 나타낸다. 용어는 "전장" 비가공된 노치1 뿐만 아니라 세포에서의 가공으로부터 야기되는 노치1의 임의의 형태를 포함한다. 용어는 또한 노치1의 자연 발생 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 비제한적인 예시적인 인간 노치1 아미노산 서열은 서열번호 9에 나타내어져 있다(전구체: 예시적인 성숙 형태는 서열번호 9의 아미노산 19-2555이다).

[0152] 본원에서 사용되는 용어 "노치2"는, 달리 나타내지 않는 한, 영장류(예컨대, 인간) 및 설치류(예컨대, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 소스로부터의 임의의 천연 노치2를 나타낸다. 용어는 "전장" 비가공된 노치2 뿐만 아니라 세포에서의 가공으로부터 야기되는 노치2의 임의의 형태를 포함한다. 용어는 또한 노치2의 자연 발생 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 비제한적인 예시적인 인간 노치2 아미노산 서열은 서열번호 10에 나타내어져 있다(전구체: 예시적인 성숙 형태는 서열번호

10의 아미노산 26-2471이다).

- [0153] 본원에서 사용되는 용어 "노치3"은, 달리 나타내지 않는 한, 영장류 (예컨대, 인간) 및 설치류 (예컨대, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 소스로부터의 임의의 천연 노치3을 나타낸다. 용어는 "전장" 비가공된 노치1 뿐만 아니라 세포에서의 가공으로부터 야기되는 노치3의 임의의 형태를 포함한다. 용어는 또한 노치3의 자연 발생 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 비제한적인 예시적인 인간 노치3 아미노산 서열은 서열번호 11에 나타내어져 있다(전구체: 예시적인 성숙 형태는 서열번호 11의 아미노산 40-2321이다).
- [0154] 본원에서 사용되는 용어 "노치4"는, 달리 나타내지 않는 한, 영장류 (예컨대, 인간) 및 설치류 (예컨대, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 소스로부터의 임의의 천연 노치4를 나타낸다. 용어는 "전장" 비가공된 노치1 뿐만 아니라 세포에서의 가공으로부터 야기되는 노치4의 임의의 형태를 포함한다. 용어는 또한 노치4의 자연 발생 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 비제한적인 예시적인 인간 노치4 아미노산 서열은 서열번호 12에 나타내어져 있다(전구체: 예시적인 성숙 형태는 서열번호 12의 아미노산 24-2003이다).
- [0155] 용어 "노치1 활성화"은 노치1 신호전달을 나타낸다. "노치1 활성을 억제하는" 제제 (예컨대, 항체)는 실질적으로 동일한 조건하에서 적당한 대조군에서 관찰되는 노치1 신호전달의 수준에 비해 노치1 신호전달을 유의적으로 감소시킨다. 특정 실시형태에서, 노치1 활성화, 예컨대, U.S. 공보 제2009/0258026호에 기재된 바와 같은 적합한 리포터 검정에 의해 평가할 수 있다. 특정 실시형태에서, 노치1 활성화, 예컨대, U.S. 공보 제2009/0258026호에 기재된 바와 같이, 각막 포켓 검정(corneal pocket assay) 또는 혈관신생의 마우스 망막 모델에서 혈관 망 밀도를 측정함으로써 평가될 수 있다. 특정 실시형태에서, 노치1 신호전달의 감소는 대조군에서 관찰되는 수준의 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 또는 10배 미만이다.
- [0156] 용어 "노치1 NRR"은 세 개의 LNR 모듈 (LNR-A, LNR-B, 및 LNR-C) 및 HD 도메인 (HD-N 및 HD-C)으로 이루어진 노치1의 영역을 나타낸다. 예시적인 인간 및 마우스 노치1 NRR 서열은 각각 서열번호 13 및 14로 나타내어진다. 추가의 예시적인 인간 노치1 NRR은 서열번호 9의 아미노산 1307-1732의 서열을 갖는다. 노치1 NRR은, 예컨대, S1에서의 노치1의 가공으로부터 야기되는 비-공유 결합된 단편, 뿐만 아니라 단일 인접 폴리펩타이드 서열로 이루어진다. 예를 들자면, 인간 노치1 NRR은 인간 노치1(서열번호 9)의 아미노산 1307-1732로 이루어질 수 있다.
- [0157] 용어 "노치2 활성화"은 노치2 신호전달을 나타낸다. "노치2 활성을 억제하는" 제제(예컨대, 항체)는 실질적으로 동일한 조건하에서 적당한 대조군에서 관찰되는 노치2 신호전달의 수준에 비해 노치2 신호전달을 유의적으로 감소시킨다. 특정 실시형태에서, 노치2 활성화, 예컨대, U.S. 특허 제8,404,239호에 기재된 바와 같은 적합한 리포터 검정에 의해 평가될 수 있다. 특정 실시형태에서, 노치2 활성화, 예컨대, U.S. 특허 제8,404,239호에 기재된 바와 같이 가장자리 B 영역 세포의 생성을 측정함으로써 평가될 수 있다. 특정 실시형태에서, 노치2 신호전달의 감소는 대조군에서 관찰되는 수준의 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 또는 10배 미만이다.
- [0158] 용어 "노치2 NRR"은 세 개의 LNR 모듈(LNR-A, LNR-B, 및 LNR-C) 및 HD 도메인(HD-N 및 HD-C)으로 이루어진 노치2의 영역을 나타낸다. 예시적인 인간 및 마우스 노치2 NRR 서열은 각각 서열번호 15 및 16로 나타내어진다. 노치2 NRR은, 예컨대, S1에서의 노치2의 가공으로부터 야기되는 비-공유 결합된 단편, 뿐만 아니라 단일 인접 폴리펩타이드 서열로 이루어질 수 있다. 예를 들자면, 인간 노치2 NRR은 인간 노치2(서열번호 10)의 아미노산 1422-1677, 또는 대안적으로, 서열번호 10의 아미노산 1609-1677에 비공유 결합된 서열번호 10의 아미노산 1422-1608로 이루어질 수 있다.
- [0159] 용어 "노치3 활성화"은 노치3 신호전달을 나타낸다. "노치3 활성을 억제하는" 제제(예컨대, 항체)는 실질적으로 동일한 조건하에서 적당한 대조군에서 관찰되는 노치3 신호전달의 수준에 비해 노치3 신호전달을 유의적으로 감소시킨다. 특정 실시형태에서, 노치3 활성화, 예컨대, U.S. 공보 제2013/0144040호에 기재된 바와 같이 적합한 리포터 검정에 의해 평가될 수 있다. 특정 실시형태에서, 노치3 활성화는 예컨대, U.S. 공보 제2013/0144040호에 기재된 바와 같이, 아폴토시스 검정, 세포 이동 검정, 침입 검정, 및/또는 형태학 검정을 사용하여 평가될 수 있다. 특정 실시형태에서, 노치3 신호전달의 감소는 대조군에서 관찰되는 수준의 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 또는 10배 미만이다.
- [0160] 용어 "노치3 NRR"은 세 개의 LNR 모듈(LNR-A, LNR-B, 및 LNR-C) 및 HD 도메인(HD-N 및 HD-C)으로 이루어진 노치3의 영역을 나타낸다. 예시적인 인간 및 마우스 노치3 NRR 서열은 각각 서열번호 15 및 16으로 나타내어진다. 노치3 NRR은, 예컨대, S1에서의 노치3의 가공으로부터 야기되는 비-공유 결합된 단편, 뿐만 아니라 단일 인접

폴리펩타이드 서열로 이루어질 수 있다. 예를 들자면, 인간 노치3 NRR은 인간 노치3(서열번호 11)의 아미노산 1378-1640으로 이루어질 수 있다.

- [0161] 용어 "노치4 활성화"는 노치4 신호전달을 나타낸다. "노치4 활성을 억제하는" 제제(예컨대, 항체)는 실질적으로 동일한 조건하에서 적당한 대조군에서 관찰되는 노치4 신호전달의 수준에 비해 노치4 신호전달을 유의적으로 감소시킨다. 특정 실시형태에서, 노치4 신호전달의 감소는 대조군에서 관찰되는 수준의 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 또는 10배 미만이다.
- [0162] 본원에서 사용되는 용어 "노치-매개 장애"는 하나 이상의 노치 수용체의 과발현 및/또는 과민을 특징으로 하는 병태 또는 질환을 의미한다. 구체적으로 이것은 비-소세포 폐암, 난소암, 및 T-세포 급성 림프구성 백혈병과 같은 암과 관련된 병태를 포함한다. 췌장암, 전립선암, 혈장 세포 신생물(예컨대, 다발성 골수종, 혈장 세포 백혈병 및 골수의 형질세포종), 신경아세포종 및 골수의 형질세포종을 포함한 기타의 암들이 또한 이 용어에 포함된다. 노치-매개된 장애의 또 다른 타입은 림프종, 알라질 증후군, 이상적인 혈관화를 포함한 간 질환, 신경 질환, 당뇨병, 혈관 세포 운명을 포함한 질환, 및 류마티스 관절염을 포함한다.
- [0163] 본원에서 사용되는 용어 "노치 경로 억제제" 또는 "노치 경로의 억제제"는 노치 활성을 억제하는 제제를 나타낸다. 노치 경로 억제제는 항체, 가용성 수용체, 소분자 등일 수 있다. 비제한적인 예시적인 노치 경로 억제제는 항-노치 항체(항-노치1 항체, 항-노치2 항체, 항-노치3 항체, 및 항-노치4 항체, 및 하나 이상의 노치에 결합하는 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않음), 항-재기드 항체(항-재기드1 항체, 항-재기드2 항체, 및 하나 이상의 재기드에 결합하는 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않음); 감마 세크레타제 억제제; 항-DLL 항체(항-DLL1 항체 및 항-DLL4 항체, 및 하나 이상의 DLL에 결합하는 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않음)를 포함한다.
- [0164] 용어 "패키지 인서트"는 치료 제품의 사용에 관한 표시, 사용, 투여량, 투여, 병용 요법, 금기 및/또는 경고에 대한 정보를 함유하는 치료 제품의 상용 패키지에 통상적으로 포함된 지침을 나타내기 위해 사용된다.
- [0165] 기준 폴리펩타이드 서열에 관한 "아미노산 서열 동일성 퍼센트(%)"는, 서열 동일성의 일부로서 어떠한 보존적 치환도 고려하지 않고서 서열을 정렬하고, 필요에 따라, 갭을 도입하여 최대 서열 동일성 퍼센트를 달성한 후, 기준 폴리펩타이드 서열에서의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서의 아미노산 잔기의 백분율로서 정의된다. 아미노산 서열 동일성 퍼센트를 결정하기 위한 목적으로의 정렬은, 예를 들면, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업계의 역량 내에 있는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 당업계의 숙련가들은 비교되는 서열의 전체 길이에 걸쳐 최대의 정렬을 달성하는데 필요한 알고리즘을 포함하여, 서열을 정렬하기 위한 적합한 파라미터를 결정할 수 있다. 그러나, 본원의 목적을 위해, % 아미노산 서열 동일성 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 사용하여 생성된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 Genentech, Inc.에 의해 제작되었으며, 소스 코드는 워싱턴 DC, 20559에 소재하는 미국 저작권청에 사용자 문서로 제출되었으며, 여기서 미국 저작권 등록 번호 TXU510087로 등록되었다. ALIGN-2 프로그램은 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코에 소재하는 Genentech, Inc.로부터 공개적으로 이용 가능하거나, 또는 소스 코드로부터 편집될 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 디지털 UNIX V4.0D를 포함한 UNIX 운영 체제에서 사용하기 위해 편집되어야 한다. 모든 서열 비교 파라미터는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되고 변하지 않는다.
- [0166] ALIGN-2가 아미노산 서열 비교에 사용되는 상황에서, 소정의 아미노산 서열 A 내지, 및, 또는 소정의 아미노산 서열 B(이것은 소정의 아미노산 서열 B에 대해 특정의 아미노산 서열 동일성 %를 갖거나 포함하는 소정의 아미노산 서열 A로서 표현될 수 있음)의 아미노산 서열 동일성 %는 다음과 같이 계산된다:
- [0167] $100 \times \frac{X}{Y}$
- [0168] 여기서, X는 A 및 B의 프로그램의 정렬에 있어서 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의해 동일한 매치로서 스코어링된 아미노산 잔기의 수이고, Y는 B에서의 아미노산 잔기의 총 수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동일하지 않은 경우, B에 대한 A의 % 아미노산 서열 동일성은 A에 대한 B의 % 아미노산 서열 동일성과 동일하지 않다고 인지될 것이다. 달리 구체적으로 명시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 % 아미노산 서열 동일성 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 사용하여 바로 앞 단락에 기재된 바와 같이 수득된다.
- [0169] 용어 "약제학적 제형"은 그 자체 형태로 그 안에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적일도록 하고, 제형이 투여되는 대상체에 허용되지 않을 정도로 독성인 추가 성분을 함유하지 않은 제제를 나타낸다.
- [0170] "약제학적으로 허용되는 담체"는 대상체에 무독성인, 활성 성분 이외의, 약제학적 제형 중의 성분을 나타낸다.

약제학적으로 허용되는 담체는 완충제, 부형제, 안정제, 또는 방부제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

- [0171] 본원에서 사용되는 노치 경로 억제와 관련되는 용어 "독성"은 노치 경로 억제제를 제공받은 개체에서 발생하는 부작용을 나타낸다. 이러한 독성의 비제한적인 예는 분비 화생, 설사, 위장관 출혈, 간 독성(동양혈관 확장, 소엽중심성 간세포 위축, 담소관 증식, 및 증가된 알라닌 아미노기전이효소를 포함하지만 이에 제한되지 않음), 폐 독성(괴저성 병변을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 심장 독성(괴저성 병변을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 피하 종양, 및 흉선 위축을 포함한다. 예를 들면, 문헌[van Es et al., 2005, *Nature* 435: 959-963; Yan et al., 2010, *Nature* 463: E6-7]을 참조한다.
- [0172] 본원에서 사용되는 "치료"(및 "치료하다" 또는 "치료하는"과 같은 이의 문법적 변형)는 치료되는 개체의 자연적인 과정을 변경하려는 임상적 개입을 나타내며, 예방을 위해 또는 임상 병리학의 과정 동안 수행될 수 있다. 바람직한 치료 효과는 질환의 발병 또는 재발 방지, 증상의 완화, 질환의 임의의 직접적 또는 간접적인 병리학적 결과의 감소, 전이 방지, 질환 진행 속도의 감소, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 차도 또는 개선된 예후를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 본 발명의 항체는 질환의 발병을 지연시키거나 또는 질환의 진행을 느리게 하는데 사용된다.
- [0173] 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체를 항원에 결합시키는데 관여하는 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 나타낸다. 천연 항체의 중쇄 및 경쇄(각각 VH 및 VL)의 가변 도메인은 일반적으로 유사한 구조를 가지며, 각각의 도메인은 네 개의 보존된 프레임워크 영역(FR) 및 세 개의 초가변 영역(HVR)을 포함한다. (예를 들면, 문헌 [Kindt et al. *Kuby Immunology*, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)] 참조.) 단일 VH 또는 VL 도메인이 항원-결합 특이성을 부여하기에 충분할 수 있다. 더욱이, 특정 항원을 결합하는 항체는 항원을 결합하여 각각 상보성 VL 또는 VH 도메인의 라이브러리를 선별하는 항체로부터 VH 또는 VL 도메인을 사용하여 단리될 수 있다. 예를 들면, 문헌[Portolano et al., *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson et al., *Nature* 352:624-628 (1991)]을 참조한다.
- [0174] 본원에서 사용되는 용어 "벡터"는 이것이 연결되는 또 다른 핵산을 전파할 수 있는 핵산 분자를 나타낸다. 용어는 자가-복제 핵산 구조로서의 벡터 뿐만 아니라 이것이 도입되는 숙주 세포의 게놈에 삽입되는 벡터를 포함한다. 특정 벡터는 이들이 작동적으로 연결되는 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터를 본원에서는 "발현 벡터"라고 한다.
- [0175] 본원에서 사용되는 용어 "Wnt"는, 달리 나타내지 않는 한, 영장류 (예컨대, 인간) 및 설치류 (예컨대, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 소스로부터의 천연 Wnt를 나타낸다. 용어는 "전장" 비가공된 Wnt 뿐만 아니라 세포에서의 가공으로부터 야기되는 Wnt의 임의의 형태를 포함한다. 용어는 또한 Wnt의 자연 발생 변이체, 예컨대, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 분비된 리간드의 인간 Wnt 유전자 패밀리는 적어도 19개 구성원(예컨대, Wnt-1 (RefSeq.: NM-005430), Wnt-2 (RefSeq.: NM-003391), Wnt-2B (Wnt-13) (RefSeq.: NM-004185), Wnt-3 (RefSeq.: NM-030753), Wnt3a (RefSeq.: NM-033131), Wnt-4 (RefSeq.: NM-030761), Wnt-5A (RefSeq.: NM-003392), Wnt-5B (RefSeq.: NM-032642), Wnt-6 (RefSeq.: NM-006522), Wnt-7A (RefSeq.: NM-004625), Wnt-7B (RefSeq.: NM-058238), Wnt-8A (RefSeq.: NM-058244), Wnt-8B (RefSeq.: NM-003393), Wnt-9A (Wnt-14) (RefSeq.: NM-003395), Wnt-9B (Wnt-15) (RefSeq.: NM-003396), Wnt-10A (RefSeq.: NM-025216), Wnt-10B (RefSeq.: NM-003394), Wnt-11 (RefSeq.: NM-004626), Wnt-16 (RefSeq.: NM-016087))을 포함한다. 각각의 구성원은 다양한 정도의 서열 동일성을 갖지만 모두 매우 보존된 간격을 보여주는 23-24개의 보존된 시스테인 잔기를 함유한다. 문헌[McMahon, A P et al., *Trends Genet.* 1992; 8: 236-242; Miller, J R. *Genome Biol.* 2002; 3(1): 3001.1-3001.15]을 참조한다.
- [0176] 본원에서 사용되는 용어 "Wnt 경로 억제제" 또는 "Wnt 경로의 억제제"는 Wnt 활성을 억제하는 제제를 나타낸다. Wnt 경로 억제제는 항체, 가용성 수용체, 소분자 등일 수 있다. 비제한적인 예시적인 Wnt 경로 억제제는 소분자 억제제(Wnt-C59 (2-(4-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)-N-(4-(피리딘-3-일)페닐)아세트아미드), LGK974 (문헌 참조: Liu et al., 2013, *PNAS*, 110:20224-9)를 포함하지만 이에 제한되지 않음); 항-Wnt 항체(하나 이상의 Wnt에 결합하는 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않음; 문헌 참조: 예를 들면, U.S. 공보 제2013/0045209호); 항-LRP 항체(항-LRP5 항체, 항-LRP6 항체, 항-LRP5/6 항체, 및 하나 이상의 LRP에 결합하는 기타의 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않음); 항-Fzd 항체(항-Fzd7 항체 및 하나 이상의 Fzd에 결합하는 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않음); 가용성 Fzd 수용체(가용성 Fzd8을 포함하지만 이에 제한되지 않음); 및 β -카테닌을 억제하는 소분자(예컨대, PRI-724, Prism Pharma Co.)를 포함한다.

[0177] **II. 조성물 및 방법**

[0178] 하나의 측면에서, 본 발명은, 부분적으로, Wnt 경로 억제제가 노치 경로 억제와 연관된 독성을 완화시킨다는 발견에 기초한다. 특정 실시형태에서, 암을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서, 상기 방법은 노치 경로 억제제 요법을 제공받았거나 제공받고 있거나 제공받을 개체에게 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제를 투여함을 포함한다. 따라서, 본 발명은 동조된 노치 경로 억제 및 Wnt 경로 억제와 관련된 방법, 조성물, 키트, 및 제품을 제공한다.

[0179] **A. 노치 경로 억제제**

[0180] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 노치 경로 억제제를 제공한다. 노치 경로 억제제는 소분자, 예를 들면, 감마 세크레타제 억제제, 및 노치 신호전달에 관여하는 하나 이상의 단백질에 결합하는 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 노치 신호전달에 관여하는 하나 이상의 단백질에 결합하는 비제한적인 예시적인 항체는 항-노치 항체, 항-재기트 항체, 및 항-DLL 항체를 포함한다. 노치 신호전달에 관여하는 하나 이상의 단백질에 결합하는 제1 항원 결합 영역 및 노치 신호전달에 관여하는 하나 이상의 단백질에 결합하는 제2 항원 결합 영역 또는 VEGF와 같은 노치 신호전달에 직접적으로 관여하지 않는 항원에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함하는 이중 특이적 항체가 또한 제공된다.

[0181] **1. 항-노치 항체**

[0182] 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체가 제공된다. 항-노치 항체는 항-노치 NRR 항체 및 EGF-유사 반복 영역에 결합하는 항-노치 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-노치 항체는 노치1에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 노치2에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 노치3에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 노치4에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 하나 이상의 노치에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 노치1 및 노치2에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 노치2 및 노치3에 결합한다.

[0183] 본 발명의 방법에서 유용한 항-노치 항체는 U.S. 특허 제8,404,237호; 제8,404,239호; 제8,088,617호; 제8,435,513호; 제8,460,661호; 제8,425,903호; 제8,226,943호; 제8,206,713호; 제7,919,092호; 제7,994,285호; 제7,935,791호; 제8,513,388호; 제8,329,868호; 및 제8,148,106호; 및 U.S. 공보 제2013/0266594호; 제2012/0213786호; 제2011/0311552호; 제2009/0258026호; 제2013/0323266호; 제2010/0080808호; 제2012/0328608호; 제2012/0093813호; 및 제2013/0323257호에 기재된 항-노치 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 상기 열거된 특허 및 출원에 기재된 항-노치 항체 중의 어느 것의 HVR을 포함한다.

[0184] 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 특허 제7,919,092호에 기재된 항체 59R5의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 특허 제7,919,092호에 기재된 항체 59R5이다. 고형 종양을 가진 환자에서의 Phase 1a 연구에서, 환자의 58%가 설사를 경험하고, 14%는 3등급 이상의 설사를 경험하였다. 또한, 설사 등급과 항체 59R5의 용량 간에 유의적인 상관성이 발견되었다. www.oncomed.com/presentations/OMP-59R5_Ph1a_Presentation_PEP.pdf에서 이용 가능한 문헌[Dupont, "OMP-59R5: a Novel Therapeutic Antibody in Clinical Development for Patients with Cancer,"]을 참조한다.

[0185] 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 특허 제8,435,513호에 기재된 항체 52M51의 HVR, 또는 가변 영역, 또는 인간화 버전, 예를 들면, 52M51H4L3을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 특허 제8,435,513호에 기재된 항체 52M51 또는 인간화 버전, 예를 들면, 52M51H4L3이다. 진행된 고형 종양을 가진 환자에서의 인간에서 첫(first-in-human) 상 I 연구에서, 환자의 64%가 설사를 경험하였다. www.oncomed.com/presentations/OMP-52M51%20Ph1a_AACR-NCI-EORTC2013.pdf에서 이용 가능한 문헌[Davis et al., "A first-in-human phase I study of the novel cancer stem cell (CSC) targeting antibody OMP-52M51 (anti-Notch1) administered intravenously to patients with certain advanced solid tumors,"]을 참조한다.

[0186] 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 공보 제2009/0258026호에 기재된 항체 A, A-1, A-2, 또는 A-3의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 공보 제2009/0258026호에 기재된 항체 A-2의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 공보 제2009/0258026호에 기재된 항체 A, A-1, A-2, 또는 A-3이다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 공보 제2009/0258026호에 기재된 항체 A-2이다.

[0187] 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 특허 제8,404,239호에 기재된 항체 D, D-1, D-2, 또는 D-3의 HVR, 또

는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 특허 제8,404,239호에 기재된 항체 D-3의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 특허 제8,404,239호에 기재된 항체 D, D-1, D-2, 또는 D-3이다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 특허 제8,404,239호에 기재된 항체 D-3이다.

[0188] 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 특허 제8,329,868호에 기재된 항체 256A-4 또는 256A-8의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 특허 제8,329,868호에 기재된 항체 256A-4 또는 256A-8이다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 특허 제8,329,868호에 기재된 항체 256A-4의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 특허 제8,329,868호에 기재된 항체 256A-4이다.

[0189] 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 특허 제8,513,388호에 기재된 항체 255A-71, 255A-77, 또는 256A-13의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 특허 제8,513,388호에 기재된 항체 255A-71, 255A-77, 또는 256A-13이다.

[0190] 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 공보 제2012/0093813호에 기재된 항체 N248A의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-노치 항체는 U.S. 공보 제2012/0093813호에 기재된 항체 N248A이다.

[0191] 2. 항-재기드 항체

[0192] 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체가 제공된다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-재기드 항체는 재기드1 및 재기드2에 결합한다.

[0193] 본 발명의 방법에서 유용한 항-재기드 항체는 U.S. 공보 제2014/0010810호; 제2012/0301489호; 제2008/0317760호; PCT 공보 제2014/028446호; 및 PCT 공보 제2014/111704호에 기재된 항-재기드 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 상기 열거된 특허 및 출원에 기재된 항-재기드 항체 중의 어느 것의 HVR을 포함한다.

[0194] 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 U.S. 공보 제2014/0010810호에 기재된 항체 4D11의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 U.S. 공보 제2014/0010810호에 기재된 항체 4D11 또는 5342-1204-4D11이다.

[0195] 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 U.S. 공보 제2012/0301489호에 기재된 항체 64R7의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 U.S. 공보 제2012/0301489호에 기재된 항체 64R7이다.

[0196] 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 U.S. 공보 제2008/0317760호에 기재되고, 수탁 번호 PTA-10416 하에 ATCC에 수탁된 항체 64M14의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 U.S. 공보 제2008/0317760호에 기재된 항체 64M14이다.

[0197] 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 U.S. 공보 제2012/0301489호에 기재된 항체 133R0201의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 U.S. 공보 제2012/0301489호에 기재된 항체 133R0201이다.

[0198] 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 U.S. 공보 제2012/0301489호에 기재된 항체 133R0203의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 U.S. 공보 제2012/0301489호에 기재된 항체 133R0203이다.

[0199] 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 U.S. 공보 제2012/0301489호에 기재된 항체 133R0205의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 U.S. 공보 제2012/0301489호에 기재된 항체 133R0205이다.

[0200] 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 U.S. 공보 제2012/0301489호에 기재된 항체 64M51의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 U.S. 공보 제2012/0301489호에 기재된 항체 64M51이다.

[0201] 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 U.S. 공보 제2012/0301489호에 기재된 항체 64R1B의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 U.S. 공보 제2012/0301489호에 기재된 항체 64R1B이다.

[0202] 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 U.S. 공보 제2014/111704호(예컨대, 표 5 및 도 23 및 24 참조)에 기재된 항체 J1-65D 또는 항체 J1-183D 또는 이들 항체 중의 하나의 변이체의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇

실시형태에서, 항-재기드 항체는 U.S. 공보 제2014/111704호에 기재된 항체 J1-65D 또는 항체 J1-183D 또는 이들 항체 중의 하나의 변이체이다.

[0203] 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 PCT 공보 제WO 2014/028446호에 기재된 항체 A, A-1, 또는 A-2의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 PCT 공보 제WO 2014/028446호에 기재된 항체 A, A-1, 또는 A-2이다. 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 PCT 공보 제WO 2014/028446호에 기재된 항체 A-2의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 PCT 공보 제WO 2014/028446호에 기재된 항체 A-2이다.

[0204] 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 PCT 공보 제WO 2014/028446호에 기재된 항체 B, B-1, B-2, B-3, 또는 B-4의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 PCT 공보 제WO 2014/028446호에 기재된 항체 B, B-1, B-2, B-3, 또는 B-4이다. 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 PCT 공보 제WO 2014/028446호에 기재된 항체 B-3의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 PCT 공보 제WO 2014/028446호에 기재된 항체 B-3이다.

[0205] 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 PCT 공보 제WO 2014/028446호에 기재된 항체 C-1의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-재기드 항체는 PCT 공보 제WO 2014/028446호에 기재된 항체 C-1이다.

[0206] 3. 항-DLL 항체

[0207] 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체가 제공된다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-DLL 항체는 DLL1 및/또는 DLL4에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체는 DLL에 결합하는 제1 항원 결합 부위 및 상이한 항원에 결합하는 제2 항원 결합 부위를 포함하는 이중특이적 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체는 DLL에 결합하는 제1 항원 결합 부위 및 VEGF에 결합하는 제2 항원 결합 부위를 포함하는 이중특이적 항체이다.

[0208] 본 발명의 방법에서 유용한 항-DLL 항체는 U.S. 특허 제7,803,377호; U.S. 공보 제2010/0196385호; 제2014/0093521호; 제2013/0323248호; 및 제2013/0164295호에 기재된 항-DLL 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체는 상기 열거된 특허 및 출원에 기재된 항-DLL 항체 중의 어느 것의 HVR을 포함한다.

[0209] 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체는 U.S. 특허 제7,803,377호에 기재된 항체 YW26.82의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체는 U.S. 특허 제7,803,377호에 기재된 항체 YW26.82이다.

[0210] 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체는 U.S. 공보 제2013/0323265호에 기재된 항체 OMP-21M18의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체는 U.S. 공보 제2013/0323265호에 기재된 항체 OMP-21M18이다. 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체는 ATCC 수탁 번호 PTA-8425 또는 PTA-8427을 갖는 플라스미드에 의해 암호화된 항체의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. U.S. 공보 제2013/0323265호를 참조한다. 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체는 램시주맙이다.

[0211] 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체는 DLL4 및 VEGF를 결합하는 이중특이적 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체는 U.S. 특허 제2013/0164295호에 기재된 항-DLL4 항체 또는 이중특이적 항체의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체는 U.S. 특허 제2013/0164295호에 기재된 항-DLL4 항체 또는 이중특이적 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체는 U.S. 공보 제2013/0164295호에 기재된 항-VEGF/항-DLL4 이중특이적 항체 219R45-MB-21M18 또는 219R45-MB-21R83의 HVR, 또는 가변 영역을 포함하는 이중특이적 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-DLL 항체는 U.S. 공보 제2013/0164295호에 기재된 항-VEGF/항-DLL4 이중특이적 항체 219R45-MB-21M18 또는 219R45-MB-21R83이다.

[0212] 4. 감마 세크레타제 억제제

[0213] 몇몇 실시형태에서, 감마 세크레타제 억제제가 제공된다. 비제한적인 예시적인 감마 세크레타제 억제제는 타렌플러빌(Flurizan), 세마가세스타트(LY450139), 아바가세스타트, MK-0752 (3-((1r,4s)-4-(4-클로로페닐설폰일)-4-(2,5-디플루오로페닐)사이클로헥실)프로판산), N-[N-(3,5-디플루오로페닐아세틸)-L-알라닌]-S-페닐글리신 t-부틸 에스테르(DAPT), (2S)-2-[[[(3,5-디플루오로페닐)아세틸]아미노]-N-[(3S)-1-메틸-2-옥소-5-페닐-2,3-디하이드로-1H-1,4-벤조디아제핀-3-일]프로판아미드(화합물 E), 및 N-[(1S)-2-[[[(7S)-6,7-디하이드로-5-메틸-6-옥소-5H-디벤즈[b,d]아제핀-7-일]아미노]-1-메틸-2-옥소에틸]-3,5-디플루오로벤젠아세트아미드(DBZ)]를 포함한다. U.S. 특허 제6,756,511호; 제6,890,956호; 제6,984,626호; 제7,049,296호; 제7,101,895호; 제7,138,400호; 제7,144,910호; 제7,183,303호; 제8,377,886호를 참조한다.

[0214] **B.Wnt 경로 억제제**

[0215] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 Wnt 경로 억제제를 제공한다. Wnt 경로 억제제는 소분자, 폴리펩타이드, 및 Wnt 신호전달에 관여하는 하나 이상의 단백질에 결합하는 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. Wnt 신호전달에 관여하는 하나 이상의 단백질에 결합하는 비제한적인 예시적인 항체는 항-LRP 항체, 항-프리즐드 항체, 항-RSP0 항체, 및 항-Wnt 항체를 포함한다. 또한, Wnt 신호전달에 관여하는 하나 이상의 단백질에 결합하는 제1 항원 결합 영역 및 Wnt 신호전달에 관여하는 하나 이상의 단백질에 결합하는 제2 항원 결합 영역 또는 Wnt에 직접적으로 관여하지 않는 항원에 결합하는 제2 항원 결합 영역을 포함하는 이중특이적 항체가 제공된다. 또한, 가용성 Fzd 수용체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 Wnt 경로의 가용성 수용체 억제제가 제공된다. 또한, β -카테닌을 억제하는 소분자를 포함하지만 이에 제한되지 않는 Wnt 경로의 소분자 억제제가 제공된다.

[0216] **1. 항-LRP 항체**

[0217] 몇몇 실시형태에서, 항-LRP 항체가 제공된다. 몇몇 이러한 실시형태에서, 항-LRP 항체는 LRP5 및/또는 LRP6에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-LRP 항체는 LRP(예를 들면, LRP6)에 결합하는 제1 항원 결합 부위 및 LRP(예를 들면, LRP6)에 결합하는 제2 항원 결합 부위를 포함하는 이중특이적 또는 바이파라토프(biparatopic) 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-LRP 항체는 LRP5와 LRP6 둘 다에 결합한다.

[0218] 본 발명의 방법에서 유용한 항-LRP 항체는 U.S. 공보 제2013/0183320호; 제2011/0256127호; 제2011/0243963호; 제2013/0064823호; 및 제2012/0276089호에 기재된 항-LRP 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 항-LRP 항체는 상기 열거된 특허 및 출원에 기재된 항-LRP 항체 중의 어느 것의 HVR을 포함한다.

[0219] 몇몇 실시형태에서, 항-LRP 항체는 U.S. 공보 제2011/0256127호에 기재된 항체 YW211.31.62 및/또는 YW210.09의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-LRP 항체는 U.S. 공보 제2011/0256127호에 기재된 항체 YW211.31.62 또는 YW210.09이다. 몇몇 실시형태에서, 항-LRP 항체는 항체 YW211.31.62의 HVR, 또는 가변 영역을 포함하는 제1 항원 결합 영역 및 항체 YW210.09의 HVR, 또는 가변 영역을 포함하는 제2 항원 결합 영역을 포함하는 이중특이적 항체이다. 몇몇 실시형태에서, 항-LRP 항체는 이중특이적 항체 YW211.31.62/YW210.09이다.

[0220] 몇몇 실시형태에서, 항-LRP 항체는 U.S. 공보 제2013/0064823호에 기재된 바이파라토프 항체의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-LRP 항체는 U.S. 공보 제2013/0064823호에 기재된 바이파라토프 항체이다.

[0221] 몇몇 실시형태에서, 항-LRP 항체는 U.S. 공보 제2013/0183320호에 기재된 항체 P6C.51.61의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-LRP 항체는 U.S. 공보 제2013/0183320호에 기재된 항체 P6C.51.61이다.

[0222] 몇몇 실시형태에서, 항-LRP 항체는 U.S. 공보 제2012/0276089호에 기재된 항체 7E5C8의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-LRP 항체는 U.S. 공보 제2012/0276089호에 기재된 항체 7E5C8이다.

[0223] **2. 항-프리즐드 항체**

[0224] 몇몇 실시형태에서, 항-프리즐드 항체가 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 항-프리즐드 항체는 Fzd7에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-프리즐드 항체는 하나 이상의 프리즐드에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-프리즐드 항체는 Fzd1, Fzd2, Fzd5, Fzd7, 및 Fzd8로부터 선택된 하나 이상의 Fzd에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-프리즐드 항체는 Fzd5 및/또는 Fzd8에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-프리즐드 항체는 Fzd10에 결합한다.

[0225] 본 발명의 방법에서 유용한 항-프리즐드 항체는 U.S. 특허 제7,982,013호; 제8,507,442호; U.S. 공보 제2013/0295106호; 제2012/0027778호; 및 제2013/0095104호에 기재된 항-프리즐드 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 항-프리즐드 항체는 상기 열거된 특허 및 출원에 기재된 항-프리즐드 항체 중의 어느 것의 HVR을 포함한다.

[0226] 몇몇 실시형태에서, 항-Fzd 항체는 U.S. 특허 제8,507,442호에 기재된 항체 18R5의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-Fzd 항체는 U.S. 특허 제8,507,442호에 기재된 항체 18R5이다.

[0227] 몇몇 실시형태에서, 항-Fzd 항체는 U.S. 공보 제2013/0095104호에 기재된 항체 B9L9.3의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-Fzd 항체는 U.S. 공보 제2013/0095104호에 기재된 인간화 항체 huB9L9.3이다.

[0228] **3. 항-Wnt 항체**

- [0229] 몇몇 실시형태에서, 항-Wnt 항체가 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 항-Wnt 항체는 Wnt1, Wnt2, Wnt2b, Wnt3, Wnt3a, Wnt7a, Wnt7b, Wnt8a, Wnt8b, Wnt10a, 및 Wnt10b로부터 선택된 적어도 하나의 Wnt에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-Wnt 항체는 Wnt1, Wnt2, Wnt2b, Wnt3, Wnt3a, Wnt7a, Wnt7b, Wnt8a, Wnt8b, Wnt10a, 및 Wnt10b로부터 선택된 둘 이상의 Wnt에 결합한다.
- [0230] 본 발명의 방법에서 유용한 항-Wnt 항체는 U.S. 공보 제2013/0045209호에 기재된 항-Wnt 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 항-Wnt 항체는 U.S. 공보 제2013/0045209호에 기재된 항-Wnt 항체 (250M1, 250M2, 250M3, 250M6, 250M8, 250M11, 250M13, 250M17, 250M19, 25024, 및 250M25로부터 선택된 항체의 HVR을 포함하는 항-Wnt 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않음) 중의 어느 것의 HVR을 포함한다.
- [0231] **4. 항-RSPO 항체**
- [0232] 몇몇 실시형태에서, 항-RSPO 항체가 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 항-RSPO 항체는 RSPO1, RSPO2, 및 RSPO3으로부터 선택된 적어도 하나의 RSPO에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-RSPO 항체는 RSPO1에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-RSPO 항체는 RSPO2에 결합한다. 몇몇 실시형태에서, 항-RSPO 항체는 RSPO2 및 RSPO3에 결합한다.
- [0233] 본 발명의 방법에서 유용한 항-RSPO 항체는 U.S. 공보 제2013/0209473호; PCT 공보 제WO 2014/012007호; U.S. 특허 제8,802,097호에 기재된 항-RSPO 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 항-RSPO 항체는 상기 열거된 특허 및 출원에 기재된 항-RSPO 항체 중의 어느 것의 HVR을 포함한다.
- [0234] 몇몇 실시형태에서, 항-RSPO 항체는 PCT 공보 제WO 2014/012007호에 기재된 항체 131R010의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-RSPO 항체는 PCT 공보 제WO 2014/012007호에 기재된 항체 131R010이다.
- [0235] 몇몇 실시형태에서, 항-RSPO 항체는 U.S. 특허 제8,802,097호에 기재된 항체 89M5 또는 130M23의 HVR, 또는 가변 영역을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항-RSPO 항체는 U.S. 특허 제8,802,097호에 기재된 항체 89M5 또는 130M23이다.
- [0236] **5. 가용성 프리즐드 수용체**
- [0237] 몇몇 실시형태에서, 가용성 프리즐드 수용체가 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 가용성 프리즐드 수용체는 Fzd4, Fzd5, Fzd6, Fzd7, Fzd8, 및 Fzd10으로부터 선택된 프리즐드 수용체의 Fri 도메인을 포함한다. 예를 들면, U.S. 특허 제7,723,477호 및 제7,947,277호를 참조한다. 몇몇 실시형태에서, 가용성 프리즐드 수용체는 Fzd8의 Fri 도메인을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 가용성 프리즐드 수용체는 Fzd4의 Fri 도메인을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 가용성 프리즐드 수용체는 Fzd5의 Fri 도메인을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 가용성 프리즐드 수용체는 Fc 도메인에 융합된다.
- [0238] 본 발명의 방법에서 유용한 가용성 프리즐드는 U.S. 특허 제7,723,477호에 기재된 가용성 프리즐드를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 가용성 프리즐드는 U.S. 특허 제7,723,477호에 기재된 54F28이다.
- [0239] 본 발명의 방법에서 유용한 가용성 프리즐드는 U.S. 특허 제7,947,277호에 기재된 가용성 프리즐드를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 가용성 프리즐드는 U.S. 특허 제7,947,277호에 기재된 가용성 Fzd8이다.
- [0240] **6. 기타의 Wnt 경로 억제제**
- [0241] 몇몇 실시형태에서, Wnt 경로의 소분자 및 폴리펩타이드 억제제가 제공된다. 몇몇 실시형태에서, Wnt 경로 억제제는 U.S. 특허 제8,551,789호에 기재된 폴리펩타이드이다. 몇몇 실시형태에서, Wnt 경로 억제제는 U.S. 공보 제2013/0273058호에 기재된 펩타이드이다.
- [0242] 비제한적인 예시적인 Wnt 경로의 소분자 억제제는, 예를 들면, U.S. 특허 제8,445,491호; 제8,450,340호; U.S. 공보 제2013/0296344호; 제2013/0190258호; 제2013/0267495호; 제2013/0225576호; 제2014/0031374호; 제2014/0005164호; 및 문헌[참조: Landman et al., 2013, Arthritis Research & Therapy 15:R93 (PKF115-584, PKF118-310, 및 CGP049090); Chen et al., 2009, Nat. Chem. Biol. 5: 100-7 (IWP-2)]에 기재되어 있다. 추가의 Wnt 경로의 소분자 억제제는 CCT036477(Santa Cruz Biotechnology), IWR-1 엔도 및 엑소(Santa Cruz Biotechnology), FH535(Santa Cruz Biotechnology), LGK974 (2-(2',3-디메틸-[2,4'-비피리딘]-5-일)-N-(5-(피라진-2-일)피리딘-2-일)아세트아미드), Wnt-C59 (2-(4-(2-메틸피리딘-4-일)페닐)-N-(4-(피리딘-3-일)페닐)아세트아미드), AVN316(Avalon Pharmaceuticals), 및 PRI-724(Prism Pharma Co.)를 포함하지만, 이에 제한되지 않

는다.

[0243] 추가의 측면에서, 상기 실시형태들 중의 어느 것에 따르는 항체는, 아래 섹션 1-7에 기재된 바와 같이, 임의의 특성들을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다:

[0244] 7. 항체 친화도

[0245] 특정 실시형태에서, 본원에 제공된 항체는 $\leq 1 \mu\text{M}$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예컨대, 10^{-8} M 개 이하, 예컨대, 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예컨대, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (K_d)를 갖는다.

[0246] 하나의 실시형태에서, K_d 는 방사표지된 항원 결합 검정(RIA)에 의해 측정된다. 하나의 실시형태에서, RIA는 관심의 대상인 항체의 Fab 버전 및 이의 항원으로 수행된다. 예를 들면, 항원에 대한 Fab의 용액 결합 친화도는 적정 시리즈의 비표지된 항원의 존재하에서 최소 농도의 (^{125}I)-표지된 항원으로 Fab를 평형화시킨 다음 결합된 항원을 항-Fab 항체-코팅 플레이트로 포획함으로써 측정된다(문헌 참조: 예컨대, Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881(1999)). 검정을 위한 조건을 확립하기 위해, MICROTITER[®] 멀티-웰 플레이트(Thermo Scientific)를 50mM 탄산나트륨(pH 9.6) 중에서 $5 \mu\text{g/ml}$ 의 포획 항-Fab 항체(Cappel Labs)로 밤새 코팅시키고, 이어서 실온(대략 23°C)에서 2 내지 5시간 동안 PBS 중의 2% (w/v) 소 혈청 알부민으로 차단한다. 비-흡착 플레이트(Nunc #269620)에서, 100 pM 또는 26 pM [^{125}I]-항원을 관심 대상 Fab의 연속 희석물과 혼합한다(예컨대, 문헌 참조: Presta et al., Cancer Res. 57:4593-4599 (1997))에서의 항-VEGF 항체, Fab-12의 평가와 일치함). 그후 관심 대상 Fab를 밤새 항온처리한다; 그러나, 평형에 도달하는 것을 보장하도록 항온처리는 보다 긴 시간(예컨대, 약 65시간) 동안 지속할 수 있다. 그후, 혼합물을 실온에서 (예컨대, 1시간 동안) 항온처리를 위해 포획 플레이트로 옮긴다. 그후, 용액을 제거하고 플레이트를 PBS 중의 0.1% 폴리소르베이트 20(TWEEN-20[®])으로 8회 세척하였다. 플레이트가 건조되었을 때, $150 \mu\text{l}$ /웰의 신틸런트(scintillant)(MICROSCINT-20[™]; Packard)를 가하고, 플레이트를 TOPCOUNT[™] 감마 카운터(Packard) 상에서 10분 동안 계수한다. 최대 결합의 20% 이하를 제공하는 각 Fab의 농도가 경쟁 결합 검정에서 사용하기 위해 선택된다.

[0247] 또 다른 실시형태에 따르면, K_d 는 BIACORE[®] 표면 플라스몬 공명 검정을 사용하여 측정된다. 예를 들면, BIACORE[®]-2000 또는 BIACORE[®]-3000(BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)을 사용한 검정은 25°C 에서 고정화된 항원 CM5 칩으로 ~10 응답 단위(RU)로 수행한다. 하나의 실시형태에서, 카복시메틸화 텍스트란 바이오센서 칩(CM5, BIAcore, Inc.)을 공급체의 지침에 따라 *N*-에틸-*N'*-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 하이드로클로라이드(EDC) 및 *N*-하이드록시석신이미드(NHS)로 활성화시킨다. 대략 10 응답 단위(RU)의 결합 단백질을 달성하도록 $5 \mu\text{l}$ /분의 유속으로 주입하기 전 항원을 10mM 나트륨 아세테이트, pH 4.8로 $5 \mu\text{g/ml}$ (~0.2 μM)로 되도록 희석한다. 항원의 주입 후, 1M 에탄올아민을 주입하여 미반응 그룹을 차단한다. 역학 측정을 위해, Fab의 2배 연속 희석물(0.78 nM 내지 500 nM)을 0.05% 폴리소르베이트 20(TWEEN-20[™]) 계면활성제(PBST)를 갖는 PBS 중에서 25°C 에서 대략 $25 \mu\text{l}/\text{min}$ 의 유속으로 주입한다. 결합 속도(k_{on}) 및 해리 속도(k_{off})는 결합 및 해리 센서그램을 동시에 피팅 시킴으로써 단순 일대일 Langmuir 결합 모델(BIACORE[®] 평가 소프트웨어 버전 3.2)을 사용하여 계산된다. 평형 해리 상수(K_d)는 비 k_{off}/k_{on} 로서 계산된다. 예를 들면, 문헌[Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999)]을 참조한다. on-속도가 상기 표면 플라스몬 공명 검정에 의해 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 을 초과한다면, on-속도는 분광계, 예를 들면, 스톱-플로우 장착된 분광계(Aviv Instruments) 또는 교반 큐벳이 있는 8000-시리즈 SLM-AMINCO[™] 분광계(ThermoSpectronic)에서 측정된 바와 같이 증가하는 농도의 항원의 존재하에서 PBS, pH 7.2에서 20nM 항-항원 항체(Fab 형태)의 25°C 에서의 형광 방출 강도(여기 = 295nm; 방출 = 340nm, 16nm 대역-통과)의 증가 또는 감소를 측정하는 형광 켄칭 기술을 사용하여 구할 수 있다.

[0248] 8. 항체 단편

[0249] 특정 실시형태에서, 본원에 제공된 항체는 항체 단편이다. 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv, 및 scFv 단편, 및 아래에 기재된 기타의 단편을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 항체 단편의 검토를 위해, 문헌[Hudson et al. Nat. Med. 9:129-134 (2003)]을 참조한다. scFv 단편의 검토를 위해, 예를 들면, 문헌[Pluckthün, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994)]; 또한 제WO 93/16185호; 및 U.S. 특허 제5,571,894호 및

제5,587,458호를 참조한다. 셀비지 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하고 증가된 생체내 반감기를 갖는 Fab 및 F(ab')₂ 단편의 검토를 위해서는, U.S. 특허 제5,869,046호를 참조한다.

[0250] 디아바디는 이가 또는 이중특이적일 수 있는 두 개의 항원-결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 예를 들면, 제EP 404,097호; 제WO 1993/01161호; 문헌[Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); 및 Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)]을 참조한다. 트리아바디 및 테트라바디가 또한 문헌 [Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)]에 기재되어 있다.

[0251] 단일-도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정 실시형태에서, 단일-도메인 항체는 인간 단일-도메인 항체이다(Domantis, Inc., Waltham, MA; *예컨대*, U.S. 특허 제6,248,516 B1호 참조).

[0252] 항체 단편은 본원에 기재된 바와 같이 무손상 항체의 단백질 가수분해 소화 뿐만 아니라 재조합 숙주 세포(예컨대, *이. 콜라이* 또는 *파지*)에 의한 생산을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 기술들로 제조될 수 있다.

[0253] 9. 키메라성 및 인간화 항체

[0254] 특정 실시형태에서, 본원에 제공된 항체는 키메라 항체이다. 특정 키메라 항체는, 예컨대, U.S. 특허 제 4,816,567호; 및 문헌[Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984)]에 기재되어 있다. 하나의 예에서, 키메라 항체는 비-인간 가변 영역(예컨대, 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 또는 비-인간 영장류, 예를 들면, 원숭이로부터 유도된 가변 영역) 및 인간 불변 영역을 포함한다. 추가의 예에서, 키메라 항체는 "클래스 전환(class switched)" 항체이며, 여기서는 클래스 또는 서브클래스가 모 항체의 그것으로부터 변한다. 키메라 항체는 이의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0255] 특정 실시형태에서, 키메라 항체는 인간화 항체이다. 전형적으로, 비-인간 항체는 모 비-인간 항체의 특이성과 친화성을 유지하면서 사람에게 대한 면역원성을 감소시키기 위해 인간화된다. 일반적으로, 인간화 항체는 HVR, 예컨대, CDR, (또는 이의 일부)가 비-인간 항체로부터 유도되고 FR (또는 이의 일부)이 인간 항체 서열로부터 유도되는 하나 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간화 항체는 임의로 또한 인간 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 것이다. 몇몇 실시형태에서, 인간화 항체의 몇몇 FR 잔기는, 예컨대, 항체 특이성 또는 친화성을 회복시키거나 개선시키기 위해 비-인간 항체(예컨대, HVR 잔기가 유도되는 항체)로부터의 상응하는 잔기로 치환된다.

[0256] 인간화 항체 및 이들의 제조방법은, 예를 들면, 문헌[참조: Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)]에 검토되어 있고, 예를 들면, 문헌[참조: Riechmann et al., *Nature* 332:323-329 (1988); Queen et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989); US 특허 제5, 821,337호, 제7,527,791호, 제 6,982,321호, 및 제7,087,409호; Kashmiri et al., *Methods* 36:25-34 (2005) (특이성 결정 영역 (SDR) 그래프팅을 기재함); Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) ("재표면화(resurfacing)"를 기재함); Dall'Acqua et al., *Methods* 36:43-60 (2005) ("FR 서플링"을 기재함); and Osbourn et al., *Methods* 36:61-68 (2005) and Klimka et al., *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (FR 서플링에 대한 "가이드된 선택" 방법을 기재함)]에 추가로 기재되어 있다.

[0257] 인간화를 위해 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: "최적-적합" 모델을 사용하여 선택된 프레임워크 영역(예컨대, 문헌 참조: Sims et al. *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 특정 하위그룹의 인간 항체의 컨센서스 서열로부터 유도된 프레임워크 영역(예컨대, 문헌 참조: Carter et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); and Presta et al. *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)); 인간 성숙 (체세포 성숙) 프레임워크 영역 또는 인간 생식계열 프레임워크 영역(예컨대, 문헌 참조: Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); 및 스크리닝 FR 라이브러리로부터 유도된 프레임워크 영역(예컨대, 문헌 참조: Baca et al., *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) and Rosok et al., *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

[0258] 10. 인간 항체

[0259] 특정 실시형태에서, 본원에 제공된 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 당업계에 공지된 다양한 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 인간 항체는 일반적으로 문헌[참조: van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001) and Lonberg, *Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)]에 기재되어 있다.

[0260] 인간 항체는 항원 시험(antigenic challenge)에 응답하여 무손상 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 갖는 무손상 항체를 제조하도록 변형된 유전자도입 동물에 면역원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 이러한 동물은 전형적인

로 인간 면역글로불린 유전자좌의 전부 또는 일부를 함유하며, 이것은 내인성 면역글로불린 유전자좌를 대체하거나, 또는 염색체외에 존재하거나 동물의 염색체로 무작위로 통합된다. 이러한 유전자도입 마우스에서, 내인성 면역글로불린 유전자좌는 일반적으로 불활성화되었다. 유전자도입 동물로부터 인간 항체를 수득하는 방법의 검토를 위해, 문헌[Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)]을 참조한다. 또한, 예를 들면, XENOMOUSE™ 기술을 기재한 U.S. 특허 제6,075,181호 및 제6,150,584호; HuMab® 기술을 기재한 U.S. 특허 제5,770,429호; K-MOUSE® 기술을 기재한 U.S. 특허 제7,041,870호, 및 VelociMOUSE® 기술을 기재한 U.S. 특허 출원 공보 제US 2007/0061900호를 참조한다. 이러한 동물에 의해 생성된 무손상 항체로부터의 인간 가변 영역을, 예를 들면, 상이한 인간 불변 영역과 조합함으로써 추가로 변형시킬 수 있다.

[0261] 인간 항체는 또한 하이브리도마-기반 방법에 의해 제조될 수 있다. 인간 단클론성 항체를 생산하기 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주가 기재된 바 있다. (예컨대, 문헌 참조: Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984); Brodeur et al., *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); and Boerner et al., *J. Immunol.*, 147: 86 (1991).) 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생산된 인간 항체가 또한 문헌[참조: Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)]에 기재되어 있다. 추가의 방법들은, 예를 들면, U.S. 특허 제7,189,826호(하이브리도마 세포주로부터의 단클론성 인간 IgM 항체의 생산을 기재함) 및 문헌[참조: Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (인간-인간 하이브리도마를 기재함)]에 기재된 것들을 포함한다. 인간 하이브리도마 기술(Trioma technology)이 또한 문헌[참조: Vollmers and Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005) and Vollmers and Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)]에 기재되어 있다.

[0262] 인간 항체는 또한 인간-유래 파지 디스플레이 라이브러리로부터 선택된 Fv 클론 가변 도메인 서열을 단리함으로써 생성될 수 있다. 그후, 이러한 가변 도메인 서열을 목적하는 인간 불변 도메인과 조합할 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하기 위한 기술은 아래에 기재되어 있다.

[0263] 11. 라이브러리-유래 항체

[0264] 본 발명의 항체는 목적하는 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대해 조합 라이브러리를 스크리닝함으로써 단리될 수 있다. 예를 들면, 파지 디스플레이 라이브러리를 생산하고 목적하는 결합 특징을 갖는 항체에 대해 이러한 라이브러리를 스크리닝하기 위한 각종 방법들이 당업계에 공지되어 있다. 이러한 방법들은, 예컨대, 문헌[참조: Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)]에 검토되어 있고, 예컨대, 문헌[참조: McCafferty et al., *Nature* 348:552-554; Clackson et al., *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, in *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); and Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132(2004)]에 추가로 기재되어 있다.

[0265] 특정 파지 디스플레이 방법에서는, VH 및 VL 유전자의 레퍼토리를 폴리머라제 연쇄 반응(PCR)에 의해 별도로 클로닝하고 파지 라이브러리에서 무작위로 재조합하며, 그후 이것을 문헌[참조: Winter et al., *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994)]에 기재된 바와 같이 항원-결합 파지에 대해 스크리닝할 수 있다. 파지는 전형적으로 항체 단편을, 단일-쇄 Fv (scFv) 단편으로서 또는 Fab 단편으로서 디스플레이한다. 면역화 소스로부터의 라이브러리는 하이브리도마를 구성할 필요 없이 고-친화성 항체에 면역원을 제공한다. 대안적으로, 천연 레퍼토리를 (예컨대, 인간으로부터) 클로닝하여 문헌[참조: Griffiths et al., *EMBO J.*, 12: 725-734 (1993)]에 기재된 바와 같이 어떠한 면역화 없이 광범위한 비-자기 및 또한 자기 항원에 항체의 단일 소스를 제공할 수 있다. 마지막으로, 천연 라이브러리는 또한, 문헌[참조: Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992)]에 기재된 바와 같이, 줄기 세포로부터 비재배열 V-유전자 세그먼트를 클로닝하고, 무작위 서열을 함유하는 PCR 프라이머를 사용하여 초가변 CDR3 영역을 암호화하고 시험관내 재배열을 달성함으로써 합성에 의해 제조될 수 있다. 인간 항체 파지 라이브러리를 기재한 특허 공보는, 예를 들면: US 특허 제5,750,373호, 및 US 특허 공보 제2005/0079574호, 제2005/0119455호, 제2005/0266000호, 제2007/0117126호, 제2007/0160598호, 제2007/0237764호, 제2007/0292936호, 및 제2009/0002360호를 포함한다.

[0266] 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체 또는 항체 단편이 본원에서 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 간주

된다.

6. 다중특이성 항체

특정 실시형태에서, 본원에 제공된 항체는 다중특이성 항체, 예컨대, 이중특이적 항체이다. 다중특이성 항체는 적어도 두 가지 상이한 부위에 대한 결합 특이성을 갖는 단클론성 항체이다. 특정 실시형태에서, 결합 특이성 중의 하나는 노치1, 노치2, 노치3, 노치4, 재기드 1, 및 재기드2로부터 선택된 제1 항원에 대한 것이고; 다른 하나는 상기 목록으로부터 선택된 제2 항원에 대한 것이다. 특정 실시형태에서, 결합 특이성 중의 하나는 노치 1, 노치2, 노치3, 노치4, 재기드 1, 및 재기드2로부터 선택된 제1 항원에 대한 것이고; 다른 하나는 상기 목록 으로부터 선택된 제2 항원에 대한 것이다. 특정 실시형태에서, 이중특이적 항체는 동일한 항원의 두 개의 상이 한 에피토프에 결합할 수 있다. 이중특이적 항체는 전장 항체 또는 항체 단편으로서 제조될 수 있다.

다중특이성 항체를 제조하기 위한 기술들은 상이한 특이성을 갖는 두 개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 제조합 공동-발현(문헌 참조: Milstein and Cuello, Nature 305: 537 (1983)), WO 93/08829, 및 Traunecker et al., EMBO J. 10: 3655 (1991)), 및 "크롭-인-홀" 가공(예컨대, U.S. 특허 제5,731,168호 참조)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 다중-특이성 항체는 또한 항체 Fc-이종이량체 분자를 제조하기 위해 정전 스티어링 (electrostatic steering)을 조작함으로써(제WO 2009/089004A1호); 둘 이상의 항체 또는 단편을 가교결합함으 로써(예컨대, 문헌 참조: US 특허 제4,676,980호, 및 Brennan et al., Science, 229: 81 (1985)); 류신 지퍼를 사용하여 이중-특이성 항체를 제조함으로써(문헌 참조: 예컨대, Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992)); 이중특이적 항체 단편을 제조하기 위해 "디아바디" 기술을 사용함으로써(예컨대, 문헌 참조: Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993)); 및 단일쇄 Fv (sFv) 이량체를 사용함 으으로써(문헌 참조: 예컨대, Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994)); 및 문헌(참조: Tutt et al. J. Immunol. 147: 60 (1991)에 기재된 바와 같은 삼중특이성 항체를 제조함으로써 만들어질 수 있다.

"옥토퍼스(Octopus) 항체"를 포함한 셋 이상의 기능적 항원 결합 부위를 갖는 조작된 항체가 또한 본원에 포함 된다(예컨대, 제US 2006/0025576A1호 참조).

본원의 항체 또는 단편은 제1 항원 뿐만 아니라 또 다른, 상이한 항원에 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 "이중 작용성 FAb" 또는 "DAF"를 포함한다(예를 들면, 제US 2008/0069820호 참조).

7. 항체 변이체

특정 실시형태에서, 본원에 제공된 항체의 아미노산 서열 변이체가 고려된다. 예를 들면, 항체의 결합 친화성 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선시키는 것이 바람직할 수 있다. 항체의 아미노산 서열 변이체는 항체를 암호 화하는 뉴클레오타이드 서열에 적당한 변형을 도입함으로써, 또는 펩타이드 합성에 의해 제조할 수 있다. 이러한 변형은, 예를 들면, 항체의 아미노산 서열 내의 잔기의 결실, 및/또는 삽입 및/또는 치환을 포함한다. 최종 작 제물에 도달하도록 결실, 삽입, 및 치환의 임의의 조합이 이루어질 수 있으며, 단 최종 작제물은 목적하는 특징, 예컨대, 항원-결합을 가져야 한다.

a) 치환, 삽입, 및 결실 변이체

특정 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 치환 돌연변이유발을 위해 관 심있는 부위는 HVR 및 FR을 포함한다. 보존적 치환이 "바람직한 치환"이라는 표제로 표 1에 나타내어져 있다. 보다 상당한 변화들이 "예시적인 치환"이라는 표제로 표 1에 및 아미노산 측쇄 클래스에 관해 아래 추가로 기재 된 바와 같이 제공되어 있다. 아미노산 치환은 목적하는 활성, 예컨대, 보유된/개선된 항원 결합, 감소된 면역 원성, 또는 개선된 ADCC 또는 CDC를 위해 선별된 제품 및 관심 대상인 항체에 도입될 수 있다.

표 1

원래 잔기	예시적 치환	바람직한 치환
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp

Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신	Leu
Leu (L)	Norleucine; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신	Leu

- [0277] 아미노산은 공통의 측쇄 특성에 따라 그룹화될 수 있다:
- [0278] (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- [0279] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- [0280] (3) 산성: Asp, Glu;
- [0281] (4) 염기성: His, Lys, Arg;
- [0282] (5) 쇠 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro;
- [0283] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.
- [0284] 비-보존적 치환은 이들 클래스 중의 하나의 구성원을 다른 클래스로 교체함을 수반할 것이다.
- [0285] 치환 변이체의 한 가지 타입은 모 항체(예컨대, 인간화 또는 인간 항체)의 하나 이상의 초가변 영역 잔기를 치환함을 포함한다. 일반적으로, 추가의 연구를 위해 선택되는 생성된 변이체(들)는 모 항체에 비해 특정 생물학적 특성(예컨대, 증가된 친화도, 감소된 면역원성)에 있어서 변형(예컨대, 개선)을 갖고/갖거나 모 항체의 특정 생물학적 특성을 실질적으로 보유할 것이다. 예시적인 치환 변이체는 친화도 성숙 항체이며, 이것은, 예를 들면, 본원에 기재된 바와 같은 파지 디스플레이-기반 친화도 성숙 기술을 사용하여 통상적으로 생성될 수 있다. 간략하게, 하나 이상의 HVR 잔기를 성숙시키고, 변이체 항체를 파지 상에 디스플레이시키고, 특정 생물학적 활성(예컨대, 결합 친화도)에 대해 선별한다.
- [0286] 변형(예컨대, 치환)은 HVR에서, 예컨대, 항체 친화도를 개선시키기 위해 이루어질 수 있다. 이러한 변형은 HVR "핫스팟(hotspot)", 즉, 체세포 성숙 공정 동안 고주파에서 성숙을 겪는 코돈에 의해 암호화된 잔기(예컨대, 문헌 참조: Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)), 및/또는 항원과 접촉하는 잔기에서 이루어질 수 있으며, 이때 생성된 변이체 VH 또는 VL가 결합 친화도에 대해 시험된다. 이차 라이브러리로부터 작제 및 재선택함에 의한 친화도 성숙은, 예컨대, 문헌[참조: Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001))]에 기재되었다. 친화도 성숙의 몇몇 실시형태에서, 임의의 다양한 방법(예컨대, 오류-유발 PCR, 쇠 셔플링, 또는 올리고뉴클레오타이드-지정 돌연변이유발)에 의한 성숙을 위해 선택된 가변 유전자에 다양성이 도입된다. 그후 이차 라이브러리가 생성된다. 이어서 라이브러리를 선별하여 목적하는 친화도를 갖는 임의의 항체 변이체를 동정한다. 다양성을 도입하는 또 다른 방법은 HVR-지시된 접근법을 포함하며, 여기서 몇몇 HVR 잔기(예컨대, 한번에 4-6개 잔기)가 무작위화된다. 항원 결합에 관련된 HVR 잔기는 특히, 예컨대, 알라닌 주사 돌연변이유발(alanine scanning mutagenesis) 또는 모델링을 사용하여 동정할 수 있다. CDR-H3 및 CDR-L3이 특히 종종 표적화된다.
- [0287] 특정 실시형태에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 이러한 변형이 항체가 항원에 결합하는 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 한 하나 이상의 HVR 내에서 일어날 수 있다. 예를 들면, 결합 친화도를 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 변형(예컨대, 본원에 제공된 바와 같은 보존적 치환)은 HVR에서 이루어질 수 있다. 이러한 변형은, 예를 들면, HVR의 항원 접촉 잔기의 바깥에 있을 수 있다. 상기 제공된 변이체 VH 및 VL 서열의 특정 실시형태에서, 각각의 HVR는 변형되지 않거나, 또는 하나 이상, 두 개 또는 세 개의 아미노산 치환을 함유하지 않는다.
- [0288] 돌연변이유발을 위해 표적화될 수 있는 항체의 잔기 또는 영역의 동정에 유용한 방법을 문헌[참조: Cunningham

and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085]에 기재된 바와 같이 "알라닌 주사 돌연변이유발"이라고 한다. 이 방법에서는, 표적 잔기들(예컨대, arg, asp, his, lys, 및 glu와 같은 하전된 잔기)의 잔기 또는 그룹을 동정하고 중성 또는 음으로 하전된 아미노산(예컨대, 알라닌 또는 폴리알라닌)으로 대체하여 항체와 항원의 상호작용이 영향을 받는지를 측정한다. 추가의 치환은 초기 치환에 대한 기능적 감도를 입증하는 아미노산 위치에서 도입될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가로, 항체와 항원 간의 접촉 지점을 확인하기 위한 항원-항체 복합체의 결정 구조. 이러한 접촉 잔기 및 인접 잔기가 치환을 위한 후보물질로서 표적화되거나 제거될 수 있다. 변이체는 이들이 목적하는 특성을 함유하는지 결정하기 위해 스크리닝될 수 있다.

[0289] 아미노산 서열 삽입은 하나의 잔기 내지는 백 개 이상의 잔기를 함유하는 함유하는 폴리펩타이드의 길이에 이르는 아미노- 및/또는 카복실-말단 융합, 뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 또 다른 삽입 변이체는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 폴리펩타이드 또는 효소(예컨대, ADEPT에 대한)에 대한 항체의 N- 또는 C-말단에 융합을 포함한다.

[0290] b) 글리코실화 변이체

[0291] 특정 실시형태에서, 본원에 제공된 항체는 항체가 글리코실화되는 정도를 증가시키거나 감소시키도록 변형된다. 항체에 대한 글리코실화 부위의 부가 또는 결실은 통상적으로 하나 이상의 글리코실화 부위가 생성되거나 제거되도록 아미노산 서열을 변형시킴으로써 달성될 수 있다.

[0292] 항체가 Fc 영역을 포함하는 경우, 이에 부착된 탄수화물이 변형될 수 있다. 포유동물 세포에 의해 생산된 천연 항체는 전형적으로 Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297에의 N-결합에 의해 일반적으로 부착되는 측쇄 바이안테너리 올리고당을 포함한다. 예를 들면, 문헌[Wright et al. *TIBTECH* 15:26-32 (1997)]을 참조한다. 올리고당은 다양한 탄수화물, 예컨대, 만노스, N-아세틸 글루코사민(GlcNAc), 갈락토스, 시알산, 뿐만 아니라 바이안테너리 올리고당 구조의 "줄기(stem)"에서 GlcNAc에 부착된 푸코스를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 특정한 개선된 특성을 갖는 항체 변이체를 생성하기 위해 본 발명의 항체에서 올리고당의 변형이 이루어질 수 있다.

[0293] 하나의 실시형태에서, Fc 영역에 (직접적으로 또는 간접적으로) 부착된 푸코스가 결핍된 탄수화물 구조를 갖는 항체 변이체가 제공된다. 예를 들면, 이러한 항체 중의 푸코스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 푸코스의 양은, 예를 들면, 제WO 2008/077546호에 기재된 바와 같이, MALDI-TOF 질량 분석법으로 측정하여, Asn 297에 부착된 모든 글리코 구조(예컨대, 복합체, 하이브리드 및 고 만노스 구조)의 총합에 비해, Asn297에서 당 쇄 내의 푸코스의 평균 양을 계산함으로써 결정된다. Asn297는 Fc 영역의 대략 위치 297에 위치한 아스파라긴 잔기를 나타낸다(Fc 영역 잔기의 Eu 넘버링); 그러나, Asn297은 또한, 항체의 미량 서열 변형으로 인해, 위치 297의 대략 ± 3 아미노산 업스트림 또는 다운스트림에, 즉, 위치 294 내지 300 사이에 위치할 수 있다. 이러한 푸코실화 변이체는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 예를 들면, US 특허 공보 제US 2003/0157108호(Presta, L.); US 제2004/0093621호(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)를 참조한다. 몇몇 실시형태에서, N297G 또는 N297A 돌연변이를 포함하는 IgG1 불변 영역은 효과기 기능이 실질적으로 결핍된다. "탈푸코실화된(defucosylated)" 또는 "푸코실-결핍(fucose-deficient)" 항체 변이체에 관한 공보의 예는 다음을 포함한다: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki et al. *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). 탈푸코실화 항체를 생산할 수 있는 세포주의 예는 단백질 푸코실화가 결핍된 Lec13 CHO 세포(Ripka et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986); US Pat Appl No US 2003/0157108 A1, Presta, L; and WO 2004/056312 A1, Adams et al., 특히, 실시예 11), 및 녹아웃 세포주, 예를 들면, 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제 유전자, *FUT8*, 녹아웃 CHO 세포(예컨대, 문헌 참조: Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); and WO2003/085107)를 포함한다.

[0294] 예를 들면, 항체의 Fc 영역에 부착된 바이안테너리 올리고당이 GlcNAc에 의해 양분되어 있는, 이등분된 올리고당을 갖는 항체 변이체가 추가로 제공된다. 이러한 항체 변이체는 감소된 푸코실화 및/또는 개선된 ADCC 융합을 가질 수 있다. 이러한 항체 변이체의 예는, 예를 들면, 제WO 2003/011878호(Jean-Mairet et al.); US 특허 제 6,602,684호(Umana et al.); 및 제US 2005/0123546호(Umana et al.)에 기재되어 있다. Fc 영역에 부착된 올리고당에 적어도 하나의 갈락토스 잔기를 갖는 항체 변이체가 또한 제공된다. 이러한 항체 변이체는 개선된 CDC 기능을 가질 수 있다. 이러한 항체 변이체는, 예를 들면, 제WO 1997/30087호(Patel et al.); 제WO 1998/58964

호(Raju, S.); 및 제WO 1999/22764호(Raju, S.)에 기재되어 있다.

[0295] **c) Fc 영역 변이체**

[0296] 특정 실시형태에서, 하나 이상의 아미노산 변형이 본원에 제공된 항체의 Fc 영역에 도입될 수 있으며, 이에 의해 Fc 영역 변이체를 생성할 수 있다. Fc 영역 변이체는 하나 이상의 아미노산 위치에 아미노산 변형(예컨대, 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열(예컨대, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.

[0297] 특정 실시형태에서, 본 발명은 모두는 아니고 일부만 효과기 기능을 갖는 항체 변이체를 고려하며, 생체내 항체의 반감기가 중요하다 하더라도 특정 효과기 기능(예를 들면, 보체 및 ADCC)가 불필요하거나 유해한 용도를 위해 바람직한 후보물질로 되게 한다. 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 검정을 CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인하기 위해 수행할 수 있다. 예를 들면, Fc 수용체(FcR) 결합 검정은 항체가 FcγR 결합은 결핍되지만(따라서 ADCC 활성이 결핍될 것 같음), FcRn 결합 능력을 보유하도록 보장하기 위해 수행될 수 있다. ADCC를 매개하기 위한 일차 세포, NK는 Fc(RIII) 만을 발현하는 반면 단핵구는 Fc(RI, Fc(RII 및 Fc(RIII을 발현한다. 조혈 세포에서의 FcR 발현이 문헌[참조: Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)]의 464면 표 3에 요약되어 있다. 관심 대상 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 시험관내 검정의 비제한적인 예는 U.S. 특허 제5,500,362호(문헌 참조: Hellstrom, I. et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) and Hellstrom, I et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985); 제5,821,337호(문헌 참조: Bruggemann, M. et al., *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))에 기재되어 있다. 대안적으로, 비-방사성 검정 방법이 사용될 수 있다(예를 들면, 유동 세포계측을 위한 ACT1™ 비-방사성 세포독성 검정(CellTechnology, Inc. Mountain View, CA); 및 CytoTox 96® 비-방사성 세포독성 검정(Promega, Madison, WI)). 이러한 검정에 유용한 효과기 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 및 자연 살해(NK) 세포를 포함한다. 대안적으로, 또는 추가로, 관심 대상 분자의 ADCC 활성은 생체내에서, 예를 들면, 문헌[참조: Clynes et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)]에 기재된 것과 같은 동물 모델에서 평가될 수 있다. C1q 결합 검정이 또한, 항체가 C1q을 결합할 수 없고 이에 따라 CDC 활성이 결핍됨을 확인하기 위해 수행될 수 있다. 예를 들면, 제WO 2006/029879호 및 제WO 2005/100402호의 C1q 및 C3c 결합 ELISA를 참조한다. 보체 활성화를 평가하기 위해, CDC 검정을 수행할 수 있다(예를 들면, 문헌 참조: Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al., *Blood* 101:1045-1052 (2003); and Cragg, M.S. and M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004)). FcRn 결합 및 생체내 제거율/반감기 결정은 또한 당업계에 공지된 방법들을 사용하여 수행할 수 있다(예를 들면, 문헌 참조: Petkova, S.B. et al., *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)).

[0298] 감소된 효과기 기능을 가진 항체는 하나 이상의 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329의 치환을 갖는 것들을 포함한다(U.S. 특허 제6,737,056호). 이러한 Fc 돌연변이체는 알리닌으로의 잔기 265 및 297의 치환을 갖는 소위 "DANA" Fc 돌연변이체를 포함하는, 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327의 둘 이상에 치환을 갖는 Fc 돌연변이체를 포함한다(US 특허 제7,332,581호).

[0299] FcR에 대해 개선된 또는 감소된 결합을 갖는 특정 항체 변이체가 기재되어 있다. (예를 들면, U.S. 특허 제 6,737,056호; 제WO 2004/056312호, 및 문헌[Shields et al., *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)] 참조).

[0300] 특정 실시형태에서, 항체 변이체는 ADCC를 개선시키는 하나 이상의 아미노산 치환, 예컨대, Fc 영역의 위치 298, 333, 및/또는 334 (잔기의 EU 넘버링)에 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다.

[0301] 몇몇 실시형태에서, 예를 들면, US 특허 제6,194,551호, 제WO 99/51642호, 및 문헌[참조: Idusogie et al. *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)]에 기재된 바와 같이, 변경된 (즉, 개선되거나 감소된) C1q 결합 및/또는 보체 의존적 세포독성 (CDC)을 야기하는 변형이 Fc 영역에서 이루어진다.

[0302] 태아로의 모계 IgG의 이동을 책임지는 신생아 Fc 수용체 (FcRn)(문헌 참조: Guyer et al., *J. Immunol.* 117:587 (1976) and Kim et al., *J. Immunol.* 24:249 (1994))에 대한 개선된 결합 및 증가된 반감기를 갖는 항체가 제US2005/0014934A1호(Hinton et al.)에 기재되어 있다. 이러한 항체는 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합을 개선시키는 하나 이상의 치환을 그 안에 갖는 Fc 영역을 포함한다. 이러한 Fc 변이체는 하나 이상의 Fc 영역 잔기: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434에서 치환을 갖는 것들, 예를 들면, Fc 영역 잔기 434에 치환을 갖는 것들을 포함한다(US 특허 제7,371,826호).

[0303] Fc 영역 변이체의 또 다른 예에 관해 또한 문헌[참조: Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)]; U.S. 특허

허 제5,648,260호; U.S. 특허 제5,624,821호; 및 제WO 94/29351호를 참조한다.

[0304] **d) 시스템인 조작된 항체 변이체**

[0305] 특정 실시형태에서, 항체의 하나 이상의 잔기가 시스템인 잔기로 치환된 시스템인 조작된 항체, 예컨대, THIOMAB 항체를 생성하는 것이 바람직할 수 있다. 특정 실시형태에서, 치환된 잔기는 항체의 접근 가능한 부위에서 발생한다. 시스템인으로 이들 잔기를 치환시킴으로써, 반응성 티올 그룹이 항체의 접는 가능한 부위에 위치하게 되고 이것을 사용하여 항체를 다른 모이어티, 예를 들면, 약물 모이어티 또는 링커-약물 모이어티에 접합시켜 본원에 추가로 기재되는 바와 같이 면역접합체를 생성할 수 있다. 특정 실시형태에서, 하기 잔기들 중의 하나 이상이 시스템인으로 치환될 수 있다: 경쇄의 V205(Kabat 넘버링); 중쇄의 A118(EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 영역의 S400(EU 넘버링). 시스템인 조작된 항체는, 예를 들면, U.S. 특허 제7,521,541호에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다.

[0306] **e) 항체 유도체**

[0307] 특정 실시형태에서, 본원에 제공된 항체는 당업계에 공지되어 있고 쉽게 이용 가능한 추가의 비단백질성 모이어티를 함유하도록 추가로 변형될 수 있다. 항체의 유도체화를 위해 적합한 모이어티는 수용성 중합체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 수용성 중합체의 비제한적인 예는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 공중합체, 카복시메틸셀룰로스, 텍스트란, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1,3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레산 무수물 공중합체, 폴리아미노산(단독중합체 또는 랜덤 공중합체), 및 텍스트란 또는 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 단독중합체, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리옥시에톡시화 폴리올(예컨대, 글리세롤), 폴리비닐 알콜, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데히드가 수중 안정성으로 인해 제조시 이점을 가질 수 있다. 중합체는 임의의 분자량의 것일 수 있으며, 분지화되거나 비분지화될 수 있다. 항체에 부착된 중합체의 수는 변할 수 있으며, 하나 이상의 중합체가 부착되는 경우, 이들은 동일하거나 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 사용되는 중합체의 수 및/또는 타입은 개선시키고자 하는 항체의 특별한 특성이나 기능, 항체 유도체가 정의된 조건하에서 치료법에서 사용될 것인지 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 고려사항들에 기초하여 결정될 수 있다.

[0308] 또 다른 실시형태에서, 방사선에의 노출에 의해 선택적으로 가열될 수 있는 항체와 비단백질성 모이어티의 접합체가 제공된다. 하나의 실시형태에서, 비단백질성 모이어티는 탄소 나노튜브이다(문헌 참조: Kam et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005)). 방사선은 임의의 파장일 수 있으며, 보통의 세포에는 유해하지 않지만 비단백질성 모이어티를 항체-비단백질성 모이어티에 근접한 세포가 사멸하는 온도로 가열시키는 파장을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0309] **C. 재조합 방법 및 조성물**

[0310] 항체는, 예를 들면, U.S. 특허 제4,816,567호에 기재된 바와 같이 재조합 방법 및 조성물을 사용하여 제조할 수 있다. 하나의 실시형태에서, 본원에 기재된 항체를 암호화하는 단리된 핵산이 제공된다. 이러한 핵산은 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 VH를 포함하는 아미노산 서열(예컨대, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)를 암호화할 수 있다. 추가의 실시형태에서, 이러한 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터(예컨대, 발현 벡터)가 제공된다. 추가의 실시형태에서, 이러한 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 이러한 하나의 실시형태에서, 숙주 세포는 다음을 포함한다(예컨대, 다음으로 형질전환된다): (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제2 벡터. 하나의 실시형태에서, 숙주 세포는 진핵 세포, 예컨대, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 림프모양 세포(예컨대, Y0, NS0, Sp20 세포)이다. 하나의 실시형태에서, 항체를 제조하는 방법이 제공되며, 여기서, 상기 방법은 상기 제공된 바와 같이 항체를 암호화하는 핵산을 포하하는 숙주 세포를 항체의 발현에 적합한 조건하에서 배양하는 단계, 및 임의로 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 항체를 회수하는 단계를 포함한다.

[0311] 항체의 재조합 생산을 위해, 예를 들면, 상기한 바와 같이 항체를 암호화하는 핵산을 단리하고, 숙주 세포에서 추가의 클로닝 및/또는 발현을 위해 하나 이상의 벡터에 삽입한다. 이러한 핵산은 통상의 과정들(예컨대, 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용함으로써)을 사용하여 쉽게 단리하고 서열분석할 수 있다.

- [0312] 항체-암호화 벡터의 클로닝 및 발현에 적합한 숙주 세포는 본원에 기재된 원핵 세포 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들면, 항체는, 특히 글리코실화 및 Fc 효과기 기능이 필요하지 않은 경우, 박테리아에서 생산될 수 있다. 박테리아에서의 항체 단편 및 폴리펩타이드의 발현을 위해, 예를 들면, U.S. 특허 제5,648,237호, 제5,789,199호, 및 제5,840,523호를 참조한다. (예를 들면, *이. 콜라이*에서의 항체 단편의 발현을 기재한 문헌 [Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254] 참조). 발현 후, 항체를 가용성 분획의 박테리아 세포 페이스트로부터 분리할 수 있고 추가로 정제할 수 있다.
- [0313] 원핵생물 이외에, 글리코실화 경로가 "인간화"되어 일부 또는 전부 인간 글리코실화된 패턴을 갖는 항체를 생성할 수 있는 진균 및 효모 균주를 포함한 사상균 또는 효모균과 같은 진핵 미생물이 항체-암호화 벡터를 위한 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 문헌[Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004), and Li et al., *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)]을 참조한다.
- [0314] 글리코실화 항체의 발현에 적합한 숙주 세포는 또한 다세포 생물(무척추동물 및 척추동물)로부터 유래된다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 곤충 세포와 함께, 특히 스포도페라 프루기페르다 (*Spodoptera frugiperda*) 세포의 형질감염을 위해 사용될 수 있는 수많은 바칼로바이러스 균주가 동정되었다.
- [0315] 식물 세포 배양물이 또한 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들면, US 특허 제5,959,177호, 제6,040,498호, 제6,420,548호, 제7,125,978호, 및 제6,417,429호 (유전자도입 식물에서 항체를 생산하기 위한 PLANTIBODIES™ 기술을 기재함)를 참조한다.
- [0316] 척추동물 세포가 또한 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들면, 현탁액에서 성장하도록 적응된 포유동물 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 또 다른 예는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 주 (COS-7); 인간 배아 신장 주(예를 들면, 문헌[참조: Graham et al., *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)]에 기재된 바와 같은 293 또는 293 세포); 새끼 햄스터 신장 세포(BHK); 마우스 세르톨리 세포(예를 들면, 문헌[참조: Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)]에 기재된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포(CV1); 아프리카 녹색 원숭이(African green monkey) 신장 세포(VERO-76); 인간 자궁경부 암종 세포(HELA); 개 신장 세포(MDCK; 버팔로 랫트 간 세포(BRL 3A); 인간 폐 세포(W138); 인간 간 세포(Hep G2); 마우스 유방 종양(MMT 060562); 예를 들면, 문헌[참조: Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)]에 기재된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 DHFR⁻ CHO 세포(Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); 및 골수종 세포주, 예를 들면, Y0, NS0 및 Sp2/0를 포함한 중국 햄스터 난소(CHO) 세포를 포함한다. 항체 생산에 적합한 특성의 포유동물 숙주 세포주의 검토를 위해, 예를 들면, 문헌[Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)]을 참조한다.
- [0317] **D.검정**
- [0318] 본원에 제공된 항체를 당업계에 공지된 다양한 검정에 의해 이들의 물리적/화학적 특성 및/또는 생물학적 활성에 대해 동정하거나, 선별하거나, 특성화할 수 있다.
- [0319] **1. 결합 검정 및 기타의 검정**
- [0320] 하나의 측면에서, 본 발명의 항체는, 예를 들면, ELISA, 웨스턴 블롯 등과 같은 공지된 방법으로 이의 항원 결합 활성에 대해 시험된다.
- [0321] 또 다른 측면에서, 경쟁 검정이 인간 항원에 결합하기 위해 본원에 기재된 항체 중의 어느 것과 경쟁하는 항체를 동정하는데 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 이러한 경쟁 항체는 본원에 기재된 항체에 의해 결합된 동일한 에피토프에 결합한다.
- [0322] 항체가 결합하는 에피토프를 맵핑하기 위한 상세한 예시적인 방법들이 문헌[참조: Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," in *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ)]에 제공되어 있다.
- [0323] 예시적인 경쟁 검정에서, 고정화된 항원을 항원에 결합하는 제1 표지된 항체 및 항원에 결합하기 위해 제1 항체와 경쟁하는 능력에 대해 시험되는 제2 비표지된 항체를 포함하는 용액에서 항온처리한다. 제2 항체는 하이브리도마 상정액에 존재할 수 있다. 대조군으로서, 고정화된 항원을 제1 표지된 항체는 포함하지만 제2 비표지된 항체를 포함하지 않는 용액에서 항온처리한다. 제1 항체를 항원에 결합시키기 위해 허용 가능한 조건하에서 항온

처리 후, 과량의 비결합 항체를 제거하고, 고정화된 항원과 관련된 표지의 양을 측정한다. 고정화된 항원과 관련된 표지의 양이 대조군 샘플에 비해 시험 샘플에서 실질적으로 감소된다면, 이것은 항원에 결합하기 위해 제2 항체가 제1 항체와 경쟁하고 있음을 나타낸다. 문헌[Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)]을 참조한다.

2. 활성 검정

하나의 측면에서, 생물학적 활성을 갖는 항체를 동정하기 위한 검정이 제공된다. 생물학적 활성은, 예를 들면, 노치 경로의 억제 또는 Wnt 경로의 억제를 포함할 수 있다. 특정의 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체는 노치 경로 및/또는 Wnt 경로에 반응성인 리포터 유전자의 발현을 억제할 수 있는 능력에 대해 시험된다. 비제한적인 예시적인 검정이 실시예에 제공되어 있다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 항체는 이러한 생물학적 활성에 대해 시험된다. 생체내 및/또는 시험관내에서 이러한 생물학적 활성을 갖는 항체가 또한 제공된다.

E. 면역접합체

본 발명은 또한 하나 이상의 세포독성제, 예를 들면, 화학요법제 또는 화학요법 약물, 성장 억제제, 독소(예컨대, 단백질 독소, 박테리아, 진균, 식물, 또는 동물 기원의 효소 활성 독소, 또는 이의 단편), 또는 방사성 동위원소에 접합된 본원의 항체를 포함하는 면역접합체를 제공한다.

하나의 실시형태에서, 면역접합체는 항체가 메이탄시노이드(maytansinoid)(U.S. 특허 제5,208,020호, 제5,416,064호 및 유럽 특허 제EP 0 425 235 B1호 참조); 올리스타틴, 예를 들면, 모노메틸 올리스타틴 약물 모이 어티 DE 및 DF(MMAE 및 MMAF)(U.S. 특허 제5,635,483호 및 제5,780,588호, 및 제7,498,298호 참조); 돌라스타틴; 및 칼리키아미신 또는 이의 유도체(U.S. 특허 제5,712,374호, 제5,714,586호, 제5,739,116호, 제5,767,285호, 제5,770,701호, 제5,770,710호, 제5,773,001호, 및 제5,877,296호; 문헌[Hinman et al., *Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993); and Lode et al., *Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998)] 참조); 안트라사이클린, 예를 들면, 다우노마이신 또는 독소루비신(문헌 참조: Kratz et al., *Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006); Jeffrey et al., *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006); Torgov et al., *Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005); Nagy et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000); Dubowchik et al., *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002); King et al., *J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002); 및 U.S. 특허 제6,630,579호); 메토트렉세이트; 빈데신; 탁산, 예를 들면, 도세탁셀, 파클리탁셀, 라로탁셀, 테세탁셀, 및 오르타탁셀; 트리코테센; 및 CC1065를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 약물에 접합된 항체-약물 접합체(ADC)이다.

또 다른 실시형태에서, 면역접합체는 디프테리아 A 쇄, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, (슈도모나스 에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)로부터의) 외독소 A 쇄, 리신 A 쇄, 아브린 A 쇄, 모텍신 A 쇄, 알파-사르신, 유동(*Aleurites fordii*) 단백질, 디안틴 단백질, 미국 자리공(*Phytolaca americana*) 단백질(PAPI, PAPII, 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아(*momordica charantia*) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스(*sapaonaria officinalis*) 억제제, 젤로닌, 미토젤린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신, 및 트리코테센을 포함하지만 이에 제한되지 않는 효소 활성 독소 또는 이의 단편에 접합된 본원에 기재된 바와 같은 항체를 포함한다.

또 다른 실시형태에서, 면역접합체는 방사접합체를 형성하기 위해 방사성 원자에 접합된 본원에 기재된 바와 같은 항체를 포함한다. 각종 방사성 동위원소가 방사접합체의 생산을 위해 이용 가능하다. 예는 ^{211}At , ^{131}I , ^{125}I , ^{90}Y , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{212}Bi , ^{32}P , ^{212}Pb 및 Lu의 방사성 동위원소를 포함한다. 방사접합체가 검출을 위해 사용되는 경우, 이것은 신티그래프 연구를 위한 방사성 원자, 예를 들면 tc99m 또는 I123, 또는 핵자기 공명(NMR) 영상화(자기 공명 영상화, mri라고도 공지됨)를 위한 스핀 표지, 예를 들면, 요오도-123, 요오도-131, 인듐-111, 불소-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망간 또는 철을 포함할 수 있다.

항체 및 세포독성제의 접합체는 다양한 이작용성 단백질 커플링제, 예를 들면, N-석신이미달-3-(2-피리딜디티오) 프로피오네이트(SPDP), 석신이미달-4-(N-말레이미도메틸) 사이클로헥산-1-카복실레이트(SMCC), 이미노티올란(IT), 이미도에스테르의 이작용성 유도체(예를 들면, 디메틸 아디프이미데이트 HCl), 활성 에스테르(예를 들면, 디석신이미달 수베레이트), 알데히드(예를 들면, 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물(예를 들면, 비스(p-아지도벤조일) 헥사디아민), 비스-디아조늄 유도체(예를 들면, 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트(예를 들면, 톨루엔 2,6-디아미노이소시아네이트), 및 비스-활성 불소 화합물(예를 들면, 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들면, 리신 면역독소는

문헌[참조: Vitetta et al., *Science* 238:1098 (1987)]에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 탄소-14-표지된 1-이소티아시아네이트벤질-3-메틸디에틸렌 트리아민펜타아세트산(MX-DTPA)이 항체에의 방사성 뉴클레오타이드의 접합을 위한 예시적인 킬레이트제이다. 제W094/11026호를 참조한다. 링커는 세포에서 세포독성 약물의 방출을 촉진시키는 "절개 가능한 링커"일 수 있다. 예를 들면, 산-불안정성 링커, 펩티다제-민감성 링커, 광불안정성 링커, 디메틸 링커 또는 디설파이드-함유 링커(문헌 참조: Chari et al., *Cancer Res.* 52:127-131 (1992); U.S. 특허 제5,208,020호)가 사용될 수 있다.

[0332] 본원의 면역접합체 또는 ADC가 명백히 고려되지만, BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 설폰-EMCS, 설폰-GMBS, 설폰-KMUS, 설폰-MBS, 설폰-SIAB, 설폰-SMCC, 및 설폰-SMPB를 포함하지만 이에 제한되지 않는 가교결합제 시약, 및 (예컨대, U.S.A 일리노이주 록퍼드에 소재하는 Pierce Biotechnology, Inc.로부터) 상업적으로 이용 가능한 SVSB(석신이미딜-(4-비닐설폰)벤조에이트)로 제조된 이러한 접합체에 제한되지 않는다.

[0333] F.진단 및 검출을 위한 방법 및 조성물

[0334] 특정 실시형태에서, 본원에 제공된 항체 중의 어느 것이라도 생물학적 샘플 중의 이의 각자의 항원의 존재를 검출하는데 유용하다. 본원에서 사용되는 용어 "검출하는"은 정량적 또는 정성적 검출을 포함한다. 특정 실시형태에서, 생물학적 샘플은 세포 또는 조직, 예를 들면, 암성 조직을 포함한다.

[0335] 하나의 실시형태에서, 진단 또는 검출의 방법에서 사용하기 위한 항체가 제공된다. 추가의 측면에서, 생물학적 샘플 중의 항원의 존재를 검출하는 방법이 제공된다. 특정 실시형태에서, 방법은 생물학적 샘플을 항체를 이의 항원에 결합하기 위해 허용 가능한 조건하에서 본원에 기재된 바와 같은 항체와 접촉시키는 단계, 및 복합체가 항체와 항원 사이에 형성되는지를 검출하는 단계를 포함한다. 이러한 방법은 시험관내 또는 생체내 방법일 수 있다. 하나의 실시형태에서, 항-항체가, 예를 들면, 항원이 환자의 선택을 위한 바이오마커인 경우, 항체를 사용한 치료법에 적합한 대상체를 선택하는데 사용된다.

[0336] 본 발명의 항체를 사용하여 진단될 수 있는 예시적인 장애는 암, 예를 들면, 유방암, 폐암, 뇌암, 자궁경부암, 대장암, 간암, 담관암, 췌장암, 피부암, B-세포 악성 종양, 및 T-세포 악성 종양을 포함한다.

[0337] 특정 실시형태에서, 표지된 항체가 제공된다. 표지는 직접적으로 검출되는 표지 또는 모이어티(예를 들면, 형광성, 발색성, 전자-밀도, 화학발광성, 및 방사성 표지), 뿐만 아니라 예를 들면, 효소 반응 또는 분자 상호작용을 통해 간접적으로 검출되는 모이어티, 예를 들면, 효소 또는 리간드를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예시적인 표지는 방사성 동위원소 ^{32}P , ^{14}C , ^{125}I , ^3H , 및 ^{131}I , 형광단, 예를 들면, 희토류 킬레이트 또는 플루오레세인 및 이의 유도체, 로다민 및 이의 유도체, 단질, 엄벨리페론, 루세리퍼라제, 예컨대, 반딧불이 루시퍼라제 및 박테리아 루시퍼라제(U.S. 특허 제4,737,456호), 루시페린, 2,3-디하이드로프탈라진디온, 호스라디쉬 퍼옥시다제(HRP), 알칼리성 포스포타제, β -갈락토시다제, 글루코아밀라제, 리소자임, 사카라이드 옥시다제, 예컨대, 글루코스 옥시다제, 갈락토스 옥시다제, 및 글루코스-6-포스페이트 데하이드로게나제, 헤테로사이클릭 옥시다제, 예를 들면, 과산화수소를 사용하여 HRP와 같은 염료 전구체를 산화시키는 효소와 커플링된 우리카제 및 크산틴 옥시다제, 락토퍼옥시다제, 또는 마이크로퍼옥시다제, 바이오틴/아비딘, 스핀 표지, 박테리오파지 표지, 안정한 유리 라디칼 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0338] G.약제학적 제형

[0339] 본원에 기재된 바와 같은 항체의 약제학적 제형은 목적하는 정도의 순도를 갖는 이러한 항체를 하나 이상의 임의의 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 동결건조된 제형 또는 수용액의 형태로 제조된다(문헌 참조: *Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)). 약제학적으로 허용되는 담체는 일반적으로 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 무독성이고, 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 완충제, 예를 들면, 포스페이트, 시트레이트, 및 기타의 유기 산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함한 항산화제; 방부제(예를 들면, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드; 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸, 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤, 예를 들면, 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10개 잔기 미만) 폴리펩타이드; 단백질, 예를 들면, 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예를 들면, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 리신; 당류, 이당류, 및 글루코스, 만노스, 또는 텍스트린을 포함한 기타의 탄수화물; 킬레이트제, 예를 들면, EDTA; 당, 예를 들면, 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 짝이온, 예를 들면, 나트륨; 금속 착물(예컨대, Zn-단백질 착

물); 및/또는 비-이온성 계면활성제, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜(PEG). 본원의 예시적인 약제학적으로 허용되는 담체는 간질(interstitial) 약물 분산제, 예를 들면, 가용성 중성-활성 히알루로니다제 당단백질(sHASEGP), 예를 들면, 인간 가용성 PH-20 히알루로니다제 당단백질, 예를 들면, rHuPH20(HYLENEX[®], Baxter International, Inc.)을 추가로 포함한다. rHuPH20을 포함한 특정한 예시적인 sHASEGP 및 사용 방법이 US 특허 공보 제2005/0260186호 및 제2006/0104968호에 기재되어 있다. 하나의 측면에서, sHASEGP가 하나 이상의 추가의 글리코스아미노글리카나제, 예를 들면, 콘드로이티나제와 배합된다.

[0340] 예시적인 동결건조된 항체 제형은 US 특허 제6,267,958호에 기재되어 있다. 수성 항체 제형은 US 특허 제6,171,586호 및 제W02006/044908호에 기재된 것들을 포함하며, 후자 제형은 히스티딘-아세테이트 완충제를 포함한다.

[0341] 본원의 제형은 또한 치료되는 특정 징후에 대해 필요에 따라 하나 이상의 활성 성분, 바람직하게는 서로 불리하게 영향을 미치는 않는 상보성 활성을 갖는 것들을 함유할 수 있다. 예를 들면, 세포독성제, 예컨대, 화학요법제를 추가로 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 활성 성분은 의도된 목적을 위해 효과적인 양으로 조합하여 적절하게 존재한다.

[0342] 활성 성분은 콜로이드성 약물 전달 시스템(예를 들면, 리포솜, 알부민 미소구체, 마이크로에멀전, 나노-입자 및 나노캡슐)에서 또는 매크로에멀전에서 각각, 예를 들면, 코아세르베이션 기법에 의해 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들면, 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐에 포획될 수 있다. 이러한 기법은 문헌[참조: *Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 개시되어 있다.

[0343] 서방출 제제가 제조될 수 있다. 서방출 제제의 적합한 예는 항체를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투성 매트릭스를 포함하며, 당해 매트릭스는 성형품, 예컨대, 필름, 또는 마이크로캡슐의 형태이다.

[0344] 생체내 투여에 사용되는 제형은 일반적으로 멸균성이다. 멸균은, 예를 들면, 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성될 수 있다.

[0345] H. 치료 방법 및 조성물

[0346] 노치 경로 억제와 관련된 독성을 완화시키는 방법이 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 적어도 하나의 노치 경로 억제제로의 처리 전, 동안, 또는 후에 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제를 투여함을 포함한다.

[0347] 하나의 측면에서, 약제로서 사용하기 위한 노치 경로 억제제 및 Wnt 경로 억제제가 제공된다. 추가의 측면에서, 비정상적인 노치 신호전달과 관련된 질환 또는 장애, 예를 들면, 암을 치료하는데 사용하기 위한 노치 경로 억제제 및 Wnt 경로 억제제가 제공된다. 특정 실시형태에서, 치료방법에서 사용하기 위한 노치 경로 억제제 및 Wnt 경로 억제제가 제공된다. 특정 실시형태에서, 노치-매개된 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 노치 경로 억제제 및 Wnt 경로 억제제가 제공된다. 특정 실시형태에서, 본 발명은 유효량의 노치 경로 억제제 및 유효량의 Wnt 경로 억제제를 개체에게 투여함을 포함하여, 암을 가진 개체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 노치 경로 억제제 및 Wnt 경로 억제제를 제공한다. 추가의 실시형태에서, 본 발명은 폐암 성장을 억제하는데 사용하기 위한 노치 경로 억제제 및 Wnt 경로 억제제를 제공한다. 특정 실시형태에서, 본 발명은 유효량의 적어도 하나의 노치 경로 억제제 및 유효량의 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제를 개체에게 투여하여 적어도 하나의 노치 경로 억제제 및 유효량의 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제를 개체에게 투여하여 적어도 하나의 노치 경로 억제제 단독보다도 독성을 덜 가지면서 폐암 성장을 감소시킴을 포함하여, 개체에서 폐암 성장을 감소시키는 방법에서 사용하기 위한 노치 경로 억제제 및 Wnt 경로 억제제를 제공한다. 특정 실시형태에서, 본 발명은 유효량의 적어도 하나의 노치 경로 억제제 및 유효량의 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제를 개체에게 투여하여 적어도 하나의 노치 경로 억제제 단독보다도 독성을 덜 가지면서 유방암 성장을 감소시킴을 포함하여, 개체에서 유방암 성장을 감소시키는 방법에서 사용하기 위한 노치 경로 억제제 및 Wnt 경로 억제제를 제공한다. 상기 실시형태들 중의 어느 하나에 따라 "개체"는 바람직하게는 인간이다.

[0348] 몇몇 실시형태에서, 방법은 본원에 기재된 항-노치 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 항-노치 항체, 및 본원에 기재된 항-LRP 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 항-LRP 항체를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 본원에 기재된 항-노치 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 항-노치 항체, 및 본원에 기재된 항-Fzd 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 항-Fzd 항체를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 본원에 기재된 항-노치 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 항-노치 항체, 및 본원에 기재된 항-Wnt 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 항-Wnt 항체를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 본원에 기재된 항-노치 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 항-노치 항체, 및 본원에 기재된 항-RSPO 항체를 포함하지만 이에 제

유효량의 59R5의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-노치 항체 및 유효량의 13R10, 13R102, 13R103, 89M5, 및 130M23로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-RSPO 항체를 개체에게 투여함을 포함한다. 본원에 기재된 실시형태들 중의 어느 하나에서, 방법은 유효량의 59R5의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-노치 항체 및 유효량의 가용성 프리글드 수용체 54F28을 개체에게 투여함을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 실시형태들 중의 어느 하나에서, 방법은 유효량의 59R5의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-노치 항체 및 유효량의 7E5C8의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-LRP 항체를 개체에게 투여함을 포함할 수 있다.

[0354] 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 52M51의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-노치 항체 및 유효량의 본원에 기재된 Wnt 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 Wnt 경로 억제제를 개체에게 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 52M51의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-노치 항체 및 유효량의 18R5의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-프리글드 항체를 개체에게 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 52M51의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-노치 항체 및 유효량의 13R10, 13R102, 13R103, 89M5, 및 130M23으로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-RSPO 항체를 개체에게 투여함을 포함한다. 본원에 기재된 실시형태들 중의 어느 하나에서, 방법은 유효량의 52M51의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-노치 항체 및 유효량의 가용성 프리글드 수용체 54F28을 개체에게 투여함을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 실시형태들 중의 어느 하나에서, 방법은 유효량의 52M51의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-노치 항체 및 유효량의 7E5C8의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-LRP 항체를 개체에게 투여함을 포함할 수 있다.

[0355] 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 N248A의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-노치 항체 및 유효량의 본원에 기재된 Wnt 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 Wnt 경로 억제제를 개체에게 투여함을 포함한다.

[0356] 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 A-2, B-3, 및 C-1로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-재기드 항체 및 유효량의 본원에 기재된 Wnt 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 Wnt 경로 억제제를 개체에게 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 A-2, B-3, 및 C-1로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-재기드 항체 및 유효량의 YW211.31.62 및/또는 YW210.09로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-LRP 항체 또는 이중특이적 항체를 개체에게 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 A-2, B-3, 및 C-1로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-재기드 항체 및 유효량의 P6C.51.61의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-LRP 항체를 개체에게 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 A-2, B-3, 및 C-1로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-재기드 항체 및 유효량의 가용성 Fzd8 수용체, 예를 들면, FZD8CRD를 개체에게 투여함을 포함한다.

[0357] 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 항-재기드 항체 64R7, 항-재기드 항체 64M14, 항-재기드 항체 133R0201, 항-재기드 항체 133R0203, 항-재기드 항체 133R0205, 항-재기드 항체 64M51, 및 항-재기드 항체 64R1B로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-재기드 항체 및 유효량의 본원에 기재된 Wnt 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 Wnt 경로 억제제를 개체에게 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 항-재기드 항체 64R7, 항-재기드 항체 64M14, 항-재기드 항체 133R0201, 항-재기드 항체 133R0203, 항-재기드 항체 133R0205, 항-재기드 항체 64M51, 및 항-재기드 항체 64R1B로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-재기드 항체, 및 유효량의 18R5의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-프리글드 항체를 개체에게 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 항-재기드 항체 64R7, 항-재기드 항체 64M14, 항-재기드 항체 133R0201, 항-재기드 항체 133R0203, 항-재기드 항체 133R0205, 항-재기드 항체 64M51, 및 항-재기드 항체 64R1B로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-재기드 항체, 및 유효량의 13R10, 13R102, 13R103, 89M5, 및 130M23으로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-RSPO 항체를 개체에게 투여함을 포함한다. 본원에 기재된 실시형태들 중의 어느 하나에서, 방법은 유효량의 항-재기드 항체 64R7, 항-재기드 항체 64M14, 항-재기드 항체 133R0201, 항-재기드 항체 133R0203, 항-재기드 항체 133R0205, 항-재기드 항체 64M51, 및 항-재기드 항체 64R1B로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-재기드 항체, 및 유효량의 가용성 프리글드 수용체 54F28를 개체에게 투여함을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 실시형태들 중의 어느 하나에서, 방법은 유효량의 항-재기드 항체 64R7, 항-재기드 항체 64M14, 항-재기드 항체 133R0201, 항-재기드 항체 133R0203, 항-재기드 항체 133R0205, 항-재기드 항체 64M51, 및 항-재기드 항체 64R1B로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-재기드 항체, 및 유효량의 7E5C8의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-LRP 항체를 개체에게 투여함을 포함할 수 있다.

[0358] 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 4D11 또는 5342-1204-4D11의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-재기드 항체 및 유효량의 본원에 기재된 Wnt 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 Wnt 경로 억제제를 개체에게

투여함을 포함한다.

- [0359] 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 YW26.82의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-DLL 항체 및 유효량의 본원에 기재된 Wnt 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 Wnt 경로 억제제를 개체에게 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 YW26.82의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-DLL 항체 및 유효량의 YW211.31.62 및/또는 YW210.09로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-LRP 항체 또는 이중특이적 항체를 개체에게 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 YW26.82의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-DLL 항체 및 P6C.51.61의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 유효량의 항-LRP 항체를 개체에게 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 YW26.82의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-DLL 항체 및 유효량의 가용성 Fzd8 수용체, 예를 들면, FZD8CRD를 개체에게 투여함을 포함한다.
- [0360] 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 21M18, 305B83, 219R45-MB-21M18, 또는 219R45-MB-21R83으로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-DLL 항체 및 유효량의 본원에 기재된 Wnt 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 Wnt 경로 억제제를 개체에게 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 21M18, 305B83, 219R45-MB-21M18, 또는 219R45-MB-21R83으로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-DLL 항체 및 유효량의 18R5의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-프리즐드 항체를 개체에게 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 21M18, 305B83, 219R45-MB-21M18, 또는 219R45-MB-21R83으로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-DLL 항체 및 유효량의 13R10, 13R102, 13R103, 89M5, 및 130M23으로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-RSPO 항체를 개체에게 투여함을 포함한다. 본원에 기재된 실시형태들 중의 어느 하나에서, 방법은 유효량의 21M18, 305B83, 219R45-MB-21M18, 또는 219R45-MB-21R83으로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-DLL 항체 및 유효량의 가용성 프리즐드 수용체 54F28을 개체에게 투여함을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 실시형태들 중의 어느 하나에서, 방법은 유효량의 21M18, 305B83, 219R45-MB-21M18, 또는 219R45-MB-21R83으로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-DLL 항체 및 유효량의 7E5C8의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-LRP 항체를 개체에게 투여함을 포함할 수 있다.
- [0361] 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 본원에 기재된 노치 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 노치 경로 억제제 및 유효량의 YW211.31.62 및/또는 YW210.09로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-LRP 항체 또는 이중특이적 항체를 개체에게 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 본원에 기재된 노치 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 노치 경로 억제제, 및 유효량의 U.S. 공보 제 2013/0064823호에 기재된 바이파라트트로프 항체를 개체에게 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 본원에 기재된 노치 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 노치 경로 억제제, 및 유효량의 P6C.51.61의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-LRP 항체를 개체에게 투여함을 포함한다.
- [0362] 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 본원에 기재된 노치 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 노치 경로 억제제 및 유효량의 18R5의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-프리즐드 항체를 개체에게 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 본원에 기재된 노치 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 노치 경로 억제제 및 유효량의 B9L9.3의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-프리즐드 항체를 개체에게 투여함을 포함한다.
- [0363] 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 본원에 기재된 노치 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 노치 경로 억제제 및 유효량의 U.S. 공보 제2013/0045209호에 기재된 항-Wnt 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-Wnt 항체를 개체에게 투여함을 포함한다.
- [0364] 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 본원에 기재된 노치 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 노치 경로 억제제 및 유효량의 가용성 프리즐드 54F28을 개체에게 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 본원에 기재된 노치 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 노치 경로 억제제 및 유효량의 가용성 Fzd8 수용체, 예를 들면, FZD8CRD를 개체에게 투여함을 포함한다.
- [0365] 몇몇 실시형태에서, 방법은 유효량의 본원에 기재된 노치 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 노치 경로 억제제 및 유효량의 LGK974, AVN316, 및 PRI-724로부터 선택된 Wnt 경로 억제제를 개체에게 투여함을 포함한다.
- [0366] 몇몇 실시형태에서, 노치 경로 억제와 관련된 독성을 완화시키는 방법이 제공된다. 이러한 독성의 비제한적인 예는 분비 화생, 설사, 위장관 출혈, 간 독성(동양혈관 확장, 소엽중심성 간세포 위축, 담소관 증식, 및 증가된

알라닌 아미노기전이효소), 폐 독성(괴저성 병변을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 심장 독성(괴저성 병변을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 피하 종양, 및 흉선 위축을 포함한다. 예를 들면, 문헌[van Es et al., 2005, *Nature* 435: 959-963; Yan et al., 2010, *Nature* 463: E6-7]을 참조한다. 몇몇 실시형태에서, 독성은 설사이다.

[0367] 몇몇 실시형태에서, 방법은 적어도 하나의 노치 경로 억제제를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제를 투여함을 포함한다. 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제는 적어도 하나의 노치 경로 억제제의 투여 전에, 적어도 하나의 노치 경로 억제제의 투여와 동시에, 또는 적어도 하나의 노치 경로 억제제의 투여 후에 투여될 수 있다.

[0368] 몇몇 실시형태에서, 방법은 A-2, D-3, 및 256A-4로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-노치 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 본원에 기재된 Wnt 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 유효량의 Wnt 경로 억제제를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 A-2, D-3, 및 256A-4로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-노치 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 YW211.31.62 및/또는 YW210.09로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-LRP 항체 또는 이중특이적 항체를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 A-2, D-3, 및 256A-4로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-노치 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 P6C.51.61의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-LRP 항체를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 A-2, D-3, 및 256A-4로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-노치 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 가용성 Fzd8 수용체, 예를 들면, FZD8CRD를 투여함을 포함한다.

[0369] 몇몇 실시형태에서, 방법은 항-노치 항체 59R5를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 본원에 기재된 Wnt 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 Wnt 경로 억제제를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 항-노치 항체 59R5를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 항-프리즐드 항체 18R5를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 항-노치 항체 59R5를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 13R10, 13R102, 13R103, 89M5, 및 130M23으로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-RSPO 항체를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 항-노치 항체 59R5를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 가용성 프리즐드 수용체 54F28을 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 항-노치 항체 59R5를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 항-LRP 항체 7E5C8을 투여함을 포함한다.

[0370] 몇몇 실시형태에서, 방법은 항-노치 항체 52M51을 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 본원에 기재된 Wnt 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 Wnt 경로 억제제를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 항-노치 항체 52M51을 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 항-프리즐드 항체 18R5를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 항-노치 항체 52M51을 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 13R10, 13R102, 13R103, 89M5, 및 130M23으로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-RSPO 항체를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 항-노치 항체 52M51을 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 가용성 프리즐드 수용체 54F28을 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 항-노치 항체 52M51을 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 항-LRP 항체 7E5C8을 투여함을 포함한다.

[0371] 몇몇 실시형태에서, 방법은 N248A의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-노치 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 본원에 기재된 Wnt 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 Wnt 경로 억제제를 투여함을 포함한다.

[0372] 몇몇 실시형태에서, 방법은 A-2, B-3, 및 C-1로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-재기드 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 본원에 기재된 Wnt 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 Wnt 경로 억제제를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 A-2, B-3, 및 C-1로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-재기드 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 YW211.31.62 및/또는 YW210.09로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-LRP 항체 또는 이중특이적 항체를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 A-2, B-3, 및 C-1로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-재기드 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 P6C.51.61의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-LRP 항체를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에

서, 방법은 A-2, B-3, 및 C-1로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-재기드 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 가용성 Fzd8 수용체, 예를 들면, FZD8CRD를 투여함을 포함한다.

[0373] 몇몇 실시형태에서, 방법은 항-재기드 항체 64R7, 항-재기드 항체 64M14, 항-재기드 항체 133R0201, 항-재기드 항체 133R0203, 항-재기드 항체 133R0205, 항-재기드 항체 64M51, 및 항-재기드 항체 64R1B로부터 선택된 항-재기드 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 본원에 기재된 Wnt 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 Wnt 경로 억제제를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 항-재기드 항체 64R7, 항-재기드 항체 64M14, 항-재기드 항체 133R0201, 항-재기드 항체 133R0203, 항-재기드 항체 133R0205, 항-재기드 항체 64M51, 및 항-재기드 항체 64R1B로부터 선택된 항-재기드 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 항-프리즐드 항체 18R5를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 항-재기드 항체 64R7, 항-재기드 항체 64M14, 항-재기드 항체 133R0201, 항-재기드 항체 133R0203, 항-재기드 항체 133R0205, 항-재기드 항체 64M51, 및 항-재기드 항체 64R1B로부터 선택된 항-재기드 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 13R10, 13R102, 13R103, 89M5, 및 130M23으로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-RSPO 항체를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 항-재기드 항체 64R7, 항-재기드 항체 64M14, 항-재기드 항체 133R0201, 항-재기드 항체 133R0203, 항-재기드 항체 133R0205, 항-재기드 항체 64M51, 및 항-재기드 항체 64R1B로부터 선택된 항-재기드 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 가용성 프리즐드 수용체 54F28을 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 항-재기드 항체 64R7, 항-재기드 항체 64M14, 항-재기드 항체 133R0201, 항-재기드 항체 133R0203, 항-재기드 항체 133R0205, 항-재기드 항체 64M51, 및 항-재기드 항체 64R1B로부터 선택된 항-재기드 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 항-LRP 항체 7E5C8을 투여함을 포함한다.

[0374] 몇몇 실시형태에서, 방법은 4D11 또는 5342-1204-4D11의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-재기드 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 본원에 기재된 Wnt 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 Wnt 경로 억제제를 투여함을 포함한다.

[0375] 몇몇 실시형태에서, 방법은 YW26.82의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-DLL 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 본원에 기재된 Wnt 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 Wnt 경로 억제제를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 YW26.82의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-DLL 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 YW211.31.62 및/또는 YW210.09로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-LRP 항체 또는 이중특이적 항체를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 YW26.82의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-DLL 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 P6C.51.61의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-LRP 항체를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 YW26.82의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-DLL 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 가용성 Fzd8 수용체, 예를 들면, FZD8CRD를 투여함을 포함한다.

[0376] 몇몇 실시형태에서, 방법은 21M18, 305B83, 219R45-MB-21M18, 및 219R45-MB-21R83으로부터 선택된 항-DLL 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 본원에 기재된 Wnt 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 Wnt 경로 억제제를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 21M18, 305B83, 219R45-MB-21M18, 및 219R45-MB-21R83으로부터 선택된 항-DLL 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 항-프리즐드 항체 18R5를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 21M18, 305B83, 219R45-MB-21M18, 및 219R45-MB-21R83으로부터 선택된 항-DLL 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 가용성 프리즐드 수용체 54F28을 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 21M18, 305B83, 219R45-MB-21M18, 및 219R45-MB-21R83으로부터 선택된 항-DLL 항체를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 항-LRP 항체 7E5C8을 투여함을 포함한다.

[0377] 몇몇 실시형태에서, 방법은 본원에 기재된 노치 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 노치 경로 억제제를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 YW211.31.62 및/또는 YW210.09로부터 선택된 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-LRP 항체 또는 이중특이적 항체를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 본원에 기재된 노치 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 노치 경로 억제제를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 U.S. 공보 제2013/0064823호에 기재된 바이파라트로프 항체를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 본원에 기재된 노치 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 노치 경로 억제제를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 P6C.51.61의 HVR

또는 가변 영역을 포함하는 항-LRP 항체를 투여함을 포함한다.

- [0378] 몇몇 실시형태에서, 방법은 본원에 기재된 노치 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 노치 경로 억제제를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 18R5의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-프리즐드 항체를 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 본원에 기재된 노치 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 노치 경로 억제제를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 B9L9.3의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-프리즐드 항체를 투여함을 포함한다.
- [0379] 몇몇 실시형태에서, 방법은 본원에 기재된 노치 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 노치 경로 억제제를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 U.S. 공보 제2013/0045209호에 기재된 항-Wnt 항체의 HVR 또는 가변 영역을 포함하는 항-Wnt 항체를 투여함을 포함한다.
- [0380] 몇몇 실시형태에서, 방법은 본원에 기재된 노치 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 노치 경로 억제제를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 가용성 프리즐드 54F28을 투여함을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 본원에 기재된 노치 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 노치 경로 억제제를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 가용성 Fzd8 수용체, 예를 들면, FZD8CRD를 투여함을 포함한다.
- [0381] 몇몇 실시형태에서, 방법은 본원에 기재된 노치 경로 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 노치 경로 억제제를 제공받았거나, 제공받고 있거나, 제공받을 개체에게 유효량의 LGK974, AVN316, 및 PRI-724로부터 선택된 Wnt 경로 억제제를 투여함을 포함한다.
- [0382] 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제의 적어도 1회의 용량이 적어도 하나의 노치 경로 억제제의 적어도 1회의 용량을 투여하기 전 1시간 미만, 2시간 미만, 4시간 미만, 6시간 미만, 8시간 미만, 12시간 미만, 24시간 미만, 36시간 미만, 또는 48시간 미만에 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제의 적어도 1회의 용량이 적어도 하나의 노치 경로 억제제의 적어도 1회의 용량의 투여의 4시간 이내(즉, 투여하기 전 4시간부터 투여한 후 4시간까지의 언제든지), 또는 3시간 이내, 또는 2시간 이내, 또는 1시간 이내에 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제의 적어도 1회의 용량이 적어도 하나의 노치 경로 억제제의 적어도 1회의 용량의 투여 후 1시간 미만, 2시간 미만, 4시간 미만, 6시간 미만, 8시간 미만, 12시간 미만, 24시간 미만, 36시간 미만, 또는 48시간 미만에 투여된다.
- [0383] 추가의 측면에서, 본 발명은 약제의 생산 또는 제조에 있어서의 노치 경로 억제제 및 Wnt 경로 억제제의 용도를 제공한다. 하나의 실시형태에서, 약제는 비정상적인 노치 신호전달과 관련된 질환 또는 장애의 치료용이다. 하나의 실시형태에서, 약제는 암의 치료용이다. 추가의 실시형태에서, 약제는 암을 갖는 개체에게 유효량의 약제를 투여함을 포함하여 암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이다. 하나의 이러한 실시형태에서, 방법은, 예를 들면, 아래에 기재된 바와 같은 유효량의 적어도 하나의 추가의 치료제를 개체에게 투여함을 추가로 포함한다. 상기 실시형태들 중의 어느 것에 따라 "개체"은 인간일 수 있다.
- [0384] 추가의 측면에서, 본 발명은 비정상적인 노치 신호전달과 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 하나의 실시형태에서, 방법은 이러한 질환 또는 장애를 갖는 개체에게 유효량의 적어도 하나의 노치 경로 억제제 및 유효량의 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제를 투여함을 포함한다. 하나의 실시형태에서, 방법은 암을 가진 개체에게 유효량의 적어도 하나의 노치 경로 억제제 및 유효량의 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제를 투여함을 포함한다. 하나의 이러한 실시형태에서, 방법은 아래에 기재된 바와 같은 유효량의 적어도 하나의 추가의 치료제를 개체에게 투여함을 추가로 포함한다. 상기 실시형태들 중의 어느 것에 따라 "개체"은 인간일 수 있다.
- [0385] 추가의 측면에서, 본 발명은 개체에서 암 세포 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 하나의 실시형태에서, 방법은 유효량의 적어도 하나의 노치 경로 억제제 및 유효량의 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제를 개체에게 투여하여 암 세포 성장을 억제시킴을 포함한다. 하나의 실시형태에서, "개체"은 인간이다.
- [0386] 추가의 측면에서, 본 발명은, 예를 들면, 상기 치료방법 중의 어느 것에서 사용하기 위한, 본원에 제공된 노치 경로 억제제 중의 어느 것 및/또는 Wnt 경로 억제제 중의 어느 것을 포함하는 약제학적 제형을 제공한다. 하나의 실시형태에서, 약제학적 제형은 본원에 제공된 노치 경로 억제제 중의 어느 것 및/또는 Wnt 경로 억제제 중의 어느 것 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 약제학적 제형은 본원에 제공된 노치 경로 억제제 중의 어느 것 및/또는 Wnt 경로 억제제 중의 어느 것 및, 예를 들면, 아래에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 상이한 치료제를 포함한다.
- [0387] 본 발명의 노치 경로 억제제 및 Wnt 경로 억제제는 치료법에서 단독으로 또는 다른 제제들과 함께 사용될 수 있

다. 예를 들면, 본 발명의 억제제는 적어도 하나의 추가의 치료제와 공동-투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 추가의 치료제는 세포독성제이다. 특정 실시형태에서, 추가의 치료제는 항체이다.

[0388] 상기 주지된 이러한 병용 요법은 병용 투여(둘 이상의 치료제가 동일한 또는 별도의 제형에 포함되어 있는 경우), 및 별도의 투여를 포함하며, 이 경우, 본 발명의 억제제의 투여는 추가의 치료제 또는 치료제들의 투여 전, 투여와 동시에 및/또는 투여 후에 일어날 수 있다. 하나의 실시형태에서, 적어도 하나의 노치 경로 억제제의 투여 및 적어도 하나의 Wnt 경로 억제제의 투여는 서로 약 1달 내, 또는 약 1주, 2주 또는 3주 내, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일 내에 일어난다. 본 발명의 억제제는 또한 방사선 요법과 함께 사용될 수 있다.

[0389] 본 발명의 억제제 (및 임의의 추가의 치료제)는 비경구, 폐내, 및 비내, 및, 국소 치료를 위해서는 경우에 따라, 병변내 투여를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내, 또는 피하 투여를 포함한다. 투여는, 부분적으로 투여가 짧은지 만성인지에 따라, 임의의 적합한 경로에 의해, 예를 들면, 주사, 예를 들면, 정맥내 또는 피하 주사에 의해 이루어질 수 있다. 다양한 투여 스케줄은 다양한 시점에 걸친 단일 또는 다중 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 농축과 투여, 및 펄스 주입이 본원에서 고려된다.

[0390] 본 발명의 억제제는 양호한 의료 행위와 일치하는 방식으로 제형화되고, 용량화되고, 투여된다. 이러한 맥락에서 고려 인자는 치료되는 특정 장애, 치료되는 특정 포유동물, 개체 환자의 임상 상태, 장애의 원인, 제제의 전달 부위, 투여방법, 투여 스케줄, 및 의사에게 공지된 기타의 인자들을 포함한다. 억제제는 해당 장애를 예방하거나 치료하는데 현재 사용되는 하나 이상의 제제를 필요로 하지 않지만 임의로 이들로 제형화될 수 있다. 이러한 기타 제제의 유효량은 제형에 존재하는 억제제의 양, 장애 또는 치료의 타입, 및 상기 논의된 기타의 인자들에 따라 좌우된다. 이들은 일반적으로 본원에 기재된 바와 같은 투여 경로로 동일한 투여량으로 사용되거나, 본원에 기재된 투여량의 약 1 내지 99%, 또는 적당한 것으로 실험적/임상적으로 결정된 임의의 투여량 및 경로로 사용된다.

[0391] 질환의 예방 또는 치료를 위해, 본 발명의 억제제(단독으로 또는 하나 이상의 다른 추가의 치료제와 함께)의 적합한 투여량은 치료되는 질환의 타입, 억제제의 타입, 질환의 중증도 및 경과, 억제제가 예방 또는 치료 목적으로 투여되는지, 이전 치료법, 환자의 병력 및 억제제에 대한 반응, 및 담당의의 재량에 따라 좌우될 것이다. 억제제는 한꺼번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 환자에게 적절하게 투여된다. 질환의 타입 및 중증도에 따라, 약 1 μ g/kg 내지 15mg/kg(예컨대, 0.1mg/kg-10mg/kg)의 억제제는, 예를 들면, 하나 이상의 별도의 투여에 의해서든, 또는 연속 주입에 의해서든 환자에게 투여하기 위한 초기 후보 투여량일 수 있다. 전형적인 1일 투여량 중의 하나는 상기 언급된 인자들에 따라 약 1 μ g/kg 내지 100mg/kg 또는 그 이상에 이른다. 수 일 또는 그 이상에 걸친 반복된 투여의 경우, 병태에 따라, 치료는 일반적으로 질환 증상의 목적하는 억제가 일어날 때까지 지속될 것이다. 억제제의 하나의 예시적인 투여량은 약 0.05mg/kg 내지 약 10mg/kg의 범위일 것이다. 따라서, 약 0.5mg/kg, 2.0mg/kg, 4.0mg/kg 또는 10mg/kg (또는 이의 임의의 조합)의 하나 이상의 용량이 환자에게 투여될 수 있다. 이러한 용량은 간헐적으로, 예를 들면, (예를 들면, 환자가 약 2 내지 약 20회, 또는 예를 들면, 약 6회 용량의 억제제를 제공받도록) 매주 또는 3주마다 투여될 수 있다. 초기 보다 높은 부하량에 이르는 하나 이상의 보다 낮은 용량이 투여될 수 있다. 예시적인 투여 섭생은 약 4mg/kg의 초기 부하량을 투여한 다음 매주 약 2mg/kg의 유지량의 억제제를 투여함을 포함한다. 그러나, 다른 투여 섭생이 유용할 수 있다. 이러한 치료법의 진행은 통상의 기술 및 검정에 의해 쉽게 모니터링된다.

[0392] 상기 제형 또는 치료방법 중의 어느 것은 상기 논의된 항체 대신에 또는 이에 추가하여 면역접합체를 사용하여 수행할 수 있는 것으로 이해된다.

[0393] I. 제품

[0394] 본 발명의 또 다른 측면에서, 위에 기재된 장애의 치료, 예방 및/또는 진단에 유용한 물질을 함유하는 제품이 제공된다. 제품은 용기, 및 용기 상의 또는 용기와 결합된 패키지 인서트를 포함한다. 적합한 용기는, 예를 들면, 병, 바이알, 시린지, IV 용액 백 등을 포함한다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로부터 형성될 수 있다. 용기는 자체로 또는 병태를 치료, 예방 및/또는 진단하는데 효과적인 또 다른 조성물과 조합된 조성물을 보유하고 멸균 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들면 용기는 피하 주사기에 의해 찔릴 수 있는 마개를 갖는 바이알 또는 정맥내 용액 백일 수 있다). 조성물 중의 적어도 하나의 활성제는 본 발명의 억제제이다. 표지 또는 패키지 인서트는 조성물이 선택되는 병태의 치료에 사용됨을 나타낸다. 더욱이, 제품은 (a) 그 안에 조성물을 함유하는 제1 용기(여기서, 조성물은 노치 경로 억제제를 포함한다); 및 (b) 그 안에 조성물을 함유하는 제2 용기(여기서, 조성물은 Wnt 경로 억제제를 포함한다)를 포함할 수 있다. 본 발명의 이러한 실시형태에서 제

품은 조성물이 특정 병태를 치료하는데 사용될 수 있음을 나타내는 패키지 인서트를 추가로 포함할 수 있다. 대안적으로, 또는 추가로, 제품은 약제학적으로 허용되는 완충제, 예를 들면, 주사용 계균수(BWFI), 포스페이트-완충 염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제2 (또는 제3) 용기를 추가로 포함할 수 있다. 이것은 기타의 완충제, 희석제, 충전제, 니들, 및 시린지를 포함한, 상업적 및 사용자 견지에서 바람직한 기타의 물질을 추가로 포함할 수 있다.

II. 실시예

다음은 본 발명의 방법 및 조성물의 실시예이다. 상기 제공된 일반적인 설명이 제공되는 한, 다양한 기타의 실시형태들이 실행될 수 있다.

실시예 1. 재료 및 방법

마우스

모든 과정은 UCSF 규정 및 지침을 살피면서 수행되었다. 사용되는 마우스 종: C57Bl/6, Lgr5GFPiresCreER (Jax 균주 스톡 번호 008875), Bmi1CreER (Jax 균주 스톡 번호 010531), Axin2lacZ (Jax 균주 스톡 번호 009120), Math1GFP (Jax 균주 스톡 번호 013593), 및 R26RFP (Jax 균주 스톡 번호 007908). 장을 수세하고 냉 유리 플레이트 상에서 심장 관류 후 4% PFA를 사용하여 늘어 놓았다. 교호성 2cm 조각을 두 개의 카세트에 수집하였다. 하나의 카세트는 4% PFA로 4 hr 동안 고정된 다음 4℃에서 밤새 30% 수크로즈와 항온처리하였다. 조직을 냉동된 OCT에 매봉하고 7 μ m로 절개하였다. 또 다른 카세트는 4% PFA로 밤새 고정하고 파라핀 매봉을 위해 가공하여 2 μ m로 절개하였다. 계통 추적에 위해, $Lgr5^{CreER/+};Rosa^{RFP/+}$ 마우스를, 도면 패널에 나타난 시점에서, 옥수수유에 용해시킨 타목시펜으로 0.08mg/g, IP로 처리하였다. 차단 항체 처리를 위해, α -노치1 및 α -노치2 차단 항체의 투여를 도면 패널에 나타난 바와 같이 복강내 주사에 의해 각각 1mg/kg로 제공하였다. α -LRP6 차단 항체는 30mg/kg, IP로 제공하였다. FZD8CRD는 24시간마다 10mg/kg으로 제공하였다.

면역조직화학 및 면역형광법

면역조직화학은 Dako Envision+ 시스템-HRP 중합체 검출 키트를 사용하여 수행하였다. 면역형광 염색을 위해, 샘플을 Dako 단백질-비함유 차단 용액으로 차단하였다. 일차 및 이차 항체를 Dako 항체 희석제에 희석시켰으며 염색 조건은 표 S1에 요약되어 있다. 이차 항체는 Jackson Immunology로부터의 것이었다.

[0402] 표 S1. 당해 연구에서 사용되는 항체

항원	카탈로그#	희석	처리	종	제조사
B-gal	559761	5000	냉각	토끼	MP bioscience
GFP	TP401	5000	파라핀/냉각	토끼	Torrey Pines
GFP	NB100-1614	3000	파라핀/냉각	닭	Novus
Dll4	AF1389	100	냉각	염소	R&D systems
NICD	4147	100	파라핀	토끼	Cell signaling
전장 노치	3608	100	파라핀	토끼	Cell signaling
Dll1	ab10554	200	냉각	토끼	abcam
Math1	SC-98520	300	파라핀/냉각	토끼	Santa Cruz
ckit	af1356	300	파라핀/냉각	염소	R&Dsystems
ki67	TEC3	300	파라핀	쥐	Dako
ki67	rm-9106-s	300	파라핀/냉각	토끼	Thermo
EdU	c10337	500	파라핀/냉각		Invitrogen
Sox9	ab5535	300	파라핀/냉각	토끼	Millipore
EphB3	AF432	100	파라핀/냉각	염소	R&D systems
RFP	600-401-379	1000	파라핀/냉각	토끼	Rockland
b-카테닌	c2206	6000	파라핀	토끼	Sigma
리보자임	A0099	10000	파라핀/냉각	토끼	Dako

[0403]

[0404] LRP6 이중특이적 항체의 작제

[0405] 두 개의 LRP6 특이 항체를 인간 합성 항체 라이브러리로부터 동정하고 최적화하였다(Gong et al., 2010). YW210.09는 LRP6의 E1 도메인에 결합하고 YW211.31.57은 LRP6의 E3E4 도메인에 결합한다. 본 출원인은 YW211.31.62 및 YW210.09 중쇄 이중이량체를 갖는 이중특이적 IgG 하이브리드를 작제하기 위해 knobs-into-holes 조작(Ridgeway et al., 1996)을 사용하였다(Gong, Bourhis et al. 2010; U.S. 공보 제2011/0256127호). 항체를 전장 IgG를 발현하는 이. 콜라이 발현 벡터로 클로닝하였다(Simmons et al., 2002). YW210.09는 Knob 돌연변이를 갖는 IgG 벡터로 클로닝하는 반면 YW211.31.57은 홀(Hole) 돌연변이를 갖는 IgG 벡터로 클로닝하였다. 이중특이적 항체를, 이후에 조합하여 무손상 이중특이적 면역글로불린을 형성하는 중쇄 절반 항체를 발현하는 방법을 사용하여 개발하였다. 절반 항체 발현, 정제 및 조립의 상세한 프로토콜이 기재되어 있다(Spiess et al., 2013). 최종 이중특이적 항체는 무손상 및 감소된 질량 분광계 분석 및 크기 배제 크로마토그래피로 특성화하였다.

[0406] qRTPCR 및 마이크로어레이 분석을 위한 음와의 단리

[0407] C57Bl/6 마우스의 네 개의 그룹에 1mg/kg 노치1 및 노치2 차단 항체, 30mg/kg Lrp6 차단 항체, 1mg/kg 노치1, 노치2 및 30mg/kg Lrp6 차단 항체, 또는 30mg/kg 항-ragweed 항체를 IP 주사하였다. 24 hr 후, 단리된 소장을 세로로 개방하고, 냉 PBS로 세척하였다. 그후 조직을 5mm 조각으로 되도록 토막내고 냉 킬레이션 완충액(2mM EDTA, PBS 중의 0.5mM DL-디티오프레이틀) 중에서 빙상에서 30 min 동안 항온처리하였다. 그후 킬레이션 완충액을 제거하고 조직 단편을 10mL 피펫을 사용하여 냉 PBS 중에서 격렬하게 재현탁시켰다. 조직 덩어리로부터 개별 음와가 방출될 때까지 공정을 반복하였다. 음와 현탁액 분획을 모아서 70 micron 필터를 통해 여과하였다. 음와를 펠렛화시키고 Qiagen RNeasy 미니 키트를 사용하여 RNA를 추출하였다.

[0408] 마이크로어레이 분석

[0409] RNA 샘플을 제어 채널에서 Universal 마우스 RNA를 사용하여 Agilent 마우스 GE 4x44K v2 마이크로어레이에 대해 하이브리드화하였다. 데이터를 ExpressionPlot 버전 3.5 표준 Agilent 파이프라인으로 프로세싱하였으며, 이것은 각각 R 3.0.0, 및 limma 3.6.7을 사용한다. 간략하게, (1) 백그라운드 특이치 (> 50 강도)를 채널 둘 다에

서 메디안 백그라운드 강도로 재설정하였고, (2) 백그라운드 보정은 옵셋을 50으로 하는 "normexp" 방법으로 백그라운드 보정 함수를 사용하여 수행하였으며, (3) 어레이내 정규화(within-array normalization)은 "loess" 방법으로 정규화 WithinArraysfunction을 사용하여 수행하였고, (4) 레플리케이트 프로브를 theaveReps 함수를 사용하여 평균화하였으며, (5) 어레이간 정규화(between-array normalization)는 "Aquantile" 방법으로 normalizeBetweenArrays를 사용하여 수행하였고, (6) 대조군 프로브("A_" 뒤에 숫자로 시작하지 않는 것)는 폐기하였으며, (7) 프로브 발현 수준은 발현 비의 log2로서 요약하였고, (8) 유전자 수준을 수득하기 위해, 하나의 프로브를 4분위수간 범위를 최대화함 사용하여 유전자당 선택하였으며, (9) limma를 차동 발현 분석을 위해 사용하였다. 완전한 데이터가 표 2에 제공되어 있다. 최종 유전자 목록을 수득하기 위한 추가의 분석은 ExpressionPlot: genomebiology.com/2011/12/7/R69를 사용하여 수행하였다.

[0410] 실시예 2. 장 음와에서의 Wnt 및 노치 신호전달의 국소화.

[0411] 음와 항상성을 유지하는데 있어서의 노치 및 Wnt 경로의 역할을 조사하기 위해, 음와 내의 어떠한 세포가 노치 및 Wnt 신호전달을 제공받는지 알아내었다. Wnt 신호전달은 ISC 유지를 위해 필요하며(Fevr, Robine et al. 2007; van Es, Haegbarth et al. 2012), *Lgr5*^{GFP} 및 Wnt 리포터 *Axin2*^{LacZ}의 발현이 CBC에서 검출되었다(도 1a,b). *Axin2*^{LacZ} 발현이 또한 증식 TA 세포에서 검출되었으며(도 1b), 이것은 이러한 사이클링 세포에서의 Wnt 신호전달을 반영한다. 분석된 음와의 대략 76%가 *Math1*^{GFP} 발현이 또한 줄기 세포 구획 및 TA 영역의 가장자리 부근의 세포에서 Wnt 리포터와 겹치는 것으로 나타났다(도 1c, 화살촉; n=3, 분석된 마우스당 ≥100 음와). 이러한 조사결과는 Wnt 신호전달이 분비 세포 운명에 대한 전구세포를 규명하는데 있어서 적극적인 역할을 한다는 개념과 일치한다(Pinto, Gregorieff et al. 2003).

[0412] *Lgr5*는 Wnt 표적 유전자이자 CBC의 확립된 마커이다. *Lgr5*^{GFP}로 표시된 CBC 또한 노치의 전사 활성 형태(NICD)에 대해 긍정적인 것으로 밝혀졌으며(도 1d), 이것은 노치 경로가 ISC에서 활성임을 확인시켜 준다. 핵 NICD 염색이 또한 음와 맨 아래 부분에 비해 가장 근위의 증식 TA 세포에서 검출되었다(도 1e). NICD 염색 및 분비성 전구세포 마커 *Math1*^{GFP}는 결코 이들 세포에서 겹치지 않으며(도 1f; n=3, 분석된 샘플당 ≥100 음와), 주로 흡수성 계통에 기여하는데 있어서의 노치 신호전달의 역할과 일치하였다(Fre, Huyghe et al. 2005; van Es, van Gijn et al. 2005). 이러한 결과는 경로 둘 다 CBC에서 활성이라는 개념을 강화한다. 그러나, *Math1*^{GFP} 및 *Axin2*^{LacZ} 이중 양성 전구세포에 있어서의 NICD의 완전 결핍은 노치 및 Wnt 신호전달 경로가 또한 세포 운명 특화 동안 다른 기능을 가짐을 나타낸다.

[0413] 실시예 3: 노치 신호전달 차단이 ISC 기능을 손상시킨다.

[0414] 노치 및 Wnt 신호전달 경로 둘 다 ISC에서 활성이라는 관찰에 기초하여, 이들 각자의 역할을 약리학적 제제의 사용을 통해 신호전달의 수준을 감소시킴으로써 시험하였다. 노치 수용체 1 및 2의 활성을 특이적으로 차단하는 확립된 항체(Wu, Cain-Hom et al. 2010) 뿐만 아니라 Wnt 공동-수용체 LRP6의 활성을 억제하는 이중특이적 항체(실시예 1: 재료 및 방법)를 사용하였다. 노치1 및 노치2를 함께 억제시키면, ISC 및 TA 세포에서의 NICD 축적의 완전한 상실에 기초하여 노치 신호전달이 효과적으로 차단되고, CBC 형태학의 손실이 유도되었다(도 2a,b). 노치 억제는 또한 TA 영역과 관련된 증식을 감소시키고(도 2c,d), 파넬트 세포 마커 리소자임의 발현을 상당히 증가시켰다(도 2e,f). 이러한 결과는 이러한 투여 섭생이 소장에서 노치 신호전달을 효과적으로 차단한다는 것을 나타내었다.

[0415] ISC 마커 *Lgr5* 및 *Olfm4*는 노치 항체 처리한지 7시간 후 하향조절되었으며(도 3a-d 및 도 4a,b), 이것은 줄기 세포 유지가 노치 경로 억제에 의해 영향을 받는다는 것을 시사한다. 또한, *Lgr5*^{GFP} 및 Ki67 염색 발현에 의해 표시된 증식 CBC의 수는 노치 차단한지 24시간 후 크게 감소되었다(도 5d,l 및 도 3f). 놀랍게도, *Lgr5* 발현은 노치 차단을 개시한지 72시간 후 회복되었으며, *Lgr5*는 음와 기저 전반에 걸쳐 이소성으로 발현되었고 TA 세포에 의해 정상적으로 점유된 영역까지 위로 확장되었다(도 3g,h). 다른 한편으로, 노치 표적 유전자 *Olfm4*의 발현(VanDussen, Carulli et al. 2012) 전체 노치 차단 동안 여전히 하향조절되었다(도 4a-d). 이러한 두 가지 줄기 세포 마커의 발현에 대한 노치 억제의 차등 효과는 별개의 경로 필요성을 반영할 수 있다. 그럼에도 불구하고, *Olfm4* 발현의 확장된 손실은 아래 기재된 줄기 세포 활성화에 대한 결과와 결부되어, *Olfm4* 하향 조절이 줄기 세포 활성화의 손실과 상관성이 있음을 시사한다. 후기 시점에서의 *Lgr5*의 증가된 수준은, 아래에 기재된 바와 같이, Wnt 신호전달에 대한 *Lgr5* 반응성으로 인한 것일 것 같다.

- [0416] 항-Lrp6 차단 항체로의 마우스의 처리는 분비성 전구 세포에 있어서의 현저한 감소를 야기하며(도 2g,h), 이것은 Wnt를 분비 분화에 연결시킨 이전의 보고들과 일치하고(Farin et al., 2012; Pinto, Gregorieff et al. 2003), *Axin2^{LacZ}*가 *Math1^{GFP}* 발현과 겹친다는 관측과 일치한다. 리소자임 염색의 존재에 의해 표시되는 파네트 세포는 항-LRP6 처리의 존재하에서 유지되었다(데이터는 나타내지 않음). Wnt 경로의 약독화는 또한 장에서 정상적인 음와 증식을 유지하면서 CBC에서 *Lgr5^{GFP}* 발현의 손실을 야기하였다(도 2i,j). 이 결과는 상이한 Wnt 신호전달 역치가 증식을 유지하는데 비해 *Lgr5* 수준을 유지하는데 필요하다는 가능성을 제기한다. 항-Lrp6 차단 항체로 처리된 마우스에서 *Axin2^{LacZ}* 수준의 거의 완전한 하향-조절이 관찰되었지만(도 2h), *Axin2^{LacZ}* 리포터가 매우 낮은 수준의 Wnt 신호전달에는 둔감하거나 다른 신호전달 경로(들)로부터의 입력(들)이 항-Lrp6 차단 동안 TA 세포 증식을 유지하는데 역할을 한다는 것이 가능하다.
- [0417] 정상적인 CBC 줄기 세포 다분화능이 노치 및 Wnt 신호전달을 필요로 하는지를 보다 명확하게 알아내기 위해, 유전 계통 추적 실험을 *Lgr5^{CreER/+};Rosa^{RFP/+}* 마우스를 사용하여 수행하였다. 먼저, 타목시펜(Tam)과의 재조합의 유도 전에 마우스에게 노치 차단 항체를 제공하였다. 노치 신호전달이 그대로 남아있는 대조군 마우스와 비교하여(도 2k), Tam 유도 전 노치 차단 항체로의 처리는 *Lgr5*-발현 세포로부터 계통 추적을 완전히 방지하였다(도 2l). 이러한 마우스로부터의 샘플에서, RFP-표시된 세포는 음와 기저에 존재하였고(도 2l, 삽화) 분비 마커 리소자임을 발현하였으며(도 6b), 이것은 CBC가 노치 차단 동안 파네트 세포로 바로 전환되었음을 나타낸다. 또한, 노치 차단 항체를 타목시펜-유도 재조합 후 주사하였다. 이러한 조건 하에서, 음와의 기저로부터의 계통 추적은 음모의 상부 근처의 세포에 남아있는 패치 계통 추적으로부터 거의 완전히 부재한다(도 2m). RFP 표시된 세포가 또한 음와 기저에서 검출되고(도 2m) 리소자임을 발현하였으며(도 6d), 이것은 CBC의 소집단이 노치 차단 동안 파네트 세포를 야기하였음을 나타낸다. 함께, 이러한 결과들은 노치 신호전달이 CBC 줄기 세포 활성화에 필요하다는 것을 보여준다.
- [0418] Tam으로의 유도 전 Lrp6 차단 항체로의 마우스의 처리는 *Lgr5* 계통 추적 사례의 완전 손실을 야기하였다(도 2n). Wnt 신호전달 약독화를 통한 *Lgr5* 발현의 억제와 상실된 줄기 세포 활성화 사이를 구별하기 위해, 재조합을 CBC에서 유도한 다음 Lrp6 차단 항체로 처리하였다. 이것은 대조군 마우스에서 관찰된 바와 유사한 연속(un-interrupted) 계통 추적을 초래하였으며(도 2o), 이는 CBC 줄기 세포가 LRP6 신호전달 약독화 하에서 정상적으로 기능하고, Tam 처리 전에 보여진 계통 추적의 손실이 *Lgr5* 발현의 손실로 인한 것일 수 있음을 나타낸다. 이러한 관측은 항-Lrp6 처리된 동물에서 증식 CBC 및 *Olfm4* 발현의 존재에 의해 입증되었다(도 2j, 도 4e).
- [0419] 실시예 4: 노치 차단은 분비 세포 과형성을 촉진시키는 Wnt 신호전달 상향-조절을 야기한다.
- [0420] Lrp6 차단 항체의 투여에 의한 *Math1^{GFP}* 발현의 하향-조절은 분비 세포 운명 결정의 촉진에 있어서의 Wnt 신호전달에 대한 역할과 일치한다. 실로, *Math1^{GFP}* 발현의 하향-조절은 항-Lrp6 주사한지 24시간 정도로 일찍이 검출되었다(도 5o). 결과적으로, 노치 차단 동안의 Wnt 신호전달 관독을 실험하였다. 노치 차단 항체로 주사 후 7시간 까지, 장 음와는 *Math1^{GFP}* 발현의 분명한 증가 없이(도 5c,g) *Axin2^{LacZ}* 발현의 현저한 증가(도 5b,f)를 나타내었다. 노치 신호전달은 장에서 *Math1*의 발현을 억제하는 것으로 나타났으며(Fre, Huyghe et al. 2005; van Es, van Gijn et al. 2005), *Math1^{GFP}* 발현에 있어서의 상당한 증가가 유사하게 처리한지 24시간 후까지 검출되었다(도 5a,k). 흥미롭게도, 이 시점에서, *Math1^{GFP}*-양성 세포는 *Axin2^{LacZ}* 발현과 겹쳤고, 이것은 증가되었으며(도 5a,j), 이는 노치 분비 과형성 표현형이 높은 수준의 Wnt 신호전달을 활발히 겪는 세포와 상관성이 있음을 나타낸다.
- [0421] 이러한 관측들의 결과로서, 24시간 동안 노치 차단 항체로 처리된 마우스로부터 단리된 장 음와에 대한 발현 마이크로어레이를 사용한 유전자 발현 분석에 이은 qPCR 유효성검사를 수행하였다(도 5a 및 표 2-4). 상부의 달리 발현된 유전자가 진짜 노치 표적(*Olfm4* (log2(배수 변화)=-4.07)) 및 *Neurog3*(log2(배수 변화)=3.83)이었다(Fre, Huyghe et al. 2005; VanDussen, Carulli et al. 2012). 또한, 몇몇 알려진 Wnt 표적 유전자의 상향-조절이 또한 검출되었다. 리간드 *Wnt3*은 Wnt 표적 유전자 *Kit*, *Ccl9*, *Sox4*, *Rnf43*, *Tnfrsf25*와 같이 강하게 상향 조절되었다. Wnt 표적 이외에, 분비 세포 분화의 몇몇 알려진 조절인자, 예를 들면, *Atoh1/Math1*, *Dl14*, *Dl11*, *Pax4*, *Foxa2*, 및 *Nkx2-2*, *Rfx6*, 및 *Neurog3*이 또한 상향 조절되었다. 항-노치 상향-조절된 유전자의 세트 내에서, 두 개의 그룹은 항-LRP6으로의 공동-처리에 대한 반응성에 기초하여 구별되었다. 한 그룹은 항-노치 처리 단독에 비해 발현에 있어서 2배 이상의 감소를 나타내었으며 *Wnt3* 및 *Atoh1/Math1*을 포함한 반면(표 4), 다른

그룹은 항- LRP6 처리에 대해 최소의 반응을 나타내었고 Pax4를 포함하였다(< 2배, 표 5). 최소 반응성 유전자 중의 몇몇이 Wnt 표적 유전자에 대한 스크린에서 이전에 동정되었으며(de Lau et al., 2011), 이것은 항-LRP6 항체로의 처리가 불완전한 Wnt 신호전달 차단을 나타냄을 시사한다. Sox9 및 EphB3과 같은 마이크로어레이 결과에 기초한 다른 Wnt 표적의 발현을 모니터링하였으며, 이들이 또한 초기 노치 차단 동안 증가되는 것으로 밝혀졌다(도 5e,i,m). 따라서, 면역형광 및 마이크로어레이 결과는 노치 신호전달이 Wnt 신호전달을 약독화시켜, 장상피에서 분비 분화를 방지함을 나타낸다.

표 2

항-노치 처리 후 하향조절된 유전자.

유전자 기호	유전자 명칭	log2(배수 변화)
Olfm4	올팩토메딘 4	-4.07
Rbp7	레티놀 결합 단백질 7, 세포성	-3.18
C3	보체 성분 3	-1.75
Cyp1a1	시토크롬 P450, 패밀리 1, 서브패밀리 a, 폴리펩티드 1	-1.74
Ugt2b5	UDP 글루쿠로노실전이효소 2 패밀리, 폴리펩티드 B5	-1.73
Ctse	카텝신 E	-1.68
Ugt2b38	UDP 글루쿠로노실전이효소 2 패밀리, 폴리펩티드 B38	-1.57
Cnn3	칼포닌 3, 산성	-1.52
Ugt2b36	UDP 글루쿠로노실전이효소 2 패밀리, 폴리펩티드 B36	-1.46
Akp3	알칼리성 포스파타제 3, 장, Mn 비요구됨	-1.45
Ascl2	아카테-스쿠트 복합체 동족체 2 (초파리)	-1.45
Tmprss15	막관통 프로테아제, 세린 15	-1.44
Adck3	aarF 도메인 함유 키나아제 3	-1.43
Cbr3	카보닐 환원효소 3	-1.43
Aqp8	아쿠아포린 8	-1.43
Dcn	디코린	-1.39
Sema5a	세마(sema) 도메인, 7개 트롬보스폰딘 반복체 (유형 1 및 유형 1- 유사), 막관통 도메인 (TM) 및 짧은 세포질 도메인, (세마포린) 5A	-1.39
Pdk4	피브루베이트 탈수소효소, 이소엔자임 4	-1.33
Cybrd1	시토크롬 b 환원효소 1	-1.29
Acsn3	아실-CoA 환원효소 중간-쇄 패밀리 구성원 3	-1.29
Rspo1	R-스폰딘 동족체 (아프리카발톱개구리(Xenopus laevis))	-1.28
Lum	루미칸	-1.27
Slc40a1	용매화물 담체 패밀리 40 (철-조절된 수송체), 구성원 1	-1.27
Cyp39a1	시토크롬 P450, 패밀리 39, 서브패밀리 a, 폴리펩티드 1	-1.23
Ugt2b37	UDP 글루쿠로노실전이효소 2 패밀리, 폴리펩티드 B37	-1.22
Slc16a9	용매화물 담체 패밀리 16 (모노카복실산-조절된 수송체), 구성원 9	-1.22
Shmt1	세린 히드록시메틸전이효소 1 (가용성)	-1.2
Msln	메소텔린	-1.18
Nkx6-3	NK6 호메오박스 3	-1.16
Add3	아듀신 3 (감마)	-1.15
Impa2	이노시톨 (미오)-1(또는 4)-모노포스파타제 2	-1.15
Rarres2	레티노산 수용체 반응군 (타자로틴 유도된) 2	-1.14
Ugt2b35	UDP 글루쿠로노실전이효소 2 패밀리, 폴리펩티드 B35	-1.14
Wt1	윌름스 종양 1 동족체	-1.14
Slc14a1	용매화물 담체 패밀리 14 (우레아-조절된 수송체), 구성원 1	-1.13
Upk3b	유로플라킨 3B	-1.13
Pbk	PDZ 결합 키나아제	-1.11
Akr1c12	알도-케토 환원효소 패밀리 1, 구성원 C12	-1.11
1110020G09Rik	RIKEN cDNA 1110020G09 유전자	-1.1
Clu	클루스테린	-1.1
Cth	시스타티오닌분해효소 (시스타티오닌 감마-분해효소)	-1.09
Akr1c14	알도-케토 환원효소 패밀리 1, 구성원 C14	-1.09
Clra	보체 성분 1, r 하위성분 A	-1.07
Cenpp	동원체 단백질 P	-1.07
Angpt2	안지오펜이테틴 2	-1.06

Rgn	레규칼신	-1.06
Ptgis	프로스타글란딘 I2 (프로스타사이클린) 합성효소	-1.05
Adamts2	디스인테그린 및 메탈로캡티다제 (레프로리신 유형) (트롬보스폰딘 유형 1 모티프, 2	-1.05
Fabp4	지방산 결합 단백질 4, 지방세포	-1.03
Scn2b	나트륨 채널, 전압-게이트형, 유형 II, 베타	-1.03
Snx7	분류 백신 7	-1.03
Kcnq1	칼륨 전압-게이트형 채널, 서브패밀리 Q, 구성원 1	-1.03
Lmcd1	LIM 및 시스테인-풍부 도메인 1	-1.03
Aldh1a3	알데히드 탈수소효소 패밀리 1, 서브패밀리 A3	-1.02
Slpi	분비성 백혈구 캡티다제 억제제	-1.02
Stmn1	스타스민 1	-1.02
Hpd1	4-하이드록시페닐피루베이트 디옥시제나제-유사	-1.01
Aqp4	아쿠아포린 4	-1

표 3

[0423]

항-노치 처리 후 상향조절된 유전자.

유전자 기호	유전자 명칭	log2(배수 변화)
Neurog3	뉴로제닌 3	3.83
Cbfa2t3	보조 재-결합 인자, 런트(runt) 도메인, 알파 서브유닛 2, 하기로 전좌됨: 3 (인간)	2.52
Gfra3	신경교 세포주 유도된 신경영양 인자 패밀리 수용체 알파 3	2.44
Kit	Kit 종양유전자	2.42
Rcor2	REST 보조억제인자 2	2.4
Cacnala	칼슘 채널, 전압-의존적, P/Q 유형, 알파 1A 서브유닛	2.24
Cc19	케모카인 (C-C 모티프) 리간드 9	2.21
Rfx6	조절 인자 X, 6	2.21
Kcnh3	칼륨 전압-게이트형 채널, 서브패밀리 H (eag-관련), 구성원 3	2.15
C2cd4b	C2 칼슘-의존적 도메인 함유 4B	2.15
Celf3	CUGBP, Elav-유사 패밀리 구성원 3	2.14
Fcgbp	IgG 결합 단백질의 Fc 단편	2.09
Selm	셀레늄단백질 M	2.04
Rasa4	RAS p21 단백질 활성화인자 4	2.01
Vldlr	매우 낮은 농도의 지질단백질 수용체	1.98
Pax4	쌍형성된 박스 유전자 4	1.97
Atoh1	무조(atonal) 동족체 2 (초파리)	1.96
Gm5595	예측 유전자 5595	1.96
Airn	안티센스 Igf2r RNA	1.93
Qsox1	퀴엑신 Q6 설포히드릴 옥시다제 1	1.91
Wnt3	무날개(wingless)-관련 MMTV 결합 부위 3	1.91
Rapgef3	Rap 구아닌 뉴클레오타이드 교환 인자 (GEF) 3	1.91
Spdef	SAM 지목된 도메인 함유 ets 전사 인자	1.9
Fut2	푸코실전이효소 2	1.88
Phf21b	PHD 핑거 단백질 21B	1.85
Itga6	인테그린 알파 6	1.82
Retnlb	레시스턴 유사 베타	1.82
Dll1	델타-유사 1 (초파리)	1.82
Ern2	핵 신호전달 2에 대한 소포체 (ER)	1.81
Fut1	푸코실전이효소 1	1.8
세르피나9	세린 (또는 시스테인) 캡티다제 억제제, A군 (알파-1 항단백분해효소, 항트립신), 구성원 9	1.79
Hrh3	히스타민 수용체 H3	1.78
Slc17a9	용매화물 담체 패밀리 17, 구성원 9	1.75
Insm1	인슐린종-연관 1	1.75
Rap1g	Rap1 GTPase-활성화 단백질	1.7

Ffar2	무 지방산 수용체 2	1.69
Pla2g2a	포스포리파아제 A2, IIA 기 (혈소판, 윤활액)	1.66
Rep15	RAB15 효과기 단백질	1.65
Creb3l4	cAMP 반응성 요소 결합 단백질 3-유사 4	1.65
Chrm1	콜린성 수용체, 무스카린 1, CNS	1.65
Gpr20	G 단백질-결합된 수용체 20	1.64
Slc15a2	용매화물 담체 패밀리 15 (H+/펩티드 수송체), 구성원 2	1.64
Gadd45g	성장 중지 및 DNA-손상-유도가능한 45 감마	1.62
Syt12	시냅토태그민-유사 2	1.61
Creb3l1	cAMP 반응성 요소 결합 단백질 3-유사 1	1.61
Gsdma2	가스테르민(gasdermin) A2	1.6
Tmem44	막관통 단백질 44	1.6
Phlda1	플래크스트린 동족체-유사 도메인, 패밀리 A, 구성원 1	1.58
Rassf6	Ras 연관 (RalGDS/AF-6) 도메인 패밀리 구성원 6	1.58
Atp2a3	ATPase, Ca++ 수송, 유비쿼터스	1.57
Syt13	시냅토태그민 XIII	1.55
Wtip	WT1-상호작용 단백질	1.55
Sox4	SRY-박스 함유 유전자 4	1.53
Dmpk	근긴장성 이영양증-단백질 키나아제	1.51
Tecpr1	텍토닌 베타-프로펠러 반복체 함유 1	1.5
Pdia5	단백질 이황화 이성질화효소 연관 5	1.5
Bhlha15	염기성 헬릭스-루프-헬릭스 패밀리, 구성원 a15	1.49
Myo5c	미오신 VC	1.49
Utrn	유티로핀	1.48
Tnfrsf25	종양 괴사 인자 서브패밀리, 구성원 25	1.47
Hepacam2	HEPACAM 패밀리 구성원 2	1.46
Celsr3	카드헤린, EGF LAG 7-통과 G-유형 수용체 3 (플라밍고 동족체, 초파리)	1.45
Hpd	4-하이드록시페닐피루브산 디옥시제나제	1.44
Lama5	라미닌, 알파 5	1.43
GaInt12	UDP-N-아세틸-알파-D-갈락토사민:폴리펩티드 N-아세틸갈락토사미닐 전이효소 12	1.43
Gm14207	예측 유전자 14207	1.42
Gent3	클루코사미닐 (N-아세틸) 전이효소 3, 뮤신 유형	1.42
Eya2	눈 부재 2 동족체 (초파리)	1.41
Efcab4a	EF-h 및 칼슘 결합 도메인 4A	1.41
Pde2a	포스포디에스테라아제 2A, cGMP-자극된	1.41
Unc5a	unc-5 동족체 A (벌레 예쁜 꼬마선충(C. elegans))	1.41
Dl14	델타-유사 4 (초파리)	1.39
Tubb2b	튜불린, 베타 2B 부류 IIB	1.38
Foxa2	포크헤드(forkhead) 박스 A2	1.35
Cd97	CD97 항원	1.34
Thbs1	트롬보스폰딘 1	1.33
Pnma2	방종양성 항원 MA2	1.33
Kcnk6	칼륨 내부-정류 채널, 서브패밀리 K, 구성원 6	1.33
Dok7	도킹(docking) 단백질 7	1.31
Txndc5	티오레독신 도메인 함유 5	1.29
Hgfac	간세포 성장 인자 활성화인자	1.29
Olfm1	올팩토메딘 1	1.27
Scnn1a	나트륨 채널, 전압-게페되지 않음, 1 알파	1.26
Gm11937	예측 유전자 11937	1.26
Fxyd3	FXD 도메인 함유 이온 수송체 조절인자 3	1.26
Fam174b	서열 유사성 174를 갖는 패밀리, 구성원 B	1.25
Slc34a1	용매화물 담체 패밀리 34 (인산나트륨), 구성원 1	1.24
Slc2a10	용매화물 담체 패밀리 2 (촉진된 글루코스 수송체), 구성원 10	1.23
Nkx2-2	NK2 전사 인자 관련, 유전자좌 2 (초파리)	1.23
Cfi	보체 성분 인자 i	1.23
L1td1	LINE-1 유형 트랜스포사제 도메인 함유 1	1.23
Agr2	전측 구배 2 (아프리카발톱개구리(Xenopus laevis))	1.23

Ica1	소도 세포 자가항원 1	1.23
Ttc39a	테트라트리코펩티드 반복 도메인 39A	1.22
Hpca	히포칼신	1.21
Dnajc10	DnaJ (Hsp40) 동족체, 서브패밀리 C, 구성원 10	1.21
Fsd11	피브로넥틴 유형 III 및 SPRY 도메인 함유 1-유사	1.21
Rundc3a	RUN 도메인 함유 3A	1.2
B3galt5	UDP-Gal:베타GlcNAc 베타 1,3-갈락토실전이효소, 폴리펩티드 5	1.2
Slc27a3	용매화물 담체 패밀리 27 (지방산 수송체), 구성원 3	1.2
Xlr3b	X-결합 림프구-조절된 3B	1.2
Foxa3	포크헤드(forkhead) 박스 A3	1.2
Slc43a1	용매화물 담체 패밀리 43, 구성원 1	1.18
Sidt1	SID1 막관통 패밀리, 구성원 1	1.18
Cd200	CD200 항원	1.16
Pla2g10	포스포리파아제 A2, X 기	1.16
Chst4	탄수화물 (콘드로이틴 6/케라틴) 설포전이효소 4	1.13
4930404N11Rik	RIKEN cDNA 4930404N11 유전자	1.13
Galnt7	UDP-N-아세틸-알파-D-갈락토사민: 폴리펩티드 N-아세틸갈락토사미닐 전이효소 7	1.13
Gm5796	예측 유전자 5796	1.13
C630004H02Rik	RIKEN cDNA C630004H02 유전자	1.12
St6galnac6	ST6 (알파-N-아세틸-뉴라미닐-2,3-베타-갈락토실-1,3)-N-아세틸갈락토사미나이드 알파-2,6-시아릴전이효소 6	1.12
Capn8	칼페인 8	1.11
Mansc1	MANSC 도메인 함유 1	1.11
Rnf150	환 핑거 단백질 150	1.11
BC057022	cDNA 서열 BC057022	1.1
Wars	트립토판-tRNA 합성효소	1.1
Casz1	캐스터(castor) 동족체 1, 아연 핑거 (초파리)	1.09
Hk2	헥소키나아제 2	1.09
Tbc1d2	TBC1 도메인, 구성원 2	1.09
D10Bwg1379e	DNA 절편, Chr 10 (Brigham & Women's Genetics 1379) 발현됨	1.09
Lrrc27	류신 풍부 반복체 함유 27	1.08
Neurod2	신경성 분화 2	1.08
Gm20558	예측 유전자, 20558	1.08
Pecr	페록시솜 트랜스-2-에노일-CoA 환원효소	1.08
C2cd4a	C2 칼슘-의존적 도메인 함유 4A	1.08
Mcf21	mcf.2 변형 서열-유사	1.08
Gm13023	예측 유전자 13023	1.07
Sgsm1	소형 G 단백질 신호전달 조절인자 1	1.07
Igdcc4	면역글로불린 슈퍼패밀리, DCC 하위부류, 구성원 4	1.07
Rn4.5s	4.5S RNA	1.07
Slc23a3	용매화물 담체 패밀리 23 (핵염기 수송체), 구성원 3	1.06
Fryl	퍼리(furry) 동족체-유사 (초파리)	1.06
Vwa5b2	von Willebrand 인자 A 도메인 함유 5B2	1.06
Fkbp11	FK506 결합 단백질 11	1.05
Nsf	N-에틸말레이미드 융합 단백질	1.04
Krt7	케라틴 7	1.04
Ptpro	단백질 티로신 포스파타제, 수용체 유형, 0	1.03
Cmtm7	CKLF-유사 MARVEL 막관통 단백질 함유 7	1.03
Inf2	역전된 포르민, FH2 및 WH2 도메인 함유	1.03
Tat	티로신 아미노전이효소	1.03
세르피나10	세린 (또는 시스테인) 펩티다제 억제제, A군 (알파-1 항단백분해효소, 항트립신), 구성원 10	1.03
Krtap10-10	케라틴-연관 단백질 10-10	1.03
Slc7a4	용매화물 담체 패밀리 7 (양이온성 아미노산 수송체, y+ 시스템), 구성원 4	1.03
Tmem132a	막관통 단백질 132A	1.03
Naip1	NLR 패밀리, 세포사멸 억제 단백질 1	1.02
Hsp90b1	열 충격(heat shock) 단백질 90, 베타 (Grp94), 구성원 1	1.02

Pqlc1	PQ 루프 반복체 함유 1	1.02
Pdia4	단백질 이황화 이성질화효소 연관 4	1.02
Zc3h7a	아연 핑거 CCCH 유형 함유 7 A	1.02
Map3k15	미토젠-활성화된 단백질 키나아제 키나아제 키나아제 15	1.01
Mex3a	mex3 동족체 A (벌레 예쁜 꼬마선충(C. elegans))	1.01
Sgsm3	소형 G 단백질 신호전달 조절인자 3	1.01
Rmrp	미토콘드리아 RNAase P의 RNA 성분	1.01

표 4

[0424]

항-노치 및 항-Lrp6 처리 후 하향조절된 유전자.

유전자 기호	유전자 명칭	노치 차단 으로 인한 log2(배수 변화)	log2(배수 변화) 노치_Lrp6 (노치와 비교하여)
Cbfa2t3	보조 재-결합 인자, 런트(runt) 도메인, 알파 서브유닛 2, 하기로 전좌됨: 3 (인간)	2.52	-1.43
Kit	Kit 종양유전자	2.42	-1.28
Rcor2	REST 보조억제인자 2	2.4	-0.958
Cacna1a	칼슘 채널, 전압-의존적, P/Q 유형, 알파 1A 서브유닛	2.24	-1.13
Rfx6	조절 인자 X, 6	2.21	-1.34
Kcnh3	칼륨 전압-의존적 채널, 서브패밀리 H (eag-관련), 구성원 3	2.15	-1.23
C2cd4b	C2 칼슘-의존적 도메인 함유 4B	2.15	-1.47
Celf3	CUGBP, Elav-유사 패밀리 구성원 3	2.14	-1.35
Fcgbp	IgG 결합 단백질의 Fc 단편	2.09	-1.22
Rasa4	RAS p21 단백질 활성인자 4	2.01	-1.07
Vldlr	매우 낮은 농도의 지질단백질 수용체	1.98	-1.38
Gm5595	예측 유전자 5595	1.96	-1.18
Atoh1	무조(atonal) 동족체 1 (초파리)	1.96	-0.928
Airn	안티센스 Igf2r RNA	1.93	-1.74
Wnt3	무날개(wingless)-관련 MMTV 결합 부위 3	1.91	-1.22
Rapgef3	Rap 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 (GEF) 3	1.91	-1.38
Qsox1	퀴에신 Q6 설포히드릴 옥시다제 1	1.91	-1.27
Spdef	SAM 지목된 도메인 함유 ets 전사 인자	1.9	-0.955
Fut2	푸코실전이효소 2	1.88	-1.73
Phf21b	PHD 핑거 단백질 21B	1.85	-1.42
Dl11	델타-유사 1 (초파리)	1.82	-1.05
Itga6	인테그린 알파 6	1.82	-1.13
Retnlb	레티스틴 유사 베타	1.82	-1.29
Ern2	핵 신호전달 2에 대한 소포체 (ER)	1.81	-1.27
Fut1	푸코실전이효소 1	1.8	-1.18
14581	독립 성장 인자 1	1.77	-1.26
Slc17a9	용매화물 담체 패밀리 17, 구성원 9	1.75	-1.55
Rap1g	Rap1 GTPase-활성화 단백질	1.7	-0.982
Ffar2	무 지방산 수용체 2	1.69	-1.27
Pla2g2a	포스포리파아제 A2, IIA 기 (혈소판, 유효액)	1.66	-1.21
Chrm1	콜린성 수용체, 무스카린 1, CNS	1.65	-1.38
Slc15a2	용매화물 담체 패밀리 15 (H+/펩티드 수송체), 구성원 2	1.64	-1.61
Gpr20	G 단백질-결합된 수용체 20	1.64	-1.21
Gadd45g	성장 중지 및 DNA-손상-유도가능한 45 감마	1.62	-1.06
Syt12	시냅토타그민-유사 2	1.61	-1.25
Gsdma2	가스테르민(gasdermin) A2	1.6	-1.41
Rassf6	Ras 연관 (RalGDS/AF-6) 도메인 패밀리 구성원 6	1.58	-1.14
Atp2a3	ATPase, Ca++ 수송, 유비퀴터스	1.57	-1.04

Wtip	WT1-상호작용 단백질	1.55	-1.48
Dmpk	근긴장성 이영양증-단백질 키나아제	1.51	-1.05
Pdia5	단백질 이황화 이성질화효소 연관 5	1.5	-0.946
Tecpr1	텍토닌 베타-프로펠러 반복체 함유 1	1.5	-1.06
Myo5c	미오신 VC	1.49	-1.11
Utrn	유트로핀	1.48	-1.39
Tnfrsf25	종양 괴사 인자 서브패밀리, 구성원 25	1.47	-1.47
Celsr3	카드헤린, EGF LAG 7-통과 G-유형 수용체 3 (플라밍고 동족체, 초파리)	1.45	-1.2
Galnt12	UDP-N-아세틸-알파-D-갈락토사민:폴리펩티드 N-아세틸갈락토사미닐전이효소 12	1.43	-0.924
Lama5	라미닌, 알파 5	1.43	-1.39
Gcnt3	클루코사미닐 (N-아세틸) 전이효소 3, 뮤신 유형	1.42	-0.903
Pde2a	포스포디에스테라아제 2A, cGMP-자극된	1.41	-0.951
Eya2	눈 부재 2 동족체 (초파리)	1.41	-0.91
D114	델타-유사 4 (초파리)	1.39	-0.956
1300002K09Rik	RIKEN cDNA 1300002K09 유전자	1.36	-0.96
1810019D21Rik	RIKEN cDNA 1810019D21 유전자	1.35	-1.2
Cd97	CD97 항원	1.34	-1.06
Thbs1	트롬보스폰딘 1	1.33	-1.09
Kcnk6	칼륨 내부-정류 채널, 서브패밀리 K, 구성원 6	1.33	-1.08
L1td1	LINE-1 유형 트랜스포사제 도메인 함유 1	1.23	-1.02
Slc2a10	용매화물 담체 패밀리 2 (촉진된 글루코스 수송체), 구성원 10	1.23	-0.95
Cfi	보체 성분 인자 i	1.23	-1.12
Slc27a3	용매화물 담체 패밀리 27 (지방산 수송체), 구성원 3	1.2	-1.13
B3galnt5	UDP-Gal:베타GlcNAc 베타 1,3-갈락토실전이효소, 폴리펩티드 5	1.2	-1.44
Cd200	CD200 항원	1.16	-1.41
Chst4	탄수화물 (콘드로이틴 6/케라탄) 설포전이효소 4	1.13	-0.949
St6galnac6	ST6 (알파-N-아세틸-뉴라미닐-2,3-베타-갈락토실-1,3)-N-아세틸갈락토사미나이드 알파-2,6-시아릴전이효소 6	1.12	-1.01
Capn8	칼페인 8	1.11	-0.966
Hk2	헥소키나아제 2	1.09	-0.903
Rn4.5s	4.5S RNA	1.07	-1.23
Nsf	N-에틸말레이미드 융합 단백질	1.04	-1.27
세르피나10	세린 (또는 시스테인) 펩티다제 억제제, A군 (알파-1 항단백분해효소, 항트립신), 구성원 10	1.03	-0.933
Hsp90b1	열 충격(heat shock) 단백질 90, 베타 (Grp94), 구성원 1	1.02	-1.26
Zc3h7a	아연 핑거 CCCH 유형 함유 7 A	1.02	-1.11
Pdia4	단백질 이황화 이성질화효소 연관 4	1.02	-1.11
Chpf2	콘드로이틴 중합 인자 2	1	-1.35

표 5

[0425]

항-노치 및 조합 항-노치/항-Lrp6 처리 후 유전자 발현 변화.

유전자 기호	유전자 명칭	log2(배수 변화) 노치 처리	log2(배수 변화) 노치_LRP6 (노치와 비교하여)
Neurog3	뉴로제닌 3	3.83	+0.548
Gfra3	신경교 세포주 유도된 신경영양 인자 패밀리 수용체 알파 3	2.44	-0.463
Rcor2	REST 보조억제인자 2	2.41	-0.965
Cc19	케모카인 (C-C 모티프) 리간드 9	2.21	-0.713
Selm	셀레늄단백질 M	2.05	-0.632

Pax4	쌍형성된 박스 유전자 4	1.97	-0.824
Atoh1	무조(atonal) 동족체 1 (초파리)	1.96	-0.927
Spdef	SAM 지목된 도메인 함유 ets 전사 인자	1.91	-0.96
세르피나9	세린 (또는 시스테인) 펩티다제 억제제, A군 (알파-1 항단백분해효소, 항트립신), 구성원 9	1.79	-0.565
Hrh3	히스타민 수용체 H3	1.78	-0.694
Insm1	인슐린중-연관 1	1.75	-0.0589
Rap1궤	Rap1 GTPase-활성화 단백질	1.71	-0.989
Rep15	RAB15 효과기 단백질	1.65	-0.864
Creb3l4	cAMP 반응성 요소 결합 단백질 3-유사 4	1.65	-0.697
Creb3l1	cAMP 반응성 요소 결합 단백질 3-유사 1	1.62	-0.887
Phlda1	플래크스트린 동족체-유사 도메인, 패밀리 A, 구성원 1	1.6	-0.679
Tmem44	막관통 단백질 44	1.6	-0.715
Syt13	시냅토타그민 XIII	1.56	-0.702
Sox4	SRY-박스 함유 유전자 4	1.53	-0.333
Pdia5	단백질 이황화 이성질화효소 연관 5	1.5	-0.949
Bhlha15	염기성 헬릭스-루프-헬릭스 패밀리, 구성원 a15	1.49	-0.8
Hepacam2	HEPACAM 패밀리 구성원 2	1.46	-0.824
Galnt12	UDP-N-아세틸-알파-D-갈락토사민:폴리펩티드 N-아세틸갈락토사미닐전이효소 12	1.45	-0.938
Hpd	4-하이드록시페닐피루브산 디옥시제나제	1.44	-0.685
5330417C22Rik	RIKEN cDNA 5330417C22 유전자	1.44	-0.805
Pde2a	포스포디에스테라아제 2A, cGMP-자극된	1.42	-0.958
Gm14207	예측 유전자 14207	1.42	-0.369
Efcab4a	EF-h 및 칼슘 결합 도메인 4A	1.41	-0.823
Gcnt3	글루코사미닐 (N-아세틸) 전이효소 3, 뮤신 유형	1.41	-0.903
Unc5a	unc-5 동족체 A (벌레 예쁜 꼬마선충(C. elegans))	1.41	-0.829
Eya2	눈 부재 2 동족체 (초파리)	1.4	-0.909
D114	델타-유사 4 (초파리)	1.39	-0.956
Tubb2b	튜불린, 베타 2B 부류 IIB	1.38	-0.23
Foxa2	포크헤드(forkhead) 박스 A2	1.35	-0.355
1300002K09Rik	RIKEN cDNA 1300002K09 유전자	1.35	-0.959
Pnma2	방종양성 항원 MA2	1.33	-0.419
Dok7	도킹(docking) 단백질 7	1.31	-0.801
Txndc5	티오레독신 도메인 함유 5	1.31	-0.865
Hgfac	간세포 성장 인자 활성화인자	1.29	-0.863
Gm11937	예측 유전자 11937	1.27	0.0122
Olfm1	올팩토메딘 1	1.27	-0.369
Agr2	전측 구배 2 (아프리카발톱개구리(Xenopus laevis))	1.27	-0.761
Fxyd3	FXD 도메인 함유 이온 수송체 조절인자 3	1.26	-0.248
Scnn1a	나트륨 채널, 전압-개폐되지 않음, 1 알파	1.26	-0.718
Fam174b	서열 유사성 174를 갖는 패밀리, 구성원 B	1.25	-0.626
Slc34a1	용매화물 담체 패밀리 34 (인산나트륨), 구성원 1	1.24	-0.775
Dnajc10	DnaJ (Hsp40) 동족체, 서브패밀리 C, 구성원 10	1.24	-0.645
Ical	소도 세포 자가항원 1	1.23	-0.735
Slc2a10	용매화물 담체 패밀리 2 (촉진된 글루코스 수송체), 구성원 10	1.23	-0.95
Nkx2-2	NK2 전사 인자 관련, 유전자좌 2 (초파리)	1.23	-0.66
Ttc39a	테트라트리코펩티드 반복 도메인 39A	1.22	-0.768
Hpca	히포칼신	1.21	-0.787
Fsd11	피브로넥틴 유형 III 및 SPRY 도메인 함유 1-유사	1.21	-0.822
Rundc3a	RUN 도메인 함유 3A	1.2	-0.619
2210020M01Rik	RIKEN cDNA 2210020M01 유전자	1.2	-0.817
Foxa3	포크헤드(forkhead) 박스 A3	1.2	-0.488

Xlr3b	X-결합 림프구-조절된 3B	1.2	-0.6
Sid1	SID1 막관통 패밀리, 구성원 1	1.19	-0.894
Slc43a1	용매화물 담체 패밀리 43, 구성원 1	1.18	-0.758
Pla2g10	포스포리파아제 A2, X 기	1.16	-0.679
Wars	트립토판-tRNA 합성효소	1.14	-0.433
C630004H02Rik	RIKEN cDNA C630004H02 유전자	1.13	
Galnt7	UDP-N-아세틸-알파-D-갈락토사민: 폴리펩티드 N-아세틸갈락토사미닐전이효소 7	1.13	
Chst4	탄수화물 (콘드로이틴 6/케라틴) 설포전이효소 4	1.13	
4930404N11Rik	RIKEN cDNA 4930404N11 유전자	1.13	
Gm5796	예측 유전자 5796	1.12	
Hk2	헥소키나아제 2	1.11	
Rnf150	환 핑거 단백질 150	1.11	
Capn8	칼페인 8	1.11	
Mansc1	MANSC 도메인 함유 1	1.11	
Tbcd12	TBC1 도메인, 구성원 2	1.1	
BC057022	cDNA 서열 BC057022	1.1	
D10Bwg1379e	DNA 절편, Chr 10 (Brigham & Women's Genetics 1379) 발현됨	1.09	
Mcf2l	mcf.2 변형 서열-유사	1.09	
Casz1	캐스터(castor) 동족체 1, 아연 핑거 (초파리)	1.09	
Pecr	페록시숨 트랜스-2-에노일-CoA 환원효소	1.08	
C2cd4a	C2 칼슘-의존적 도메인 함유 4A	1.08	
Lrrc27	류신 풍부 반복체 함유 27	1.08	
Neurod2	신경성 분화 2	1.08	
Gm20558	예측 유전자, 20558	1.08	
Gm13023	예측 유전자 13023	1.07	
Igdcc4	면역글로불린 슈퍼패밀리, DCC 하위부류, 구성원 4	1.07	
Sgsm1	소형 G 단백질 신호전달 조절인자 1	1.06	
Slc23a3	용매화물 담체 패밀리 23 (핵염기 수송체), 구성원 3	1.06	
Inf2	역전된 포르민, FH2 및 WH2 도메인 함유	1.06	
Fryl	퍼리(furry) 동족체-유사 (초파리)	1.06	
Vwa5b2	von Willebrand 인자 A 도메인 함유 5B2	1.06	
Fkbp11	FK506 결합 단백질 11	1.05	
Krt7	케라틴 7	1.04	
Tmem132a	막관통 단백질 132A	1.04	
Krtap10-10	케라틴-연관 단백질 10-10	1.04	
Cmtm7	CKLF-유사 MARVEL 막관통 단백질 함유 7	1.03	
Slc7a4	용매화물 담체 패밀리 7 (양이온성 아미노산 수송체, y+ 시스템), 구성원 4	1.03	
Ptpro	단백질 티로신 포스포타제, 수용체 유형, 0	1.02	
Naip1	NLR 패밀리, 세포사멸 억제 단백질 1	1.02	
Pqlc1	PQ 루프 반복체 함유 1	1.02	
Tat	티로신 아미노전이효소	1.02	
세르피나10	세린 (또는 시스테인) 펩티다제 억제제, A군 (알파-1 항단백분해효소, 항트립신), 구성원 10	1.02	
Rmrp	미토콘드리아 RNAase P의 RNA 성분	1.01	
Map3k15	미토젠-활성화된 단백질 키나아제 키나아제 키나아제 15	1.01	
Sgsm3	소형 G 단백질 신호전달 조절인자 3	1.01	
Mex3a	mex3 동족체 A (벌레 예쁜 꼬마선충(C. elegans))	1.01	

[0426] 실시예 5: Wnt 신호전달 상향-조절은 파넬트 세포 과형성과는 무관하게 일어난다

[0427] 파넬트 세포는 소장에서 *Wnt3*의 주요 소스이며, 이것이 본 출원인으로 하여금 파넬트 세포 과형성이 Wnt 신호전

달 상향-조절이 노치 차단 동안 달성되는 유일한 메카니즘을 나타내는지를 물어보게 하였다. 파네트 세포 마커 *Defa1*의 수준(마이크로어레이 데이터는 나타내지 않음) 및 소장에서의 리소자임 염색(도 9a,b)은 24시간 시점에서 상당히 증가하지 않았다. 파네트 세포가 Wnt 반응에 필요한지를 시험하기 위해, 본 출원인은 분비성 전구세포 뿐만 아니라 파네트 세포를 포함한 분화된 분비 세포 둘 다가 결핍된 *Villin Cre;Math1^{f1/f1}* 마우스에서 노치 신호전달을 차단시켰다. *Villin Cre;Math1^{f1/f1}* 마우스는 노치 차단으로 변하지 않는 상당히 감소된 수준의 *Defa1*을 가졌다(도 9c). 이러한 마우스는, 이들의 대조군 한배세포와 같이, 노치 차단 후 증가된 Ki67 및 SOX9 염색을 갖는 것으로 나타났으며(도 9d-j), 이것은 Wnt 신호전달이 파네트 세포의 완전한 부재 하에서도 상향-조절되었음을 우리에게 시사하였다. 이러한 방안을 시험하기 위해, 본 출원인은 *Villin Cre;Math1^{f1/f1}* 처리된 마우스의 장에서의 Wnt 표적 유전자, Wnt 동형, 및 *R스폰딘1-4*의 수준을 실험하였다. Wnt3이 파네트 세포에 의해 제조된다는 생각과 일치하게 Wnt3은 파네트 세포가 결핍된 마우스에서 상향-조절되지 않았지만(도 9k), 본 출원인은 몇몇 Wnt 표적 유전자의 일관된 상향-조절(도 5z) 뿐만 아니라 간엽조직 유래 *Wnt5a* 및 상피 유래 *Wnt9b*(도 5z-1)를 관찰하였다. 중요하게도, *Wnt9b*는 오가노이드(organoid) 성장 검정에서 *Wnt3*의 손실을 보충하는 것으로 이전에 나타났으며(Farin et al., 2012) *Wnt5a*는 또한 소장에서 증식을 증대시키는 것으로 나타났다(Cervantes et al., 2009). 또한, Wnt 신호전달 효능제 *R스폰딘4(Rspo4)*는 WT 및 *Villin Cre;Math1^{f1/f1}* 처리된 마우스 둘 다에서 상당히 증가되었다(도 9m 및 도 5z-1).

[0428] 이러한 결과로부터, 본 출원인은, 대조군 마우스에서 노치 신호전달이 차단되는 경우 파네트 세포가 Wnt 단백질의 중요한 소스인 것 같지만, 소장은 파네트 세포의 부재하에서 여전히 Wnt 반응을 증가(mount)시킬 수 있는 것으로 결론짓는다. 더욱이, 대조군 마우스에서 노치 신호전달의 손실로 인한 Wnt 경로의 활성화가 정식 리간드 *Wnt9b* 및 Wnt 신호전달 효능제 *Rspo4*의 상향-조절을 통한 Wnt 신호전달의 초기 증폭으로부터 아마도 적어도 부분적으로 야기되는 것 같다. 그후, 계속되는 파네트 세포 파형성에서 기인하는 후속적인 *Wnt3* 생산이 분비 세포 운명 결정을 제자리에 가둘 수 있다.

[0429] 실시예 6: 노치 및 Wnt 차단 항체로의 공동-처리가 분비 세포 화생을 구제한다.

[0430] 증가된 Wnt 신호전달이 노치 표현형의 원인이 되는지를 기능적으로 결정하기 위해, 노치 및 Lrp6 차단 항체로의 공동-처리를 시험하였다. 추가의 마이크로어레이 분석을 수행하였으며, 노치 차단 하에서 상향 조절된 유전자가 Lrp6 차단 항체로의 공동-처리에 의해 일부 또는 전부 억제될 수 있는 것으로 입증되었으며; 흥미롭게도, 이러한 유전자는 *Wnt3* 및 분비전(pro-secretory) 운명 유전자 *Math1*, *D111*, *D114*, *Pax4* 및 *Ngn3*를 포함하였다(도 5a). 특정 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 이것은 상향-조절된 Wnt 신호전달이 노치 차단 동안 분비 전 유전자의 잘못된-조절을 야기한다는 것을 시사하였다.

[0431] Wnt 약독화가 노치 억제에 의해 유도된 분비 세포 화생을 방지할 수 있는지를 기능적으로 시험하기 위해, 노치 신호전달을 차단하는 동시에 Wnt 신호전달을 약독화하면서 분비 세포 분화 및 줄기 세포 활성을 분석하였다. Lrp6 차단 항체 단독으로 처리는, 대조군과 비교하여, 용모당 배상 세포의 평균 수의 감소를 초래하였다(10.5개 배상 세포/용모와 비교하여 6.5개; n=3, 분석된 샘플당 ≥ 49 개 용모). 노치 항체 처리된 동물에서 보여지는 증가된 배상 세포 함량 및 감소된 음와 증식은 Lrp6 차단 항체로 공동-처리된 마우스에서 정상 분포로 회복된 것으로 관찰되었다(도 7a-d). 따라서, Wnt 및 노치 신호전달의 공동-차단은 분비 화생을 방지하고 장 항상성을 회복시킨다. CBC 줄기 세포 활성의 명확한 시험으로서, *Lgr5^{CreER};Rosa^{RFP}* 마우스를 Tam로의 재조합의 유도 후 노치 및 Lrp6 차단 항체 둘 다로 처리하였다. 노치 및 Lrp6 항체 공동-처리는 CBC 증식(도 6t) 및 줄기 세포 활성(도 7f)을 극적으로 구제하였다. 이러한 맥락에서 CBC는 더 이상 줄기 세포 마커 *Lgr5*(삽화, 도 7f) 및 *Olfm4*(도 4f)를 발현하지 않으며, 이것은 이러한 마커들이 줄기 세포 활성화에 불필요하다는 것을 나타낸다. 함께, 이러한 데이터는 노치 신호전달의 수준이 감소되는 경우 분비 화생의 기저가 되는 메카니즘으로서 상향-조절된 Wnt 신호전달이 연루됨을 보여준다.

[0432] 항-LRP6 항체를 사용하여 상기 실험을 보완하기 위해, 본 출원인은 또한 디코이 Wnt 수용체, 프리즐드 8 CRD(F8CRD)(DeAlmeida et al., 2007)가 유사하게 노치 항체 차단의 효과를 구제할 수 있는지를 시험하였다. 단일 제제 항-LRP6 처리에서와 같이, F8CRD 처리는 *Axin2^{LacZ}*에 의해 평가되는 바와 같은 Wnt 신호전달의 하향-조절, 및 *Math1^{GFP}*에 의해 평가되는 바와 같은 분비 분화를 야기하였다(도 8). 노치 항체와 F8CRD로의 병용 처리는 분비 화생 표현형의 완전한 구제를 야기하며(도 7g,h), 이것은 노치 차단이 대부분 Wnt 리간드 발현의 상향조절을 통한 Wnt 신호전달의 증가를 구동시키는 것을 통해 분비 전환을 야기한다는 개념을 강화시킨다.

- [0433] 실시예 7: 토의.
- [0434] 노치 신호전달은 *Wnt* 신호전달을 길항시켜 세포 활성을 유지시킨다
- [0435] 선행 연구들에서 노치 활성이 분비 분화를 방지하면서 CBC 및 TA 세포 증식을 유지하는데 필수적인 역할을 하는 것으로 밝혀졌다(van Es, van Gijn et al. 2005; VanDussen, Carulli et al. 2012). 데이터는 노치 신호전달이 CBC 및 TA 세포에서 활성이고 모든 분비성 전구세포 및 이들의 분화된 자손이 부재함을 나타낸다. 노치 수용체에 대한 기능 차단 항체를 사용하여, 노치 차단 직후 *Wnt* 신호전달의 상향-조절이 관찰되었으며, 이것은 노치 신호전달이 장 상피에서 *Wnt* 신호전달을 길항시킴을 나타낸다. 이러한 조사결과는 *Wnt* 신호전달이 어떻게 CBC 줄기 세포의 활성 및 유지를 정상적으로 조절하는지에 대한 놀라운 결과를 갖는다. 첫째, *Wnt* 신호전달이 노치 차단으로 인해 증가되는 경우, 음와에서의 CBC 활성 및 증식이 심하게 손상된다. CBC 활성 및 TA 세포 증식은 항-LRP6 또는 F8CRD로 리간드 및 수용체 수준에서 *Wnt* 신호전달을 약독화시킴으로써 구제될 수 있기 때문에 이러한 표현형은 *Wnt* 신호전달 경로의 다른 다운스트림 성분을 통해서가 아니라 증가된 *Wnt* 리간드 발현, 특히 *Wnt3*을 통해 매개되는 것 같다. 둘째, 항-LRP6 또는 F8CRD로의 정상적인 *Wnt* 신호전달 수준의 약독화는 줄기 세포 활성에 아무런 영향을 미치지 않아서, *Wnt* 신호전달의 감소된 수준이 정상적인 줄기 세포 기능을 위해 충분하였다. 함께, 이러한 결과는 노치 활성이 ISC의 유지와 활성 뿐만 아니라 음와 증식을 동시에 가능케 하는 음와에서의 적당한 수준의 *Wnt* 신호전달을 유지하기 위해 필요하다는 것을 나타낸다.
- [0436] 항-LRP6 또는 F8CRD 처리 단독으로는 CBC 활성 및 TA 증식을 감소시키지 못한다는 조사결과는 *Wnt* 표적 유전자를 억제시키는 이러한 시약의 능력이 주어지는 한 놀라운 것이다. 왜 이러한 시약이 *Wnt* 신호전달을 완전히 없애지 못하는지에 대한 가능성있는 설명은 F8CRD가 모든 WNT3 리간드를 완전히 적정할 수는 없다는 것과 같은 기술적 이유, 또는 항-LRP6 항체에 의한 *Wnt* 신호전달의 부분적인 차단을 포함하며; 대안적으로, *Wnt* 경로 성분을 보상함으로써 개시된 신호전달 현상이 역할을 할 수 있다. 이러한 발상은 LRP6 ECD가 WNT의 하위세트와 높은 친화도로 선택적으로 결합한다는 것을 보여주는 시험관내 연구들에 의해 뒷받침된다(Bourhis et al., 2010). 예를 들면, LRP6 차단 항체는 신호전달 검정에서 다른 WNT 동형을 강화시키면서 WNT3 및 WNT3a를 특이적으로 억제하는 것으로 나타났다(Gong et al., 2010). F8CRD는 매우 상이한 친화도로 네 개의 상이한 WNT 동형과 결합할 수 있다(Bourhis et al., 2010). *Wnt3* 이외에, 추가의 Wnts 및 Lrp5 공동-수용체가 또한 음와 상피에서 발현되며(Gregorieff et al., 2005), 이들은 F8CRD 또는 항-LRP6에 의해 완전히 차단되지 않는 대안적인 신호전달 메커니즘을 제공할 수 있다.
- [0437] 항-LRP6 항체로의 본 출원인의 실험은 ISC 자기-재생 및 분비성 분화에서 *Wnt* 신호전달에 대한 차등적인 필요를 다룬다. 이것은 LRP6 및 LRP5 수용체 간의 기능적 차이를 반영할 수 있지만, 최신 보고들은 이러한 분자들이 기능적으로 중복됨을 나타낸다(Zhong et al., 2012). 본 출원인의 연구에서 *Wnt* 신호전달 약독화는 CBC 줄기 세포 활성은 그대로 유지하면서 분비성 분화의 하향-조절을 야기하였다. 이것은 줄기 세포 유지를 위해서는 보다 낮은 수준의 *Wnt* 신호전달을 필요로 하고 분비 세포 분화를 위해서는 보다 높은 수준을 필요로 하는 모델을 가리키는데, 이것은 모낭 줄기 세포 유지 및 분화에서 보여지는 *Wnt* 활성의 구배와 유사하다(Blanpain and Fuchs, 2006). 그러나, CBC가 최고 수준의 *Wnt* 신호전달을 변환시키리라는 기대로 ISC는 WNT-풍부 환경에서 매봉된다(Gregorieff et al., 2005). *Axin2*^{lacZ} 리포터에 의해 평가되는 *Wnt* 활성의 분석은 줄기 세포 구획의 가장자리 근처의 세포가 CBC보다 강하게 또는 심지어 더 높게 *Axin2*^{lacZ}를 발현한다는 것을 보여준다(도 1ac). 이러한 관측에 기초하여, 그리고 최고 강도의 핵 NICD가 CBC에서 발생하고 노치 표적 유전자 *Olfm4*의 높은 발현이 또한 CBC에서 일어난다는 본 출원인의 조사결과들과 함께, 본 출원인은 ISC 활성을 위해 필요한 보다 낮은 수준의 *Wnt* 신호전달이 노치 신호전달의 길항 활성을 통해 달성된다고 제안한다. 이러한 가정에 따라, 노치 차단은 비정상적인 분비 세포 분화 및 ISC 활성의 완전 손실과 함께 음와 전반에 걸쳐 *Axin2*^{lacZ} 발현의 증가, 특히 음와 기저에서 검출된 강도의 증가(도 5f,j)를 야기하였다. ISC의 유지에 있어서 노치 및 *Wnt* 신호전달 간의 협력(collaboration)의 기저가 되는 정확한 메커니즘은 여전히 알려져 있지 않지만, 본 출원인의 구체 실험은 *Wnt* 신호전달 출력이 정상 수준에 가까운 한 ISC 활성을 위해 노치 신호전달이 불필요하다는 것을 시사한다(도 7f). 이러한 개념은 노치 활성이 제거되는 경우 *Math1* 돌연변이체에서 장 항상성, 및 아마도 ISC 활성이 그대로 유지됨을 보여주는 출간 저작물에 의해 뒷받침된다. 반대로, NICD-유도된 전구세포 증식은 무손상 *Wnt* 신호전달에 의존적이다(Munoz-Descalzo et al., 2011).
- [0438] 노치 및 *Wnt* 신호전달 상호작용이 세포 분화를 제어한다
- [0439] 노치 신호전달에 의해 부정적으로 조절되는 *Math1/Atoh1*은 노치 기능 손실 후 분비 화생의 주요 매개인자이다

(Kazanjian, Noah et al. 2010). *Math1* 결실이 노치 억제제로 처리된 동물에서 분비 세포 화생을 완전히 방지하는 것으로 나타났다(Kazanjian, Noah et al. 2010). 분비 세포 화생을 구제하는 이외에, *Math1* 결실은 또한 노치 차단 후 증식을 회복시키며, 이것은 *Math1*-매개된 세포 주기 출구가 음와 항상성을 유지하는데 있어서 하나의 요인임을 시사한다. 항-LRP6로의 처리에 의한 Wnt 경로의 약독화는 *Math1*-발현 세포의 정상적인 분포를 회복시키며, 이러한 처리가 증식의 회복을 포함하여 노치 표현형을 구제하는 것으로 밝혀졌다. 중요하게도, 증가된 Wnt 신호전달이 *Math1*의 상향-조절을 통해 노치 표현형을 매개한다는 개념은 Lrp6 차단이 *Math1* 발현을 스스로 억제하고 다른 문헌(Shi, Cheng et al. 2010)에서 Wnt/ β -카테닌 신호전달이 *Math1* 발현을 직접 조절한다는 관측에 의해 입증된다. 본 출원인은 또한 *Axin2*^{lacZ} 및 다른 Wnt 표적 유전자의 상향-조절이 *Math1*의 활성화 및 분비 세포 화생에 선행한다는 것을 밝혀내었다. 노치 차단 동안, 소장은 *Math1* 및 분비 세포 계통의 부재하에서 Wnt 뿐만 아니라 효능제 *Rspo4*의 생산을 증가시킨다. 이것은 노치 결핍 마우스에서 분비 세포 화생을 위한 시발점이 Wnt 경로의 즉각적인 과활성화를 강력하게 시사한다. 본 출원인의 데이터는, 선행 연구들과 함께, 노치 활성이 ISC의 유지, 증식, 및 분화를 동시에 가능케 하는 음와에서의 Wnt 신호전달의 정확한 균형을 유지하는데 필요하다는 것을 나타낸다. 흥미롭게도, 주산기 마우스와는 달리(Fre, Huyghe et al. 2005), 성인 장 상피에서의 NICD의 과발현은 증식성 이점을 제공하지 못하며, 성인 장 상피에서의 노치의 주요 역할이 Wnt 신호전달을 길항시킴으로써 *Math1*의 후속적인 억제를 통한 분비 분화를 방지하는 것이라는 가설에 신빙성을 더해 준다.

[0440] 노치 및 Wnt 신호전달은 또한 *Dll4* 발현에 집중되어 노치 신호전달 출력을 미세-조정할 수 있다. 여기서, *Math1* 발현이 *Dll4* 발현과 상관성이 있고(도 8i), *DLL4* 단백질이 노치 차단 동안 *Math1*-발현 분비 세포에 신속하게 축적되는 것으로 밝혀졌다(도 8o). *Dll4*가 진짜 Wnt 표적인지가 불분명하더라도, *Dll4* 발현의 도메인 및 *Axin2*^{lacZ}의 중첩이 검출되었다(도 8j). 증가된 수준의 *Dll4*는 시스-억제를 통해 신호를 보내는 세포에서 노치 활성을 하향-조정할 수 있어, 분비 계통에서 *Math1/Dll4* 발현을 촉진시킴으로써 Wnt 신호전달이 노치 신호전달을 간접적으로 약독화시킬 수 있다. Wnt 신호전달은 분비 세포의 분화 동안, 특히 파네트 세포의 경우에 다수의 역할을 갖는다(Bastide, Darido et al. 2007; Fevr, Robine et al. 2007). 이러한 발상에 따라, 노치 차단으로 인한 몇 가지 주요 분비 유전자의 상향-조절은 *Math1*, *Hes1*, *Pax4*, *Dll1*, *Dll4* 및 *Ngn3*을 포함한 LRP6 차단 항체에 의해 부분적으로 구제된다.

[0441] 노치 신호전달에 의한 Wnt 신호전달 출력의 조절

[0442] 항-LRP6 항체로의 본원에 기재된 실험은 ISC 자기-재생 및 분비성 분화에서 Wnt 신호전달에 대한 차등적인 필요를 다룬다. 이것은 LRP6 및 LRP5 수용체 간의 기능적 차이를 반영할 수 있지만, 최신 보고에서는 이러한 분자들의 활성이 보정적인(compensatory) 것으로 밝혀졌다(Zhong, Baker et al. 2012). 이러한 연구에서 Wnt 신호전달 약독화는 CBC 줄기 세포 활성화는 그대로 유지하면서 분비성 분화의 하향-조절을 야기하였다. 이것은 줄기 세포 유지를 위해서는 보다 낮은 수준의 Wnt 신호전달이 요구되고 분비 세포 분화를 위해서는 보다 높은 수준이 요구된다는 것을 시사한다. 이러한 시나리오는 모낭 줄기 세포 유지 및 분화에서 보여지는 Wnt 활성의 구매와 유사하다(Blanpain and Fuchs, 2006). 그러나, ISC는 Wnt-풍부 환경에 매몰되어(Gregorieff, Pinto et al. 2005), *Axin2*^{lacZ} 리포터에 의해 평가되는 바와 같은 Wnt 활성화는 음와 기저에서 가장 강하고 음모 쪽으로 갈수록 더 약해진다(도 1a-c). 따라서, 이러한 관측들 및 핵 NICD의 최고 강도는 CBC에서 발생하고 노치 표적 유전자 *Olfm4*의 높은 발현 또한 CBC에서 발생한다는 조사결과에 기초하여, ISC 활성화에 필요한 보다 낮은 수준의 Wnt 신호전달은 노치 신호전달의 길항 활성을 통해 달성되는 것으로 제안된다. 이러한 가정에 따라, 노치 차단은 비정상적인 분비 세포 분화 및 ISC 활성화의 완전 손실과 함께 음와 전반에 걸쳐 *Axin2*^{lacZ} 발현의 증가(음와 기저에서 강도가 특히 증가함(도 5f,j))를 야기하였다. ISC의 유지에 있어서 노치 및 Wnt 신호전달 간의 협력의 기저가 되는 정확한 메커니즘은 여전히 알려져 있지 않지만, 구체 실험은 Wnt 신호전달 출력이 정상 수준에 가까운 한 ISC 활성을 위해 노치 신호전달이 불필요하다는 것을 시사한다(도 7f). 이러한 개념은 노치 활성이 제거되는 경우 *Math1* 돌연변이체에서 장 항상성, 및 아마도 ISC 활성이 그대로 유지됨을 보여주는 출간 저작물에 의해 뒷받침된다. 반대로, NICD-유도된 전구세포 증식은 무손상 Wnt 신호전달에 의존적이다(Munoz-Descalzo, Tkocz et al. 2011).

[0443] 다른 맥락에서의 노치/Wnt 상호작용

[0444] 여기에 기재된 Wnt 및 노치 신호전달 간의 상호작용은 줄기 세포 생물학에서 보편적인 주제일 수 있다. 예를 들면, 마우스 피부에서의 노치1 수용체의 결실은 상피에서 Wnt/ β -카테닌 신호전달의 부적절한 활성화 및 일차 각질세포에서 손상된 분화, 뿐만 아니라 눈 상피에서 과량의 β -카테닌 축적을 유발하여 Wnt 의존적 과증식

(Nicolas, Wolfer et al. 2003)을 야기한다. 심장 전구세포에서, 노치의 상실은 기능 β -카테닌 표현형의 증가를 모방하며, 마우스 배아 줄기 세포에서, Wnt 신호전달에 대한 노치의 길항 효과가 β -카테닌의 비-정상 노치 수용체 매개된 분해에 기인할 수 있다(Kwon, Qian et al. 2009; Kwon, Cheng et al. 2011). 이러한 작업은 노치 신호전달이 Wnt 경로에 대한 자연적인 제동장치로서 정상적으로 기능하며, 노치 신호전달의 약독화가 제동장치를 풀어서 높은 수준의 Wnt 신호전달을 가능케 한다는 것을 나타낸다. 따라서, 특정 맥락에서, Wnt-매개된 손상 복구 및 줄기 세포-준비된 재생을 돕기 위해 노치 신호전달을 약독화시키는 것이 이로운 수 있다.

[0445] 마지막으로, ISC에서 Wnt 및 노치 신호전달 간의 상호작용은 노치 경로 억제제의 사용에 대한 중요한 암시를 갖는다. 장 배상 세포 화생이 노치 경로에 있어서의 돌연변이에 의해 야기되는 알츠하이머병 또는 암의 치료를 약속하는 γ -세크레타제 억제제와 같이 노치 신호전달을 차단하는 치료법의 개발에 있어서 주요 당면과제이다. 장 화생은 영양소 흡수를 방해하며, 동물들은 장기간 노치 차단 하에서 심각한 체중 감소로 인해 쓰러진다. Wnt 신호전달의 변조에 의해, 노치 차단과 관련된 치사율 및 장 화생 독성이 극복되었다. 이러한 결과는 γ -세크레타제 억제 또는 노치 신호전달을 차단하는 다른 경로들에 Wnt 신호전달 약독화를 레이어드함으로써 잠재적으로 이러한 처리와 관련된 장 독성을 극복할 수 있어, 이에 따라 이러한 치료법을 장기간 투여할 수 있게 됨을 시사한다.

[0446] 항-LRP6 항체를 사용한 상기 실험 이외에, 디코이 Wnt 수용체, 프리즐드 8 CRD(FZD8CRD)(DeAlmeida, Miao et al. 2007)을 또한, 이것이 유사하게 노치 항체 차단 효과의 효능을 구제할 수 있는지를 알아내기 위해 시험하였다. 항-Lrp6 처리 단독에서와 같이, FZD8CRD 처리 단독은 *Axin2*^{LacZ}에 의해 평가되는 바와 같은 Wnt 신호전달의 하향-조절, 및 *Math1*^{GFP}에 의해 평가되는 바와 같은 분비성 분화를 야기하였다(도 8). 노치 항체와 FZD8CRD의 병용 처리는 분비성 화생 표현형의 완전한 구제를 야기하며(도 7g-i), 중요하게는, 이 병용 처리는 또한 노치 차단 항체에 의해 유도된 치사율 및 체중 감소를 구제하였다(도 7i). 노치 신호전달은 장기 항상성에 있어서 다양한 역할을 하고 노치/Wnt 상호작용은 다른 시스템에서 만연할 수 있기 때문에, 체중 감소 및 치사율의 구제가 분비 세포 화생 억제 단독의 결과라고 결정지을 수는 없다. 노치 항체와 함께 항-Lrp6 처리는 분비 세포 화생 억제의 측면에서 유사한 결과를 제공하였지만, 이들 마우스는 항-노치 단독으로의 처리와 비교하여 유사한 속도로 계속해서 체중이 감소되었다. 특정 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니지만, FZD8CRD가 LRP6 차단제보다 덜 광범위하게 작용하며, 따라서 이러한 시약은 동물에게 다른 문제들을 야기하지 않으면서 장에서 효과를 구제할 수 있다는 것이 가능하다.

[0447] 이해의 명확성을 목적으로 예시 및 실시예에 의해 상기 발명이 어느 정도 상세하게 기재되었지만, 설명 및 실시예가 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본원에 인용된 모든 특허 및 과학 문헌의 기재내용은 명백히 전문이 참고로 포함된다.

[0448] 참고 목록

- Andreu, P., S. Colnot, et al. (2005). "Crypt-restricted proliferation and commitment to the Paneth cell lineage following Apc loss in the mouse intestine." *Development* **132**(6): 1443-1451.
- Andreu, P., G. Peignon, et al. (2008). "A genetic study of the role of the Wnt/beta-catenin signalling in Paneth cell differentiation." *Dev Biol* **324**(2): 288-296.
- Barker, N., J. H. van Es, et al. (2007). "Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5." *Nature* **449**(7165): 1003-1007.
- Bastide, P., C. Darido, et al. (2007). "Sox9 regulates cell proliferation and is required for Paneth cell differentiation in the intestinal epithelium." *J Cell Biol* **178**(4): 635-648.
- Blanpain, C. and E. Fuchs (2006). "Epidermal stem cells of the skin." *Annu Rev Cell Dev Biol* **22**: 339-373.
- Bourhis, E., Tam, C., Franke, Y., Bazan, J.F., Ernst, J., Hwang, J., Costa, M., Cochran, A.G., and Hannoush, R.N. (2010). Reconstitution of a frizzled8.Wnt3a.LRP6 signaling complex reveals multiple Wnt and Dkk1 binding sites on LRP6. *The Journal of biological chemistry* **285**, 9172-9179.
- Cervantes, S., Yamaguchi, T.P., and Hebrok, M. (2009). Wnt5a is essential for intestinal elongation in mice. *Developmental biology* **326**, 285-294.
- de Lau, W., N. Barker, et al. (2011). "Lgr5 homologues associate with Wnt receptors and mediate R-spondin signalling." *Nature* **476**(7360): 293-297.
- DeAlmeida, V. I., L. Miao, et al. (2007). "The soluble wnt receptor Frizzled8CRD-hFc inhibits the growth of teratocarcinomas in vivo." *Cancer Res* **67**(11): 5371-5379.
- Farin, H.F., Van Es, J.H., and Clevers, H. (2012). Redundant sources of Wnt regulate intestinal stem cells and promote formation of Paneth cells. *Gastroenterology* **143**, 1518-1529 e1517.
- Fevr, T., S. Robine, et al. (2007). "Wnt/beta-catenin is essential for intestinal homeostasis and maintenance of intestinal stem cells." *Mol Cell Biol* **27**(21): 7551-7559.
- Fre, S., M. Huyghe, et al. (2005). "Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine." *Nature* **435**(7044): 964-968.
- Gong, Y., E. Bourhis, et al. (2010). "Wnt isoform-specific interactions with coreceptor specify inhibition or potentiation of signaling by LRP6 antibodies." *PLoS One* **5**(9): e12682.
- Gregorieff, A., D. Pinto, et al. (2005). "Expression pattern of Wnt signaling components in the adult intestine." *Gastroenterology* **129**(2): 626-638.
- Kazanjian, A., T. Noah, et al. (2010). "Atonal homolog 1 is required for growth and differentiation effects of notch/gamma-secretase inhibitors on normal and cancerous intestinal epithelial cells." *Gastroenterology* **139**(3): 918-928, 928 e911-916.

[0449]

- Kim, K.A., Zhao, J., Andarmani, S., Kakitani, M., Oshima, T., Binnerts, M.E., Abo, A., Tomizuka, K., and Funk, W.D. (2006). R-Spondin proteins: a novel link to beta-catenin activation. *Cell Cycle* 5, 23-26.
- Kim, T. H. and R. A. Shivdasani (2011). "Genetic evidence that intestinal Notch functions vary regionally and operate through a common mechanism of Math1 repression." *J Biol Chem* 286(13): 11427-11433.
- Korinek, V., N. Barker, et al. (1998). "Depletion of epithelial stem-cell compartments in the small intestine of mice lacking Tcf-4." *Nat Genet* 19(4): 379-383.
- Kwon, C., P. Cheng, et al. (2011). "Notch post-translationally regulates beta-catenin protein in stem and progenitor cells." *Nat Cell Biol* 13(10): 1244-1251.
- Kwon, C., L. Qian, et al. (2009). "A regulatory pathway involving Notch1/beta-catenin/Isl1 determines cardiac progenitor cell fate." *Nat Cell Biol* 11(8): 951-957.
- Munoz-Descalzo, S., K. Tkocz, et al. (2011). "Modulation of the ligand-independent traffic of Notch by Axin and Apc contributes to the activation of Armadillo in Drosophila." *Development* 138(8): 1501-1506.
- Nicolas, M., A. Wolfer, et al. (2003). "Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin." *Nat Genet* 33(3): 416-421.
- Pinto, D., A. Gregorieff, et al. (2003). "Canonical Wnt signals are essential for homeostasis of the intestinal epithelium." *Genes Dev* 17(14): 1709-1713.
- Ridgway, J.B., Presta, L.G., and Carter, P. (1996). 'Knobs-into-holes' engineering of antibody CH3 domains for heavy chain heterodimerization. *Protein engineering* 9, 617-621.
- Sato, T., J. H. van Es, et al. (2011). "Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts." *Nature* 469(7330): 415-418.
- Shi, F., Y. F. Cheng, et al. (2010). "Beta-catenin up-regulates Atoh1 expression in neural progenitor cells by interaction with an Atoh1 3' enhancer." *J Biol Chem* 285(1): 392-400.
- Simmons, L.C., Reilly, D., Klimowski, L., Raju, T.S., Meng, G., Sims, P., Hong, K., Shields, R.L., Damico, L.A., Rancatore, P., et al. (2002). Expression of full-length immunoglobulins in Escherichia coli: rapid and efficient production of aglycosylated antibodies. *Journal of immunological methods* 263, 133-147.
- Spiess, C., Bevers, J., 3rd, Jackman, J., Chiang, N., Nakamura, G., Dillon, M., Liu, H., Molina, P., Elliott, J.M., Shatz, W., et al. (2013). Development of a human IgG4 bispecific antibody for dual targeting of interleukin-4 (IL-4) and interleukin-13 (IL-13) cytokines. *The Journal of biological chemistry* 288, 26583-26593.
- Stanger, B. Z., R. Datar, et al. (2005). "Direct regulation of intestinal fate by Notch." *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(35): 12443-12448.
- van Es, J. H., A. Haegbarth, et al. (2012). "A critical role for the Wnt effector Tcf4 in adult intestinal homeostatic self-renewal." *Mol Cell Biol* 32(10): 1918-1927.
- van Es, J. H., P. Jay, et al. (2005). "Wnt signalling induces maturation of Paneth cells in intestinal crypts." *Nat Cell Biol* 7(4): 381-386.
- van Es, J. H., M. E. van Gijn, et al. (2005). "Notch/gamma-secretase inhibition turns proliferative cells in intestinal crypts and adenomas into goblet cells." *Nature* 435(7044): 959-963.
- VanDussen, K. L., A. J. Carulli, et al. (2012). "Notch signaling modulates proliferation and differentiation of intestinal crypt base columnar stem cells." *Development* 139(3): 488-497.
- Wu, Y., C. Cain-Hom, et al. (2010). "Therapeutic antibody targeting of individual Notch receptors." *Nature* 464(7291): 1052-1057.
- Yan, K. S., L. A. Chia, et al. (2012). "The intestinal stem cell markers Bmi1 and Lgr5 identify two functionally distinct populations." *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(2): 466-471.
- Yang, Q., N. A. Bermingham, et al. (2001). "Requirement of Math1 for secretory cell lineage commitment in the mouse intestine." *Science* 294(5549): 2155-2158.
- Zhong, Z., J. J. Baker, et al. (2012). "Lrp5 and Lrp6 play compensatory roles in mouse intestinal development." *J Cell Biochem* 113(1): 31-38.
- Zhou, W. J., Z. H. Geng, et al. (2013). "Induction of intestinal stem cells by R-spondin 1 and Slit2 augments chemoradioprotection." *Nature* 501(7465): 107-111.

[0452] 서열 표

서열 번호	기술내용	서열
1	인간 Jag1 전구체 aa 1-33: 신호 aa 34-1218: 성숙 aa 34-1067: 세포 외 도메인	MRSPRTRGRS GRPLSLLAL LCAIRAKVCG ASGQFELEIL SMQNVNGELQ NGNCCGGARN PGDRKCTRDE CDTYFKVCLK EYQSRVTAGG PCSFGSGSTP VIGGNTFNLK ASRGNDNRRI VLPFSFAWPR SYTLIVEAWD SSNDTIQFDS IEKASHSGM INPSRQWQTL KQNTGVAHFE YQIRVTCDDY YYGFGCNKFC RPRDDFFGHY ACDQNGNKT MEGWMGPECN RAICRQGCSP KHGSKCLPGD CRCQYQWQGL YCDKCIHPHG CVHGTICNEPW QCLCETNWGG QLCDKDLNYC GTHQFCLNGG TCSNTGPDKY QCSCEGYSG PNCEIAEHAC LSDPCHNRGS CKETSLGFEC ECSPGWTGPT CSTNIDDCSP NNCSHGGTCQ DLVNGFKCVC PPQWTGKTCQ LDANECEAKP CVNAKSCKNL IASYCDCLP GWMGQNCIDIN INDCLGQCQN DASCRLVNG YRCICPPGYA GDHCERDIDE CASNPCLNGG HCQNEINRFQ CLCPTGFSGN LCQLDIDYCE PNPCQGAQC YNRASDYFCK CPEDYEGKNC SHLKDHCRTT PCEVIDSCTV AMASNDTPEG VRYISSNVCG PHGKCKSQSG GKFTCDCNKG FTGTYPHENI NDCESNPCRN GGTCIDGVNS YKICSDGWE GAYCETNIND CSQNPCHNGG TCRDLVNDYF CDCKNGWKKG TCHSRDSQCD EATCNGGTC YDEGDAFKCM CPGWEGTTC NIARNSSCLP NPCHNGGTCV VNGESFTCVK KEGWEGPICA QNTNDCSHPH CYNSGTCVDG DNWYRCECAP GFAGPDCRIN INEQSSPCA FGATCVDEIN GYRCVCPFGH SGAKCQEVSG RPCITMGSVI PDGAKWDDDC NTCQCLNGRI ACSKVWCGPR PCLLHKHSE CFSGQSCIPV LDDQCFVHPC TGVGECRSSS LQPVKTKCTS DSYYQDNCAN ITFTFNKEMM SPGLTTEHIC SELRNILNK NVSAEYSIYI ACEPSLSANN EIHVAISAED IRDGNPIKE ITDKIIDLVS KRDGNSSLIA AVAQVVRVQRR PLKNRTDFLV PLLSSVLTVA WICCLVTAFY WCLRKRRKPG SHTHSASEDN TTNNVREQLN QIKNPIEKHG ANTVPIDYE NKNSKMSKIR THNSEVEEDD MDKHQQKARF AKQPAYTLVD REEKPPNGTP TKHPNWTNKQ DNRDLESAQS LNRMEYIV
2	뮤린 Jag1	MRSPRTRGRP GRPLSLLAL LCAIRAKVCG ASGQFELEIL SMQNVNGELQ NGNCCGGVRN PGDRKCTRDE CDTYFKVCLK EYQSRVTAGG PCSFGSGSTP VIGGNTFNLK ASRGNDNRRI VLPFSFAWPR SYTLIVEAWD SSNDTIQFDS IEKASHSGM INPSRQWQTL KQNTGIAHFE YQIRVTCDDH YYGFGCNKFC RPRDDFFGHY ACDQNGNKT MEGWMGPDEN KAICRQGCSP KHGSKCLPGD CRCQYQWQGL YCDKCIHPHG CVHGTICNEPW QCLCETNWGG QLCDKDLNYC GTHQFCLNRG TCSNTGPDKY QCSCEGYSG PNCEIAEHAC LSDPCHNRGS CKETSSGFEC ECSPGWTGPT CSTNIDDCSP NNCSHGGTCQ DLVNGFKCVC PPQWTGKTCQ LDANECEAKP CVNARSCKNL IASYCDCLP GWMGQNCIDIN INDCLGQCQN DASCRLVNG YRCICPPGYA GDHCERDIDE CASNPCLNGG HCQNEINRFQ CLCPTGFSGN LCQLDIDYCE PNPCQGAQC YNRASDYFCK CPEDYEGKNC SHLKDHCRTT TCEVIDSCTV AMASNDTPEG VRYISSNVCG PHGKCKSQSG GKFTCDCNKG FTGTYPHENI NDCESNPCRN GGTCIDGVNS YKICSDGWE GAHCENNIND CSQNPCHYGG TCRDLVNDYF CDCKNGWKKG TCHSRDSQCD EATCNGGTC YDEVDTFKCM CPGWEGTTC NIARNSSCLP NPCHNGGTCV VNGDSFTCVK KEGWEGPICT QNTNDCSHPH CYNSGTCVDG DNWYRCECAP GFAGPDCRIN INEQSSPCA FGATCVDEIN GYQCICPEGH SGAKCHEVSG RSCITMGRVI LDGAKWDDDC NTCQCLNGRV ACSKVWCGPR PCLLHKHSE CFSGQSCIPV LDDQCFVRPC TGVGECRSSS LQPVKTKCTS DSYYQDNCAN ITFTFNKEMM SPGLTTEHIC SELRNILNK NVSAEYSIYI ACEPSLSANN EIHVAISAED IRDGNPVKE ITDKIIDLVS KRDGNSSLIA AVAQVVRVQRR PLKNRTDFLV PLLSSVLTVA WVCCLVTAFY WCVRKRRKPS SHTHSAPEDN TTNNVREQLN QIKNPIEKHG ANTVPIDYE NKNSKMSKIR THNSEVEEDD MDKHQQKVRF AKQPVYTLVD REEKAPSGTP TKHPNWTNKQ DNRDLESAQS LNRMEYIV
3	인간 Jag2 전구체	MRAQGRGRLP RRLLLLLALW VQAARPMGYF ELQLSALRNV NGELLSGACC DGDGRTRTAG GCGHDECDTY VRVCLKEYQA KVTPTGPCS Y GHGATPVLGG NSFYLPFAGA AGDRARARAR AGGDQDPGLV VIPFQFAWPR SFTLIVEAWD

[0453]

4	aa 1-23: 신호 aa 24-1238: 성숙 aa 24-1080: 세포외 도메인	WDNDTTPNEE LLIERVSHAG MINPEDRWKS LHFSGHVAHL ELQIRVRCDE NYYSATCNKF CRPRNDFFGH YTCDQYGNKA CMDGWMGKEC KEAVCKQGCN LLHGGCTVPG ECRCSYGWQG RFCDECVPYP GCVHGSCVEP WQCNCETNWG GLLCDKDLNY CGSHHPCTNG GTCINAEPDQ YRCTCPDGYS GRNCEKAEHA CTSNPCANGG SCHEVPSGFE CHCPSGWSGF TCALDIDECA SNPCAAGGTC VDQVDGFECI CPEQWVGATC QLDANECEGK PCLNAFSCKN LIGGYCDCI PGWKGINCHI NVNDCRGQCQ HGGTCKDLVN GYQCVCPRGF GGRHCELELD ECASSPCHSG GLCEDLADGF HCHCPQGFSG FLCEVDVDLC EPSPCRNGAR CYNLEGDYYC ACDDDFGGKN CSVPREPCPG GACRVIDGCG SDAGPMPGPT AASGVCPPHG RCVSQPGGNF SCICDSGFTG TYCHENIDDC LGQPCRNGGT CIDEVDAFRC FCPSGWEGEL CDTNPNDCLP DPCHSRGRCY DLVNDFYCAC DDGWKGKTCH SREFQCDAYT CSNGGTCYDS GDTFRACAPP GWKSTCAVA KNSSCLPNPC VNGGTCVSGS ASFSCICRDG WEGRTCTHNT NDCNPLPCYN GGICVDGVNW FRCECAPGFA GPDCRINIDE CQSSPCAYGA TCVDEINGYR CSCPGRAGP RCQEVIGFGR SCWSRGTTPF HGSSWVEDCN SCRCLDGRD CSKVCGWKF CLLAGQPEAL SAQCPLGQRC LEKAPGQCLR PCEAWGECG AEEPSTPCL PRSGHLDNNC ARLTLHFNRD HVPQGTTVGA ICSGIRSLPA TRAVARDRL VLLCDRASSG ASAVEVAVSF SPARDLPDSS LIQGAHAIV AAITQRGNSS LLLAVTEVKV ETVVTGGSST GLLVPLCGA FSVLWLACVV LCVWWTQRKR KERERSRLPR EESANNQWAP LNPINPIER PGGHKDVLYQ CKNFTFPPRR ADEALPGPAG HAAVREDEED EDLGRGEEDS LEAEKFLSHK FTKDPGRSPG RPAHWASGPK VDNRAVRSIN EARYAGKE
	류린 Jag2	MRARGWRLP RRLLLLVLV VQATRPMPGY ELQISALRNV NGELLSGACC DGDGRTRAG GCGRDECDTY VRVCLKEYQA KVTFTGFCSY GYGATPVLGG NSFYLPFAGA AGDRARARSR TGGHQDPLV VIFPQFAWR SFTLIVEAWD WDNDTTPDEE LLIERVSHAG MINPEDRWKS LHFSGHVAHL ELQIRVRCDE NYYSATCNKF CRPRNDFFGH YTCDQYGNKA CMDGWMGKEC KEAVCKQGCN LLHGGCTVPG ECRCSYGWQG KFCDECVPYP GCVHGSCVEP WHCDCETNWG GLLCDKDLNY CGSHHPCVNG GTCINAEPDQ YLCACPDGYL GKNCEAEHA CASNPCANGG SCHEVPSGFE CHCPSGWSGF TCALDIDECA SNPCAAGGTC VDQVDGFECI CPEQWVGATC QLDANECEGK PCLNAFSCKN LIGGYCDCL PGWKGINCQI NINDCHGQCQ HGGTCKDLVN GYQCVCPRGF GGRHCELEYD KCASSPCRAG GICEDLVDFG RCHCPRGLSG LHCEVDMDL C EPSFCLNGAR CYNLEGDYYC ACPEDFGGKN CSVPRDTCPG GACRVIDGCG FEAGSRARGV APSGICGPHG HCVSLPGGNF SCICDSGFTG TYCHENIDDC MGQPCRNGGT CIDEVDSFRC FCPSGWEGEL CDINPNDCPL DPCHSRGRCY DLVNDFYCAC DDGWKGKTCH SREFQCDAYT CSNGGTCYDS GDTFRACAPP GWKSTCTIA KNSSCLPNPC VNGGTCVSGS DSFSCICRDG WEGRTCTHNT NDCNPLPCYN GGICVDGVNW FRCECAPGFA GPDCRINIDE CQSSPCAYGA TCVDEINGYR CSCPGRSGP RCQEVVIFTR PCWSRGMSFP HGSSWMEDCN SCRCLDGHDR

[0454]

		CSKVWCWKPF CLLSGQPSDF SAQCFFGQQC QEKAVGQCLQ PFCENWGECT AEEPLPPSTP CQPRSSHLDN NCARLTIRFN RDQVPQGTTV GAICSGIRAL PATRAAAHDR LLLLLCDRAS SGASAVEVAM SFSPARDLPD SSLIQSTAHA IVAAITQRGN SLLLLAVTEV KVETVVMGGS STGLLVFVLC SVFVSVLWAC VVICVWWTRK RRKERERSRL PRDESTNNQW APLNPIRNPI ERPGGSGLGT GGHKDILYQC KNFTPPPRRA GEALPGPAGH GAGGEDEEDE ELSRGDGDS P EAEKFISHKF TKDPSCSLGR PACWAPGPKV DNRAVRSTKD VRRAGRE
5	뮤린 Jag1-DSL- EGF1-4 (마우스 Jag1 항원)	ADLGSQFELE ILSMQNVNGE LQNGNCCGGV RNPGRDKCTR DECPTYFKVC LKEYQSRVTA GGPCSPFGSGS TPVIGGNTFN LKASRGNDNRN RIVLPFSFAW PRSYTLLEVA WDSSNDTIQP DSIEKASHS GMINPFRQWQ TLKQNTGIAH FEYQIRVTC DHHYGFGCNK FCRPRDDFFG HYACDQNGNK TCMEGWMGPD CNKAICRQGC SPKHGSCKLP GDCRCQYGWQ GLYCDKCIPIH PGCVHGTCTNE PWQCLCETNW GGQLCDKDLN YCGTHQPCLN RGTCSTNGPD KYQCSCPEGY SGPNCEIAEH ACLSDPCHNR GSCKETSSGF ECECSPGWTG PTCSTNIDDE FGLVPRGSGH HHHHH
6	인간 Jag1-DSL- EGF1-4 (인간 Jag1 항원)	QFELEILSMQ NVNGELQNGN CCGGARNPGD RKCTRDECDT YFKVCLKEYQ SRVTAGGPCS FGSSTFVIG GNTFNLKASR GNDNRNIVLP FSAFWPRSYT LLVEAWDSSN DTVQPDSEIE KASHSGMINP SRQWQTLKQN TGVAHFEYQI RVTCDYYYG FGCNKFCRPR DDFFGHYACD QNGNKTCEMG WMGPECNRAI CRQGCSPKHG SCKLGDCRCQ YGWQGLYCDK CIPHPGCVHG ICNEPWQCLC ETNWWGQLCD KDLNYCGTHQ PCLNGGTCSN TGPDKYQCSC PEGYSGPNCE IAEHACLSDP CHNRGSKET SLGFECECSP GWTGPTCSTN IDD
7	뮤린 Jag2-DSL- EGF1-4 (마우스 Jag2 항원)	ADLGSQGYFE LQLSALNRVN GELLSGACCD GDGRTRTAGG CGRDECDTYV RVCLKEYQAK VTFTGPCSYG YGATFVLGGN SFYLPAGAA GDRARARSRT GGHQDPGLVV IFQFAWPRS FTLIVEAWDW DNDTPDEEL LIERVSHAGM INPEDRWKSL HFSGHVAHLE LQIRVRCDEN YYSATCNKFC RPRNDFFGHY TCDQYGNKAC MDGWMGKECK EAVCKQGCNL LHGGCTVPGE CRCSYGWQGK FCDECVYPYG CVHGSCVEFW HCDCETNWGG LLCCKDLNYC GSHHPCVNGG TCINAEPDQY LCACPDGYLG KNCERAHAC ASNPCANGGS CHEVPSGFEC HCPSGWNGPT CALDIDEEFG LVPRGSGHHH HHH
8	인간 Jag2-DSL- EGF1-4 (인간 Jag2 항원)	ARPMGYFELQ LSALNRNVNGE LLSGACCDGD GRTRTAGGCG HDECDTYVRV CLKEYQAKVT PTGPCSYGHG ATPVLGGNSF YLPAGAAAGD RARARARAGG DQDPGLVVIP FQFAWPRSFT LIVEAWWDN DTPNEELLI ERVSHAGMIN PEDRWKSLHF SGHVAHLELQ IRVRCDENY SATCNKFCRP RNDFFGHYTC DQYGNKACMD GWMGKECKEA VCKQGCNLLH GGCTVPGECP CSYGWQGRFC DECVPYPGCV HGSCVEFWQC NCETNWGGLL CDKDLNYCGS HHPCTNGGTC INAEPDQYRC TCPDGYSGRN CEKAEHACTS NPCANGGSCH EVPSGFECCH PSGWSGPTCA LDIDEEFGLV PRSGHHHHH H
9	인간 노치 1	MPPLLAPLLC LALLPALAAR GPRCSQPGET CLNGGKCEAA NGTEACVCGG AFVGPRCQDP NPCLSTPCKN AGTCHVVDRR GVADYACSCA LGFSGPLCLT

[0455]

전구체 (UniProtKB/Swiss-Prot: P46531.4) aa 1-18: 신호 aa 19-2555: 성숙 aa 20-1426: EGF-유사 반복 도메인 aa ~1307- 1732: 음성 조절 영역 (NRR)	PLDNACLTNP CRNGGTCDDL TLTEYKCRCP PGWSGKSCQQ ADPCASNPCA NGGQCLPFEA SYICHCPSPF HGPTCRQDVN ECGQKPGLCR HGGTCHNEVG SYRCVCRATH TGPNCERPYV PCSFSPCQNG GTCRPTGDVT HECACLPGFT GQNCENIDDD CPGNNCKNGG ACVDGVNTYN CRCPPFWTGO YCTEDVDECQ LMPNACQNGG TCHNTHGGYN CVCVNGWTGE DCSENIDDC SAACFHGATC HDRVASFYCE CPHGRTGLLC HLNDAICISNP CNEGSNCDTN PVNGKAICTC PSGYTGPAQS QDVDECSLGA NPCEHAGKCI NTLGSFECQC LQGYTGPRCE LDVNECVSNP CQNDATCLDQ IGEFQCICMP GYEGVHCEVN TDECASSPCL HNGRCLDKIN EFQCECPTGF TGHLCQYDND ECASTPKNG AKCLDGPNTY TCVCTEGYTG THCEVDIDEC DDPCHYGS KDGVAFTTCL CRPGYTGHH ETNINECSSQ PCRHGGTCQD RDNAYLCFCL KGTGPNCEI NLDDCASSPC DSGTCLDKID GYECACEPGY TGSMCNINID ECAGNPCHNG GTCEDGINGF TCRCPEGYHD PTCLSEVNEC NSNFCVHGAC RDSLNGYKCD CDPGWSGTNC DINNNECESN PCVNGGTCCK MTSGYVCTCR EGFSGPNCQT NINECASNPC LNQGTCLDDV AGYKCNCLLP YTGATCEVVL APCAPSPCRN GGECCRQSEDI ESFSCVCPFG WQGGTCEVDI NECVLSPCRH GASQNTHTGG YRCHCQAGYS GRNCETDIDD CRPNPCHNGG SCTDGINATF CDCLPGRFT FCEEDINECA SDPCRNAGNC TDCVDSYTCT CPAGFSGIHC ENNTPDCTES SCFNGGTCVD GINSFTCLCP PGFTGSYQCH DVNECDSPC LHGGTCQDGC GSYRCTCPQG YTGPNQNLV HWCDSPPCKN GKGWQHTQ YRCECPSGWT GLYCDVPSVS CEVAAQRQGV DVARLCQHGG LCVDAGNTHH CRCQAGYTG YCEDLVDECS PSPCQNGATC TDYLGYSCK CVAGYHGVCN SEEIDECLSH PCQNGGTCLD LPNTYKSCSP RGTQGVHCEI NVDDCNPPVD PVSRSKCFN NGTCVDQVGG YSCTCPPGFV GERCEGDVNE CLSNPCDARG TQNCVQVRND FHCECRAGHT GRRCESVING CKGKPCCKNG TCAVASNTAR GFICKCPAGF EGATCENDAR TCGSLRCLNG GTCISGPRSP TCLCLGPFTG PECQFPASSP CLGPNPCYNQ GTCEPTSESP FYRCLCPAKF NGLLCHILDY SFGGGAGRDI PPPLIEEACE LPECQEDAGN KVCSLQCNH ACQWDGDCS LNFNDPWKNC TQSLQCWKYF SDGHCDSPCN SAGCLFDGFD CQRAEGQCN LYDQYCKDHF SDGHCDQGCN SAECEWDGLD CAEHVPERLA AGTLVVVVL PPEQLRNSF HFLRELSRVL HTNVVFKRDA HGQQMIFPYY GREEELRKH IKRAAEGWAA PDALLGQVKA SLLPGGSEGG RRRRELDPM VRSIVYLEI DNRQCVQASS QCFQSATDVA AFLGALASLG SLNIPYKIEA VQSETVEPPP PAQLHFMYVA AAAPVLLFFV GCGVLLSRKR RRQHGQLWFP EGFKVSEASK KKRREPLGED SVGLKPLKNA SDGALMDNQ NEWGDEDLET KFRFEPEPV LPDLDDQTDH RQWTQQHLDA ADLRMSAMAP TFPQGEVDAD CMDVNVVRGP GFTPLMIASC SGGLETGNS EEEEADPAVI SDFIYQGASL HNQTDRGTGET ALHLAARYSR SDAAKRLLEA SADANIQDNM GRTPLHAAVS ADAQGVFQIL IRNRATDLDA RMHDGTTPLI LAARLAVEGM LEDLINSHAD VNAVDDLKGS ALHWAAAVNN VDAAVVLLKN GANKDMQNNR EETPLFLAAR EGSYETAKVL LDHFANRDIT DHMDRLPRDI

[0456]

		AQERMHHDIV RLLDEYNLVR SPQLHGAPLG GTPTLSPPIC SPNGYLGSLK PGVQGGKVRK PSSKGLACGS KEAKDLKARR KKSQDGKGCL LDSSGMLSPV DSLESPHGYL SDVASPPLLP SPFQQSPSPV LNHLPGMPDT HLIGIHLNVA AKPEMAALGG GGRLAFETGP PRLSHLPVAS GTSTVLGSSS GGALNFTVGG STSLNGQCEW LSRLQSGMVP NQYNPLRGSV APGPLSTQAP SLQHGVMGPL HSSLAAASALS QMMSYQGLPS TRLATQPHLV QTQQVQPQNL QMQQQNLQPA NIQQQQSLQP PFFFFQPHLG VSSAASGHLG RSFLSGEBSQ ADVQPLGPSS LAVHTILPQE SPALFTSLPS SLVPPVTAAQ FLTPPSQHSY SSPVDNTPSH QLQVPEHFFL TSPESPQDQW SSSSPHSNVS DWSEGVSSPP TSMQSQIARI PEAFK
10	인간 노치 2 전구체 (UniProtKB/Swiss -Prot: Q04721.3); aa 1-25: 신호 aa 26-2471: 성숙 aa 26-1412: EGF-유사 반복 도메인 aa ~1422-1677: 음성 조절 영역 (NRR)	MPALRPALLW ALLALWLCCA APAHALQCRD GYEPVCNNEG CVTYHNGTGY CKCPEGFLGE YCQHRDPCEK NRCQNGGTCV AQAMLGKATC RCASGFTGED CQYSTSHPCF VSRPCLNGGT CHMLSRDTYE CTCQVGFTGK ECQWTDACLS HPCANGSTCT TVANQFSCKC LTGFTGQKCE TDVNECDIPG HCQHGGTCLN LPGSYQCQCP QGFTGQYCDL LYVPCAPSPC VNGGTCRQTG DFTFECNCLP GFEGSTCERN IDDCFNHRCQ NGGVCVDGVN TYNCRCPPQW TGQFCTEDVD ECLLQPNACQ NGGTCANRNG GYGCVCVNGW SGDDCSENID DCAFASCTPG STCIDRVASF SCMCPEGKAG LLCHLDDACI SNPCHKGALC DTNPLNGQYI CTCPQGYKGA DCTEDVDECA MANSNPCEHA GKCVENTDGAF HCECLKGYAG PRCEMDINEC HSDPCQNDAT CLDKIGGFTC LCMGPGKGVH CELEINECQS NPCVNNGQCV DKVNRQCLC PPGFTGPVCQ IDIDDCSSTP CLNGAKCIDH PNGYECQCAT GFTGVLCBEN IDNCDPDPCH HGQCQDGDLS YTCICNPGYM GAICSDQIDE CYSSPCLNDG RCIDLVNGYQ CNCQPGTSGV NCEINFDDCA SNPFIHGICM DGINRYSCVC SPGFTGQRCN IDIDEASNP CRKGATCING VNGFRCICPE GPHHPSCYSQ VNECLSNPCI HGNCTGGLSG YKCLCDAGWV GINCEVDKNE CLSNPCQNGG TCDNLVNGYR CTCKKGFKGY NCQVNIDECA SNPCLNQGTC FDDISGYTCH CVLPYTGKNC QTVLAPCSPN PCENAAVCKE SPNFESYTCL CAPGWQGQRC TIDIDECISK PCMNHGLCHN TQGSYMCECP PGFSGMDCEE DIDDCLANPC QNGGSCMDGV NTFSCCLLPG FTGDKCQTDN NECLSEPCKN GGTCSDYVNS YTCCKQAGFD GVHCENNINE CTESSCFNGG TCVDGINSFS CLCPVGFTGS FCLHEINECS SHPCLNEGTC VDGLGTYRCS CPLGYTGKNC QTLVNLCSRS PCKNKGTCVQ KKAESQCLCP SGWAGAYCDV PNVSCDIAAS RRGVLVEHLC QHSGVCINAG NTHYCQCPLG YTGSYCEEQL DECASNPCQH GATCSDFIGG YRCECVPGYQ GVNCYEYVDE CQNQPCQNGG TCIDLNVNFK CSCPFGRGL LCEENIDDCA RGPCLNGGQ CMDRIGGYSC RCLPGFAGER CEGDINECLS NPCSSSEGLD CIQLTNDYLC VCRSAFTGRH CETFDVDCPQ MPCLNGGTCA VASNMPDGF ICRCPFGFSGA RCQSSCGQVK CRKGEQCVHT ASGPRCFOPS PRDCESGCAS SPCQHGGSCH PQRQPPYYSC QCAPFFSGSR CELYTAPPST PPATCLSQYC ADKARDGVCD EACNSHACQW DGGDCSLTME NPWANCSSPL PCWDYINNQC DELCNTVECL FDNFECQGNS

[0457]

		KTCKYDKYCA DHFKDNHCDQ GCNSEECGWD GLDCAADQPE NLAEGTLVIV VLMPEQLLQ DARSFLRALG TLLHTNLRIK RDSQGELMVY PYYGEKSAAM KKQRMTRRSL PGEQEVEVAG SKVFLEIDNR QCVQSDHCF KNTDAAAALL ASHAIQGTLS YPLVSVVSES LTPERTQLLY LLAVAVVIL FIILGVIMA KRKRKHGSLW LPEGFTLRD ASNHKRREP VQDAVGLKNL SVQVSEANLI GTGTSEHWVD DEGPQPKVK AEDEALLSEE DDPIDRRPWT QQHLEAADIR RTPSLALTPP QAEQEVVDVLD VNVRGPDGCT PLMLASLRGG SSDLSDEDED AEDSSANIIT DLVYQGASLQ AQTDRGTGEMA LHLAARYSRA DAAKRLLDAG ADANAQDNMG RCPHAAVAA DAQGVFQILI RNRVTDLDAR MNDGTTPLIL AARLAVEGMV AELINCQADV NAVDDHGKSA LHWAAAVNVV EATLLLLKNG ANRMDQDNKE ETPLFLAARE GSYEAAKILL DHFANRDITD HMDRLPRDVA RDRMHHDIVR LLDEYNVTPS PPGTVLTSAL SPVICGPNRS FLSLKHTPMG KKSRRPSAKS TMPTSLPNLA KEAKDAKGSR RKKSLSSEKQV LSESSVTLSL VDSLESPTY VSDTSSPMI TSPGILQASP NFMLATAAPP APVHAQHALS FNLHEMQPL AHGASTVLP VSQLLSHHHI VSPGSGSAGS LSRLHPVPVP ADWMNRMEVN ETQYNEMFGM VLAPAEGTHP GIAPQSRPPE GKHTTTPREP LPPIVTFQLI PKGSIAQFAG APQPQSTCCP AVAGPLPTMY QIPEMARLPS VAFPTAMMPQ QDQVQAQTIIL PAYHFPFASV GKYTPPSQH SYASSNAAER TSPSHSGHLQG EHPYLTSPSE SPDQWSSSSP HSASDWSDTV TSPTPGGAGG GQRGFGTHMS EPPHNNMQVY A
11	인간 노치 3 전구체 (UniProtKB/Swiss -Prot: Q9UM47.2) aa 1-39: 신호 aa 40-2321: 성숙 aa 40-1373: EGF-유사 반복 도메인 aa ~1378- 1640: 음성 조절 영역 (NRR)	MGPARGRRR RRRPMSPPPP PPFVRALPLL LLLAGPGAAA PFCLDGSPCA NGGRCTQLPS REAACLCPPG WVGERCQLED PCHSGPCAGR GVCQSSVVAG TARFSCRCPR GFRGPDCLP DPCLSSPCA HARC SVGPDG RFLCSCPPGY QGRSCRSVD ECRVGEPCRH GGTCLNTPGS FRCQCPAGYT GPLCENPAVP CAPSPCRNGG TCRQSGDLTY DCACLPGFEG QNCEVNVDDC PGRCLNGGT CVDGVNTYNC QCPPEWTGQF CTEDVDECQL QFNACHNGGT CFNTLGGHSC VCVNGWTGES CSQNIDDCAT AVCFHGATCH DRVASFYCAC PMGKTGLLCH LDDACVSNPC HEDAICDTNP VNGRAICTCP PGFTGGACDQ DVDECSIGAN PCEHLGRVCN TQGSFLCQCG RGYTGPRCET DVNECLSGPC RNQATCLDRI GQFTCICMAG FTGTYCEVDI DECQSSPCVN GGVCCKDRVNG FSCTCPSGFS GSTCQLDVDE CASTPCRNGA KCVDPQPDGYE CRCAEGFEGT LCDRNVDDCS PDPCHHGRCV DGIASFSCAC APGYTGTRCE SQVDECRSQP CRHGGKCLDL VDKYLRCRPS GTTGVCNEVN IDDCASNPT FGVCRDGINR YDCVCQPGFT GPLCNVEINE CASSFCGEGG SCVDGENGFR CLCPFGSLPP LCLPPSHPCA HEPCSHGICY DAPGGFRCVC EPGWSGPRCS QSLARDACES QPCRAGGTCS SDGMGFHCTC PPGVQGRQCE LLSPTPNPC EHGGRCESAP GQLPVCSCPQ GWQGFRCQD VDECAGPAPC GPHGICTNLA GSFSCTCHGG YTGPSCDQDI NDCDFNPCLN GGSCQDGVGS FSCSCLPGFA GPRCARDVDE CLSNPCGPGT CTDHVASFTC TCPFGYGGFH CEQDLPCDSP SSCFNNGTCV DGVNSFSCLC RPGYTGAHCQ HEADPCLSRP CLHGGVCSAA HPGFRCTCLE SFTGPGCQTL

[0458]

		VDWCSRQPCQ NGGRCVQTGA YCLCPPGWSG RLCDIRSLPC REAAAIQIGVR LEQLCQAGGQ CVDESSSHYC VCPEGRGTGSH CEQEVDPFCLA QPCQHGGTCTR GYMGGMCEC LPGYNGDNCE DDVDECASQP CQHGGSCIDL VARYLCSCPP GTLLGVLCIN EDDCGPGPPL DSGPRCLHNG TCVDLVGGFR CTCPPGYTGL RCEADINECR SGACHAAHTR DCLQDPGGGF RCLCHAGFSG PRCQTVLSPC ESQPCQHGGQ CRPSPGPGGG LTFTCHCAQF FWGPRCERVA RSCRELQCFV GVPCQQTFRG PRCACPPGLS GPSCRSFPGS PPGASNASCA AAPCLHGGSC RPAPLAPFFR CACAQGWTFP RCEAPAAPE VSEEPRCRA ACQAKRGDQR CDRECNPGC GWDGDCSLG VGDPRWQCEA LQCWRLFNNS RCDPACSSPA CLYDNFDCHA GGRERTCNPV YEKYCADHFA DGRCDQGCNT EECGWDGLDC ASEVPALLAR GVLVLTVLLP PEELLRSSAD FLQRLSAILR TSLRFRDLAH GQAMVFPYHR PSPGSEPRAR RELAPEVIGS VVMLEIDNRL CLQSPENDHC FFDAQSAADY LGALSAVERL DFFPYLRDVR GEFLEPPPEPS VPLLPLLVAG AVLLLVILVL GVMVARRKRE HSTLWFPEGF SLHKDVASGH KGRREPVGDQ ALGMKNMAKG ESLMGEVATD WMDTECPKAK RLKVEEPMGM AEEAVDCRQW TQHHLVAADI RVAPAMALTP PQGDADADGM DVNVRGPDGF TPLMLASFCG GALEPMPTTE DEADTSASI ISDLICQGAQ LGARTDRTGE TALHLAARYA RADAAKRLLD AGADTNAQDH SGRTPLHTAV TADAQGVFQI LIRNRSTDLD ARMADGSTAL ILAARLAVEG MVEELIASHA DVNAVDELGK SALHWAAAVN NVEATLALLK NGANKDMQDS KEETPLFLAA REGSYEAAKL LLDHFANREI TDHLRLPRD VAQERLHQDI VRLLDQPSGF RSPPGPHGLG PLLCPGGAFL PGLKAAQSGS KKSRRPPGKA GLGPQGPRGR GKKLTLACPG PLADSSVTLS PVDSLDSRP FGGPPASPGG FPLEGPYAAA TATAVSLAQL GGPGRAGLGR QPPGGCVLSL GLLNPFVAVPL DWARLPPAP PGPSFLLPLA PGPQLLNPGT PVSPQERPPP YLAVPGHGEE YPAAGAHSSF PKARFLRVPS EHPYLTPSPE SFEHWASPSF PSLSDWSEST PSPATATGAM ATTTGALPAQ PLPLSVFSSS AQAQTQLGPQ PEVTPKRQVL A
12	인간 노치 4 전구체 (UniProtKB/Swiss-Prot: Q99466.2) aa 1-23: 신호 aa 24-2003: 성숙 aa 24-1171: EGF-유사 반복	MQPPSLLLLL LLLLLLCVSV VRPRGLLCGS FPEPCANGGT CLSLSLGQGT CQCAPGFLGE TCQFPDPCQN AQLCQNGGSC QALLPAFLGL PSSPSPLTPS FLCTCLPGFT GERCQAKLED PCPPSFCSCR GRCHIQASGR PQCSMPGWT GEQCQLRDFC SANPCVNGGV CLATYPQIQC HCPPGFEGHA CERDVNECFQ DFGPCPKGTS CHNTLGSTFC LCPVQEGPR CELRAGFCPP RGCSNGGTCQ LMPEKDSFTF LCLCPPGFIG PDCEVNPDCN VSHQCQNGGT CQDGLDTYTC LCPETWTGWD CSEDVDECET QGPFHCRNGG TCQNSAGSFH CVCVSGWGGT SCEENLDDCI AATCAPGSTC IDRVGSFSLC CPPGRTGLLC HLEDMLCSQP CHGDAQCTSN PLTGSTLCLC QPGYSGPTCH QDLDECLMAQ QGPSPCEHGG SCLNTPGSFN CLCPPGYTGS RCEADHNECL SQPCHPGSTC LDLLATFHCL CPPGLEGLC EVETNECASA PCLNHADCHD LLNGFQCICL PGFSGTRCEE DIDECRSSPC ANGGQCQDQF GAFHCKCLPG FEGPRCQTEV DECLSDPCFV GASCLDLPGA FFCLCPSGFT GQLCEVPLCA PNLQCPKQIC KDQKDKANCL

[0459]

	도메인	CPDGSFGCAP PEDNCTCHHG HCQRSSCVCD VGWGTGPECEA ELGGCISAPC AHGGTCYPQP SGYNCTCPTG YTGPTCSEEM TACHSGPCLN GGSCNPSPGG YYCTCPSPST GFQCQTSTDY CVSAPCFNGG TCVNRPGTFS CLCAMGFQGP RCEGKLRPSC ADSPCRNRAT CQDSPQGPRC LCPTGYTGGS CQTLMDLCAQ KPCPRNSHCL QTGPSFHCLC LQGWGTGPLCN LPLSSCQKAA LSQGIDVSSL CHNGGLCVDS GFSYFCHCFF GFQGS LCQDH VNPCSRPCQ NGATCMAQPS GYLCQCAPGY DGQNCSELD ACQSQPCHNH GTCTPKPGGF HCACPPGFVG LRCEGDVDEC LDQPCHTPTG AACHSLANAF YCQCLPGHTG QWCEVEIDPC HSQPCFHGGT CEATAGSPLG FICHCPKGFE GPTCSHRAPS CGFHHCHHGG LCLPSPKPGF PPRCACLSGY GGPDCLTTPA PKGCGPSPFC LYNGSCSETT GLGGPGFRCS CPHSSPGPRC QKPGAGGCEG RSGDGACDAG CSGPGGNWDG GDCLGVPDP WKGCPSHSRC WLLFRDGQCH PQCDSEELCF DGYDCETPPA CTPAYDQYCH DHFHNGHCEK GCNTAECGWD GGD CRPEDGD PEWGPSLALL VVLSPPALDQ QLFALARVLS LTLRVGLWVR KDRDGRDMVY PYPGARAEEK LGGTRDPTYQ ERAAPQTQPL GKETDSL SAG FVVVMGVDLS RCGPDHPASR CFWDPGLLLR FLAAMA AVGA LEPLLPGLL AVHPHAGTAP PANQLPWPVL CSPVAGVILL ALGALLVLQL IRRRRREHGA LWLPPGFTRR PRTQSAPHRR RPFLGEDSIG LKALKPKAEV DEDGVVMCSG PEEGEEVGQA EETGPPSTCQ LWSLSGGCGA LPQAAMLTTP QESEMEAPDL DTRGPDGVTP LMSAVCCGEV QSGTFQGAWL GCPEPWEPLL DGGACPQAHT VGTGETPLHL AARFSRPTAA RRLLEAGANP NQPDRAGRTP LHAAVAADAR EVCQLLLRSR QTAVDARTED GTTPLMLAAR LAVEDLVEEL IAAQADV GAR DKWGKTALHW AA AVNNARAA RSLAQAGADK DAQDNREQTP LFLAAREGAV EVAQLLLGLG AARELRDQAG LAPADVAHQ NHWDLLTLE GAGPPEARHK ATPGREAGPF PRARTVSVSV PPHGGGALPR CRTLSAGAGP RGGGACLQAR TWSVDLAARG GGAYSHCRSL SGVGAGGGPT PRGRRFSAGM RGPRPNPAIM RGRYGVAAGR GGRVSTDDWP CDWVALGACG SASNIPITPP CLTPSPERGS PQLDCGPPAL QEMPINQGGE GKK
13	인간-노치 1-NRR (대문자) (Gp67 분비 신호를 가짐), N-말단 플래그 태그, 트롬빈 부위, C- 말단 플래그	mllvnqshqg fnkehtskmv saivlyvlla aaahsaafaad lgsdykdddd kgsqVINGCK GKPCKNGGTC AVASNTARGF ICKCPAGFEG ATCENDARTC GSLRCLNGGT CISGPRSPTC LCLGPFTGPE CQFPASSPCL GGNPCYNQGT CEPTSESPFY RCLCPAKFNG LLCHILDYSF GGGAGRDIPP PLIEEACELP ECQEDAGNKV CSLQCNNHAC GWDGGDCSLN FNDFWKNCTQ SLQCWKYFSD GHCDQGCNSA GCLFDGFDCQ RAEGQCNPPLY DQYCKDHFSD GHCDQGCNSA ECEWDGLDCA EHVPERLAAG TLVVVLMPP EQLRNSSFHF LRELSRVLHT NVVFKRDAHG QQMIFPYGR EEELRKHPK RAAEGWAAPD ALLGQVKASL LFGGSEGGRR RRELDPM DVR GSIVYLEIDN RQCVQASSQC FQSATDVAAF LGALASLGSL NIPYKIEAVQ SETVEPPPPA Qefglvprgs ghhhhhh

[0460]

	태그 (소문자)	
14	FLAG-마우스 노치 1 NRR-6His	MGGTAARLGA VILFVVIVGL HGVRGKDYKD DDDKLEIVING CRGKPKCKNGG VCAVASNTAR GFICRCFAGF EGATCENDAR TCGSLRCLNG GTCISGPRSP TCLCLGSFTG PECQFPASSP CVGSNFCYNQ GTCEPTSENP FYRCLCPAKF NGLLCHILDY SFTGGAGRDI PPPQIEEACE LPECQVDAGN KVCNLQCNH ACGWDGGDCS LNFNDPWKNC TQSLQCWKYF SDGHCDQCN SAGCLFDGFD CQLTEGQCNF LYDQYCKDHF SDGHCDQGCN SAECEWDGLD CAEHVPERLA AGTLVLVLL PPDQLRNNF HFLRELSHVL HTNVVFKRDA QGQQMIFPY GHEELRKHP IKRSTVGWAT SSLPGTSGG RQRRELDPM IRGSIVYLEI DNRQCQVSSS QCFQSATDVA AFLGALASLG SLNIPYKIEA VKSEFVEFPL PSQSGHHHH HH
15	FLAG-인간- 노치 2-NRR- 6xHis	KDDDDKSGSD VCFQMPCLNG GTCAVASNMP DGFICRCPPG FSGARCQSSC GQVKCRKGEQ CVHTASGPRC FCPSPRDCES GCASSPCQHG GSCHPQRQPF YYSCQCAPPF SGRCELYTA PPSTPPATCL SQYCADKARD GVCDEACNSH ACQWDGGDCS LTMENPWANC SSPLPCWDYI NNQCDELNT VECLFDNFEC QGNSKTKYD KYCADHFKN HCNQGCNSEE CGWDGLDCAA DQPENLAEGT LVIVVLMPE QLLQDARSFL RALGTLHTN LRIKRSQGE LMVYPYGEK SAAMKKQRM TRRSLPGEQE EVAGSKVLE IDNRQCVQDS DHCFKNTDAA AALLASHAIQ GTLSYPLVSV VSESLTFERT EFGLVPRGSG HHHHHH
16	마우스 노치 2- NRR-FLAG	ADVCPQKPCFL NGGTCAVASN MPDGFICRCF PGFSGARCQS SCGQVKCRRG EQCIHTDSGP RCFCLNPKDC ESGCASNPCQ HGGTCYPQRQ PPHYSRCPP SFGGSHCELY TAPTSTPPAT CQSQCADKA RDGICDEACN SHACQWDGGD CSLTMEDPWA NCTSTLRCWE YINNQCDEQC NTAECLEDFNF ECQRNSKTCK YDKYCADHFK DNHCQGCNS EECGWDGLDC ASDQPENLAE GTLIIVVLLP PEQLLQDSRS FLRALGTLH TNLRIKQDSQ GALMVYPYFG EKSAAMKKQK MTRRSLPEEQ EQEQEVIGSK IFLEIDNRQC VQSDQCFKN TDAAAALLAS HAIQGTLSYP LVSVFSELES PRNARRAGSG DYKDDDDKEN LYFQ
17	인간 DLL1, 전구체 UniProtKB/Swiss- Prot: O00548.2	MGSRCALALA VLSALLCQVW SSGVFELKLQ EFNKKGLG NRNCCRGAG PPPCACRTFF RVCLKHYQAS VSEPPCTYG SAVTFVLGVD SFLPDGGGA DSAFSNPIRF PFGFTWPGTF SLIIEALHTD SPDDLATENP ERLISRLATQ RHLTVGEWS QDLHSSGRD LKYSYRFVCD EHYGEGCSV FCRPRDDAFG HFTCGERGEK VCNPGWKGPY CTEPICLPQC DEQHGFCDKP GECKCRVGWQ GRYDECIYR PGCLHGTCQQ FWQCNCQEGW GGLFCNQDLN YCTHHKPCKN GATCTNTGQG SYTCSCRPGY TGATCELGID ECDPSPCKNG GSCTDLENSY SCTCPGPFYG KICELSAMTC ADGPCFNGGR CSDSPDGGYS CRCPVGYSGF NCEKKIDYCS SSPCSNGAKC VDLGDAYLCR CQAGFSGRHC DDNVDDCASS PCANGGTCRD GVNDFSCTCP PGYTGRNCSA PVSRCHEAPC HNGATCHERG HRYVCECARG YGGFNCQFLL PELEPGPAVV DLTEKLEGQG GPFVAVCA GVILVLMILL GCAAVVVCVR LRLQKHRPPA DPCRGETETM NNLANCQREK DISVSIIGAT QIKNTNKKAD FHGDHSADKN GFKARYPAVD YNLVQDLKGD DTAVRDAHSK RDTKCQPQGS SGEEKGTPTT LRGGEASERK RPDSCGCTSK

[0461]

		DTKYQSVYVI SEEKDECVIA TEV
18	인간 DLL4, 전구체 UniProtKB/Swiss- Prot: Q9NR61.1	MAAASRSASG WALLLLVALW QQRAAGSGVF QLQLQEFINE RGVLASGRPC EFGCRTFFRV CLKHFQAVVS PGPCTFGTVS TPVLGTNSFA VRDDSSGGGR NPLQLPFNFT WPGTFSLIIE AWHAPGDDL R PEALPPDALI SKIAIQGSLA VGQNWLLDEQ TSTLTRLYS YRVICSDNY GDNCSRCKK RNDHFGHYVC QPDGNLSCLP GWTGEYCQQP ICLSGCHEQN GYCSKPAECL CRPGWQGRLC NECIPHNGCR HGTCTSTFWQC TCDEGWGGLF CDQDLNYCTH HSPCKNGATC SNSGQRSYTC TCRPGYTGVD CELELSECD S NPCRNGGSCK DQEDGYHCLC PPGYYGLHCE HSTLSCADSP CFNGGSCRER NQGANYACEC PPNFTGSNCE KKVDRCSTSNP CANGGQCLNR GFSRMCRCRP GFTGTCEYELH VSDCARNPCA HGGTCHDLEN GLMCTCPAGE SGRRCVVRTS IDACASSPCF NRATCYTDLS TDTEVCNCPY GFVGSRCFF VGLPPSFFWV AVSLGVGLAV LLVLLGMVAV AVRQLRLRRP DDGSRAMN L SDFQKDNL I PAQLKNTNQ KKELEVDCGL DKSNCGKQQN HTLDYNLAPG PLGRGTMPGK FPHSDKSLGE KAPLRHSEK PECRISAICS PRDSMYQSV L ISEERNECV IATEV
19	인간 프리즐드 7 (Fzd7), 전구체 UniProtKB/Swiss- Prot: O75084.2	MRDPGAAAPL SSLGLCALVL ALLGALSAGA GAQFYHGEKG ISVPDHGFCQ PISIPLCIDI AYNQITLPLN LGHTNQEDAG LEVHQFYPLV KVQCSPELRF FLCSMYAPVC TVLDQAIPPC RSLCERARQG CEALMNKFGF QWPERLRCE FVHGAGEIC VGQNTSDGSG GPGGGPTAYP TAPYLPDLFP TALPPGASDG RGRPAFFPSC PRQLKVPYPL GYRFLGERDC GAPCEPGRAN GLMYFKKEER RFARLWGVW SVLCCASTLF TVLTYLVDMR RFSYPERPII FLSGCYFMVA VAHVAGFLE DRAVCVERFS DDGYRTVAQG TKKEGCTILF MVLYFFGMAS SIWVILSLT WFLAAGMKWG HEAIEANSQY FHAAWAVPA VKTITILAMG QVDGDLISGV CYVGLSSVDA LRGFVLAPLF VYLFIGTSFL LAGFVSLFRI RTIMKHDGK TEKLEKLMVR IGVFVLYTV PATIVLACYF YEQAFAHWE RTWLLQTKCS YAVPCPPGHF PPMSPDFTVF MIKYLMTMIV GITTGEWIWS GKTIQSWRRF YHRLSHSSKG ETAV
20	인간 프리즐드 8 (Fzd8), 전구체 UniProtKB/Swiss- Prot: Q9H461.1	MEWGYLLEV T SLLAALALLQ RSSGAAAASA KELACQEITV PLCKGIGYNY TYMPNQFNHD TQDEAGLEVH QFWPLVEIQ SPDLKFFLCS MYTPICLEDY KKPLPPCRSV CERAKAGCAP LMRQYGFAPW DRMRCDRLPE QGNPDTLCMD YNRDILTAA PSPRRRLPPP PPGEQPPSGS GHGRPPGARP PHRGGGRGGG GGDAAPPAR GGGGGGKARP PGGGAAPCEP GCQCRAPMVS VSSERHPLYN RVKGTQIANC ALPCHNPFFS QDERAFTVFW IGLWSVLCFV STFATVSTFL IDMERFKYPE RPIIFLSACY LFVSVGYLVR LVAGHEKVAC SGGAPGAGGA GGAGGAAAGA GAAGAGAGGF GGRGEYEELG AVEQHVRVET TGPALCTVVF LLVYFFGMAS SIWVILSLT WFLAAGMKWG NEAIGYSQY FHAAWLVPS VKSIIVLALS SVDGDFVAGI CYVGNQSLDN LRGFVLAPLV IYLFIGTMFL LAGFVSLFRI RSVIKQDGP TKTHKLEKLM IRLGLFTVLY TVPAAVVAC LFYEQHNRRP WEATHNCPL RDLQPDQARR PDYAVFMLKY FMCLVVGITS GVWVWSGKTL ESWRSLCTRC CWASKGAAGV GGAGATAAGG GGGPGGGGGG

[0462]

		GFGGGGGPGG GGGSLSYSDVS TGLTWRSGTA SSVSYPKQMP LSQV
21	인간 LRP5, 전구체 UniProtKB/Swiss- Prot: O75197.2	MEAAPPGPPW PLLLLLLLLL ALGCGPAPAA ASPLLLFANR RDVRLVDAGG VKLESTIVVS GLEDAADVDF QFSKGAVYWT DVSEEAIKQT YLNQTGAADVQ NVVISGLVSP DGLACDWVGK KLYWTDSETN RIEVANLNGT SRKVLFWQDL DQPRAIALDP AHGYMYWTDW GETPRIERAG MDGSTRKIIV DSDIYWFNGL TIDLEEQKLY WADAKLSFIH RANLDGSFRQ KVVEGSLTHP FALTLSGDTL YWTDWQTRSI HACNKRTGGK RKEILSALYS PMDIQVLSQE RQPFHTRCE EDNGGCSHLC LLSPSEFFYT CACPTGVQLQ DNGRTCKAGA EEVLLARRT DLRRISLDTP DFTDIVLQVD DIRHAIAIDY DPLEGYVYWT DDEVRAIRRA YLDGSGAQT L NTEINPDG IAVDWARNL YWTDGTDR I EVTRLNGTSR KILVSEDLDE PRAIALHPVM GLMYWTDWGE NPKIECANLD GQERRVLVNA SLGWPNGLAL DLQEGKLYWG DAKTDKIEVI NVDGTRKRTL LEDKLPHIFG FTLLGDFIYW TDWQRRSIER VHKVKASRDV IIDQLPDLMG LKAVNVAKVV GTNPCADRNG GCSHLCFFTP HATRCGCPFG LELLSDMKTC IVPEAFVFT SRAAIHRISL ETNNNDVAIP LTGVKEASAL DFDVSNNH IY WTDVSLKTIS RAFMNGSSVE HVVEFGLDYP EGMAVDWMGK NLYWADTGTN RIEVARLDGQ FRQVLVWRDL DNPRSLALDP TKGYIYWTEW GKGPRIVRAF MDGTNCMTLV DKVGRANDLT IDYADQLRYW TDLDTNMIES SNMLGQERVV IADDLPHFPF LTQYSYDIYW TDWNLSIER ADKTSGRNRT LIQHLDFVM DILVFHSSRQ DGLNDCMHNN GQCGQLCLAI PGGHRGCGAS HYTLDPSSRN CSPFTTFLF SQKSAISRM I PDDQHSPLDI LPLHGLRNK AIDYDPLDKF IYWVDGRQNI KRAKDDGTQP FVLTSLSQGG NPDRQPHDL IDIYSRTLFW TCEATNTINV HRLSGEAMGV VLRGDRDKPR AIVVNAERGY LYFTNMQDRA AKIERAALDG TEREVLFTTG LIRPVALVVD NTLGKLEFVD ADLKRIESCD LSGANRLTLE DANIVQPLGL TILGKHLWI DRQQMIERV EKTGDKRTR IQGRVAHLTG IHAVEEVSL EFSAHPCARD NGGCSHICIA KGDGTPRCSC FVHLVLLQNL LTCGEPTCS PDQFACATGE IDCIPGAWRC DGFPECDDQS DEEGCPVCSA AQFPCARGQC VDLRLCDGE ADCQDRSDEA DCDALCLPNQ FRCASGQCVL IKQQCSFPD CIDGSDELMC EITKPPSDDS PAHSSAIGPV IGIIISLFVM GGVYFVCQRV VCQRYAGANG FFPHEYVSGT PHVPLNFIAP GGSQHGFPTG IACGKSMMS VSLMGGRGV PLYDRNHVTG ASSSSSSSTK ATLYPPILNP PPSPATDPSL YNMDMFYSSN IPATARPYRP YIIRGMAPPT TPCSTDVCDS DYSASRWKAS KYLDLNSDS DPYPPPTPH SQYLSAEDSC PPSPATERSY FHLFPFPPSF CTDSS
22	인간 LRP6, 전구체 UniProtKB/Swiss-	MGAVLRSLLA CSFCVLLRAA PLLLYANRRD LRLVDATNGK ENATIVVGGI EDAAADVDFV SHGLIYWSDV SEEAIKRTEF NKTESVQNVV VSGLLSPDGL ACDWLGEKLY WTDSETNRIE VSNLDGSLRK VLFWQELDQF RAIALDPSSG FMYWTDWGEV PKIERAGMDG SSRFIIINSE IYWFNGLTLD YEEQKLYWAD AKLNF IHKSN LDGTNRQAVV KGS LPHPFAL TLFEDILYWT DWSTHSILAC NKYTGEGLRE IHSDIFSPMD IHAFSQQRQP NATNPGCIDN GGCSHLC LMS

[0463]

	Prot: O75581.2	PVKPFYQCAC PTGVKLENG KTCKDGATEL LLLARRTDLR RISLDTPDFT DIVLQLEDIR HAIADIDYDFV EGYIYWTDE VRAIRRSFID GSGSQFVVTA QIAHPDGIIV DWVARNLYWT DTGTDRIEVT RLNGTMRKIL ISEDLLEPRA IVLDPVMGYM YWTDWGEIPK IERAALDGS RYVVLVNTSLG WPNGLALDYD EGKIYWGDAL TDKIEVMNTD GTGRRVLVED KIPHIFGFTL LGDYVYWTDW QRRSIRVHK RSAEREVIID QLPDLMLKA TNVHRVIGSN PCAEENGCS HLCLYRPQGL RCACPIGFEL ISDMKTCIVP EAFLLFSRRA DIRRISLETN NNNVAIPLTG VKEASALDFD VTDNRIYWD ISLKTISRFA MNGSALEHVV EFGLDYPEGM AVDWLGKNLY WADTGTNRIE VSKLDGQHRQ VLVWKDLDSF RALALDPAEG FMYWTEWGGK PKIDRAAMDG SERTTLVNV GRANGLTIDY AKRRLYWTDL DTNLISSNM LGLNREVIAD DLPHPFGLTQ YQDYIYWTDW SRRSIRANK TSGQNRITIQ GHLDYVMDIL VFHSSRQSGW NECASSNGHC SHLCLAVPVG GFVCGCPAHY SLNADNRTCS APTTFLLFSQ KSAINRMVID EQQSPDIILP IHSRLNVRAI DYDPLDKQLY WIDSRQNMIR KAQEDGSQGF TVVVSSVPSQ NLEIQPYDLS IDIYSRYIYW TCEATNVINV TRLDGRSVGV VLKGEQDRPR AVVNVPEKGY MYFTNLQERS PKIERAALDG TEREVLFFSG LSKPIALALD SRLGKLFWD SDRRIESSD LSGANRIVLE DSNILQPVGL TVFENWLYWI DKQQQMIEKI DMTGREGRTK VQARIAQLSD IHAVKELNLQ EYRQHPCAQD NGGCSHICLV KGDGTTRCSC PMHLVLLQDE LSCGEPPTCS PQQFTCFTGE IDCIPVAVRC DGFTECEDHS DELNCPVCSE SQFQCASGQC IDGALRCNGD ANCQDKSDEK NCEVLCLIDQ FRCANGQCIG KHKKCDHNVD CSDKSDELDC YPTEEPAPQA TNTVGSVIGV IVTIFVSGTV YFICQRMCLP RMKGDGETMT NDYVVHGPAS VPLGYVPHPS SLGSLPGMS RGKSMISLS IMGGSSGPPY DRAHVTGASS SSSSSTKGT YFPAILNPPPS PATERSHYTM EFGYSSNSPS THRSYSYRFP SYRHFAPPT PCSTDVCDSD YAPSRMTSV ATAKGYTSDL NYDSEVPVPP PTPRSQYLSA EENYESCPPS PYTERSYSHH LYPPPPSPCT DSS
23	항-노치 1 항체 52M51 중쇄 가변 영역	QVQLQSGAE LMKPGASVKI SCKAAGYTMR GYWIEWIKQR PGHGLEWIGQ ILPGTGRTNY NEKFKGKATF TADTSSNTAN MQLSSLTSED SAVYYCARFD GNYGYAMDY WGQGSSVTVS SA
24	52M51 경쇄 가변 영역	QAVVTQESAL TTSFGETVTL TCRSSTGAVT TSNYANWVQE KPDHLFTGLI GGTNNRAPGV PARFSGSLIG DKAALTITGA QTEDEAIYFC ALWYSNHWVF GGGTKLTVLG
25	52M51H4L3 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAE VKKPGASVKI SCKVSGYTLR GYWIEWVRQA PGKGLEWIGQ ILPGTGRTNY NEKFKGRVTM TADTSTDY MELSSLRSRSED TAVYYCARFD GNYGYAMDY WGQGTTVTVS SA
26	52M51H4L3	SGVDSQAVVT QEPSTLTVSPG GTVTTLTCRSS TGAVTTSNYA NWFQQKPGQA

[0464]

	경쇄 가변 영역	PRTLIGGTNN RAPGVPARFS GSLLGGKAAL TSLGAQPEDE AEYYCALWYS NHWVFGGGTK LTVLG
27	52M51 HVR-H1	RGYWIE
28	52M51 HVR-H2	QILPGTGRTNYNEKFKG
29	52M51 HVR-H3	FDGNYGYAMDY
30	52M51 HVR-L1	RSSTGAVTTSNYAN
31	52M51 HVR-L2	GTNNRAP
32	52M51 HVR-L3	ALWYSNHWVFGGGTKL
33	항-노치 2/3 항체 59R5 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SSGMSWVRQA PGKGLEWVSV IASSSGNTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARS I FYTTWGQGT L VTVSS
34	59R5 경쇄 가변 영역	DIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVR SNYLAWYQQK PGQAPRLLIY GASSRATGVP ARFSGSGSGT DFTLTISSE PEDFAVYYCQ QYSNFPITFG QGTKVEIKR
35	59R5 HVR-H1	SSSGMS
36	59R5 HVR-H2	VIASSGNTYYADSVK
37	59R5 HVR-H3	SIFYTT
38	59R5 HVR-L1	RASQSVRSNYL
39	59R5 HVR-L2	GASSRA
40	59R5 HVR-L3	QQYSNFP I
41	항-노치 1 A-2 항체 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYWIHWVRQA PGKGLEWVAR INFPNRSNQY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCARGS GFRWVMDYWG QGTLVTVSS
42	A-2 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVS TAVAWYQQK GKAPKLLIYS ASFLYSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FYTTPSTFGQ GTKVEIKR
43	A, A-1, A-2, A-3 HVR-H1	GFTFSSYWIH
44	A HVR-H2	ARINPSNGSTNYADSVKG
45	A-1 HVR-H2	ARINPSNGSAHYADSVKG
46	A-2 HVR-H2	ARINPSNRSNQYADSVKG
47	A-3 HVR-H2	ARINPSNGSTRYADSVKG

[0465]

48	A, A-1, A-2, A-3HVR-H3	RGSGFRWMDY
49	A, A-1, A-2, A-3HVR-L1	RASQDVSTAVA
50	A, A-1, A-2, A-3HVR-L2	SASFLYS
51	A HVR-L3	QQSYTTPPT
52	A-1 HVR-L3	QQSYTTPAT
53	A-2 HVR-L3	QQFYTTPST
54	A-3 HVR-L3	QQSFSTPAT
55	항-노치 2 D-3 항체 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFS SYGMSWVRQA PGKGLEWVSY IYPYSGATYY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCARHS GYRRISSAMD VWGQGTLLTV SA
56	D-3 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQNIK RFLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASTRESGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YYRSPHTFGQ GTKVEIKR
57	D HVR-H1	GYSFTSYGMS
58	D-1, D-2, D-3 HVR-H1	GYTFSSYGMS
59	D, D-1, D-2, D-3 HVR-H2	SYIYPYSGATYYADSVKG
60	D, D-1, D-2, D-3 HVR-H3	HSGYYRISSAMDV
61	D HVR-L1	RASQSISSYLA
62	D-1 HVR-L1	RASQSNRRFLA
63	D-2 HVR-L1	RASQSVRSFLA
64	D-3 HVR-L1	RASQNIKRFLA
65	D, D-1 HVR-L2	GASSRAS
66	D-2 HVR-L2	RASIRAS
67	D-3 HVR-L2	GASTRES
68	D HVR-L3	QQYYSSPLT
69	D-1 HVR-L3	QQYYISPLT
70	D-2 HVR-L3	QQYYISPWT

[0466]

71	D-3 HVR-L3	QQYYRSPHT
72	항-노치 3 NRR 256-A4 항체 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGG LVQPGGSLKL SCAASGFTFS HYMSWVRQT PEKRLEWVAY ISNGGGRTDY PDSVKGRFTI SRDNAKNTLH LQMSLKSSED TAMYYCTRLD YFGGSPYFDY WGQGTTLTVS SA
73	256-A4 경쇄 가변 영역	EIVLTQSPAI TAASLGQKVT ITCSASSSVS YMHWYQQKSG TSPKPWIYEI SKLASGVPPR FSGSGSGTSY SLTISSMEAE DAAIYYCQQW NYPLITFGSG TKLEIKRADA APTV
74	256-A4, 256-A8 HVR-H1	GFTFSHYYS
75	256-A4 HVR-H2	ISNGGGRTD
76	256-A8 HVR-H2	YINSGGGRTD
77	256-A4 HVR-H3	RLDYFGGSPYFDY
78	256-A8 HVR-H3	LDYYGGSPYFDY
79	256-A4, 256-A8 HVR-L1	SASSSVSYMH
80	256-A4, 256-A8 HVR-L2	EISKLAS
81	256-A4, 256-A8 HVR-L3	QQWNYPLIT
82	항-노치 3 255A- 71 항체 중쇄 가변 영역	SDVQLQESGP GLVKPSQSLS LTCSTVGYSI TSGYYWNWIR QFPGNKLEWM GFISYDGSNN YNPSLKNRIS ITRDTSKNQF FLKLNSVTTE DTATFYCATL YYDYDGNFYD YWGQGTTLTV SSA
83	255A-71 경쇄 가변 영역	CDIQMTQTTS SLSASLGDRV TISCRTSQDI SNYLNWYQQK PDGTVKLLIY YTSRLHSGVP SRFSGSGSGT DYSLTISNLE QEDIATYFCQ QGNALPLTFG PGTKLELKRA DAAPT
84	255A-71 HVR- H1	GYSITSGYYWNW
85	255A-71 HVR-H2	ISYDGSNNYN
86	255A-71 HVR-H3	LYDYDGNFYDY
87	255A-71 HVR-L1	RTSQDISNYLN
88	255A-71 HVR-L2	YTSRLHS
89	255A-71 HVR-L3	QQGNALPT

[0467]

90	항-노치 3 255A- 77 항체 중쇄 가변 영역	CQVQLQQSGD DLVKPGASVK LSCKASGYTF TSYWINWIKQ RPGQGLEWIG HIGPGSGSTY YNEIFK GKAT LTVDTSSTA YIQLSSLSE DSAVYFCVLT RYFYAMDYWG QGTSVTSSA
91	255A-77 경쇄 가변 영역	DIVMTQSPSS LAVTAGEKVT MRCKSSQSL WSVNQNNYLS WYQQKQGQPP KLLIYGASIR ESWVPDRFTG SGSGTDFLT ISNVHVEDLA VYYCQHNHGS FLPLTFGAGT KLELKRADAA PTV
92	255A-77 HVR- H1	GYTFTSYWIN
93	255A-77 HVR-H2	HIGPGSGSTYIN
94	255A-77 HVR-H3	TRYFYAMDY
95	255A-77 HVR-L1	KSSQSLWSVNQNNYL
96	255A-77 HVR-L2	GASIRES
97	255A-77 HVR-L3	QHNHGSFLPLT
98	항-노치 3 256- A13 항체 중쇄 가변 영역	SQVQLQQSGA ELAKPGTSVK MACKASGYTF TTHWMNVKQ RPGQGLEWIG TINPSNDFTD CNQKFKD KAI LTADKSSSTA YMQLSSLTSE DSAIYYCASG LTARAWFAYW GQGT LVTVSA A
99	256-A13 경쇄 가변 영역	RATISCRASQ SVTTSNYSYM HWFQQKPGQP PKLLIKYASN LDSGVPARFS GSGSGTDFTL NIHPVEEEDT ATFYCQHSWE IPYTFGGGTN LEIKRADAA P TV
100	256-A13 HVR- H1	GYFTTTHWMNW
101	256-A13 HVR-H2	INPSNDFTDCN
102	256-A13 HVR-H3	TARAWFAY
103	256-A13 HVR-L1	RASQSVTTSNYSYM
104	256-A13 HVR-L2	YASNLD SG
105	256-A13 HVR-L3	QHSWEIPYT
106	항-재기드 A-2 항체 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYGIHWVRQA PGKGLEWVGW ITGNGGYSY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCARAG SWFAYWGQGT LVTVSS

[0468]

107	항-재기드 A-2 항체 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVS TAVAWYQQKE GKAPKLLIYS ASFLYSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYTTPPTFGQ GTKVEIK
108	항-재기드 A-2 HVR-H1	GFTFSNYGIH
109	항-재기드 A-2 HVR-H2	WITGNGGYSDYADSVKG
110	항-재기드 A-2 HVR-H3	AGSWFAY
111	항-재기드 A-2 HVR-L1	RASQDVSTAVA
112	항-재기드 A-2 HVR-L2	SASFLYS
113	항-재기드 A-2 HVR-L3	QQSYTTPPT
114	항-재기드 B-3 항체 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT SYDIHWVRQA PGKGLEWVGG ISPADGDTDY ANSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCARND YDVRFGSGM DYWGQGLVT VSS
115	항-재기드 B-3 항체 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVS TAVAWYQQKE GKAPKLLIYS ASFLYSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SFTAPPTFGQ GTKVEIK
116	항-재기드 B-3 HVR-H1	GFTFTSYDIH
117	항-재기드 B-3 HVR-H2	GISPADGDTDYANSVKG
118	항-재기드 B-3	NDYDVRFGSGMDY

[0469]

	HVR-H3	
119	항-재기드 B-3 HVR-L1	RASQDVSTAVA
120	항-재기드 B-3 HVR-L2	SASFLYS
121	항-재기드 B-3 HVR-L3	QQSFTAPPT
122	항-재기드 C1 항체 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT NSDIHWVRQA PGKGLEWVGG ITPADGYTDY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCARSY WSSSPGSAFD YWGQGTILTV SS
123	항-재기드 C1 항체 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVS TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASFLYSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYISPSTFGQ GTKVEIK
124	항-재기드 C1 HVR-H1	GFTFTNSDIH
125	항-재기드 C1 HVR-H2	GITPADGYTDYADSVKG
126	항-재기드 C1 HVR-H3	SYWSSSPGSAFDY
127	항-재기드 C1 HVR-L1	RASQDVSTAVA
128	항-재기드 C1 HVR-L2	SASFLYS
129	항-재기드 C1 HVR-L3	QQSYISPST
130	항-재기드 4D11 항체 중쇄 가변	EVQLLES GGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMSWVRQA PGKGLEWVSS IDPEGRQTTY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDI GGRSAFDYWG QGTILTVSS

[0470]

	영역	
131	4D11 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SYLNWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ TVVAPPLFGQ GTKVEIKR
132	항-재기드 64R7 항체 중쇄 가변 영역	QVQLVESGGG VVQPGSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISYDGSNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDK YDIPDAFDIW GQGTLLTVSS
133	64R7 항체 경쇄 가변 영역	DIRMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS NDLAWYQQKPGKVPRLLIYA TSTLQSGVPS RFGSGSATD FTLTISSLQP EDVATYYCQQ SYNAPITFGQ GTRLEIK
134	64R7 HVR-H1	SYAMH
135	64R7 HVR-H2	VISYDGSNKYYADSVKG
136	64R7 HVR-H3	DKYDIPDAFDI
137	64R7 HVR-L1	RASQGISNDLA
138	64R7 HVR-L2	ATSTLQS
139	64R7 HVR-L3	QQSYNAPI
140	항-재기드 133R0201 항체 중쇄 가변 영역	QVQLVESGGG VVQPGSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAA IYPDSSNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDK YDIPDAFDIW GQGTLLTVSS
141	항-재기드 133R0201 항체 경쇄 가변 영역	DIRMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS NDLAWYQQKPGKVPRLLIYA TSTLQSGVPS RFGSGSATD FTLTISSLQP EDVATYYCQQ SYNAPITFGQ GTRLEIK
142	133R0201 HVR- H1	SYAMH
143	133R0201 HVR- H2	AIYPDSSNKYYADSVKG
144	133R0201 HVR- H3	DKYDIPDAFDI
145	133R0201 HVR- L1	RASQGISNDLA

[0471]

146	133R0201 HVR-L2	ATSTLQS
147	133R0201 HVR-L3	QQSYNAPI
148	항-재기드 133R0203 항체 중쇄 가변 영역	QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAA ISPEASNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDK YDIPDAFDIW GQGTLVTVS
149	항-재기드 133R0203 항체 경쇄 가변 영역	DIRMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS NDLAWYQQKP GKVPRLLIYA TSTLQSGVPS RFSGSGSATD FTLTISSLQP EDVATYYCQQ SYNAPITFGQ GTRLEIK
150	133R0203 HVR-H1	SYAMH
151	133R0203 HVR-H2	AISPEASNKYYADSVKG
152	133R0203 HVR-H3	DKYDIPDAFDI
153	133R0203 HVR-L1	RASQGISNDLA
154	133R0203 HVR-L2	ATSTLQS
155	133R0203 HVR-L3	QQSYNAPI
156	항-재기드 133R0205 항체 중쇄 가변 영역	QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAA IYPASSNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARDK YDIPDAFDIW GQGTLVTVS
157	항-재기드 133R0205 항체 경쇄 가변 영역	DIRMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS NDLAWYQQKP GKVPRLLIYA TSTLQSGVPS RFSGSGSATD FTLTISSLQP EDVATYYCQQ SYNAPITFGQ GTRLEIK
158	133R0205 HVR-	SYAMH

[0472]

	H1	
159	133R0205 HVR-H2	AIYPASSNKYYADSVKG
160	133R0205 HVR-H3	DKYDIPDAFDI
161	133R0205 HVR-L1	RASQGISNDLA
162	133R0205 HVR-L2	ATSTLQS
163	133R0205 HVR-L3	QQSYNAPI
164	항-재기드 64M51 항체 중쇄 가변 영역	QVQLKQSGAE LVRPGTSVKL SCKTSGYIFT SYWIHWVKQR SGQGLEWIAR IYPGIGSTYY NEKFKDKATL TADKSSSTAY MQLSSLKSED SAVYFCAKNG GFFDYWGQGT TLTVSS
165	항-재기드 64M51 항체 경쇄 가변 영역	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVD SYGNSFMHWY QQKPGQPPKL LIYRASNLES GIPARFSGSG SRTDFTLTIN PVEADDVATY YCQQSNEDPW TFGGGTKLEI K
166	64M51 HVR-H1	SYWIH
167	64M51 HVR-H2	RIYPGIGSTYYNEKFKD
168	64M51 HVR-H3	NGGFFDY
169	64M51 HVR-L1	RASESVDSYGNSFMH
170	64M51 HVR-L2	RASNLES
171	64M51 HVR-L3	QQSNDPWT
172	항-재기드 64R1B 항체 중쇄 가변 영역	QVQLQESGPG LVKPSGTLST TCTVSGDSIS SSNWWSWVRQ PPGQGLEWIG EIFHGENTNY NPSLKSRTVI SVDKSKNQIS LNLTSATAAD TAVYYCARNP GIGAAGFDSW GQGTTLTVSS
173	항-재기드 64R1B 항체 경쇄 가변 영역	DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCKSSQSLL HSDGKTYLYW YLQKPGQPPQ LLIYEVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCMQHIDFP FTFGQGTKLE IK

[0473]

174	64R1B HVR-H1	SSNWWS
175	64R1B HVR-H2	EIFHGENTNYNPSLKS
176	64R1B HVR-H3	NPGIGAAKFDS
177	64R1B HVR-L1	KSSQSLHSDGKTYLY
178	64M51 HVR-L2	EVSNRFS
179	64M51 HVR-L3	MQHIDFP
180	항-DLL4 항체 YW26.82 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DNWISWVRQA PGKGLEWVG YISFNSGFTYY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCARDN FGGYFDYWGQ GTLV
181	YW26.82 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVS TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASFLYSGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYTGTVTFGQ GTKVEIKR
182	YW26.82 HVR-H1	GFTFTDNWIS
183	YW26.82 HVR-H2	GYISPNSGFTYYADSVKG
184	YW26.82 HVR-H3	VYYCARDNFGGYFDY
185	YW26.82 HVR-L1	RASQDVSTAVA
186	YW26.82 HVR-L2	SASFLYS
187	YW26.82 HVR-L3	QQSYTGTVT
188	항-DLL4 항체 데미주맵 (OMP-21M18) 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAE VKKPGASVKI SCKASGYSFT AYYIHWVKQA PGQGLEWIGY ISSYNGATNY NQKFKGRVTF TTDTSSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARDY DYDVGMDYWG QGTLVTVSS
189	데미주맵 경쇄 가변 영역	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT ISCRASESVD NYGISFMKWF QQKPGQPPKL LIYAASNQGS GVPDRFSGSG SGTDFLTIS SLQAEDVAVY YCQQSKEVPW TFGGGTKVEI K

[0474]

190	템시주맵 HVR-H1	TAYYIH
191	템시주맵 HVR-H2	YISSYNGATNYNQKFKG
192	템시주맵 HVR-H3	RDYDYDVGM DY
193	템시주맵 HVR-L1	RASESVDNYGISFMK
194	템시주맵 HVR-L2	AASNQGS
195	템시주맵 HVR-L3	QQSKEVPWTFGG
196	α LRP6 YW211.31.62 항체 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFG YYISWVRQA PGKGLEWVAE ISPYSGSTYY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCALRA RPPIRLHPRG SVM DYWGQ
197	α LRP6 YW211.31.62 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVS TAVAWYQQKF GKAPKLLIYS ASFLYSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYTTPPTFGQ GTKVEIKR
198	α LRP6 YW211.31.62 HVR-H1	YYYIS
199	α LRP6 YW211.31.62 HVR-H2	EISPYSGSTYYADSVKG
200	α LRP6 YW211.31.62 HVR-H3	RARPPIRLHPRGSV
201	α LRP6 YW211.31.62 HVR-L1	RASQDVSTAVA

[0475]

202	α LRP6 YW211.31.62 HVR-L2	SASFLYS
203	α LRP6 YW211.31.62 HVR-L3	QQSYTTPTPT
204	α LRP6 YW210.09 항체 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT NSYIHWVRQA PGKGLEWVGW ITPYGGYTNV ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCARGS GHVNAVKNYG YVMDYWGQ
205	α LRP6 YW210.09 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDVS TAVAWYQQKPGAPKLLIYS ASFLYSGVPS RFGSGSGSTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYTTPTPTFGQ GTKVEIKR
206	α LRP6 YW210.09 HVR-H1	NSYI
207	α LRP6 YW210.09 HVR-H2	WITPYGGYTNVADSVK
208	α LRP6 YW210.09 HVR-H3	GSGHVNKNYGYV
209	α LRP6 YW210.09 HVR-L1	RASQDVSTAVA
210	α LRP6 YW210.09 HVR-L2	SASFLYS
211	α LRP6 YW210.09 HVR-L3	QQSYTTPTPT
212	α LRP5 P6C.51.61 항체 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVSR ISSNGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARWI PQSYPPFASYK SGFDYWGQ
213	α LRP5 P6C.51.61 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQVMG YYLAWYQQKPGAPKLLIYD ASSLESGVPS RFGSGSGSTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YYSYPPTFGQ GTKVEIKR
214	α LRP5 P6C.51.61 HVR-H1	GFITSSYAMH
215	α LRP5 P6C.51.61 HVR-H2	SR ISSNGGSTYY ADSVKG

[0476]

216	α LRP5 P6C.51.61 HVR-H3	WIPQSYPFASYK SGFDY
217	α LRP5 P6C.51.61 HVR-L1	RASQVMG YYLA
218	α LRP5 P6C.51.61 HVR-L2	DASSLES
219	α LRP5 P6C.51.61 HVR-L3	QQ YYSYPFT
220	α LRP 7E5C8 항체 중쇄 가변 영역	QVQLKESGPG LVASSQSLSI TCTVSGFSLR RYSVHWVRQP PGKGLEWLGM IWGGGSTDYN SALKSRLGIS KDNSKSQVFL KMNSLQTDIT AMYYCAGTGS WFAYWGQGTLL VTVSA
221	α LRP antibody 7E5C8 항체 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPAS LSASVGETVT ITCRASGNIH NYLAWYQQKQ GKSPQLLVYN AKTLADGVPS RFGSGSGGTQ YSLKINSIQP EDFGSYYCQH FWSTPWTFGG GTKLEIK
222	항-Fzd 항체 반티크투맵 (18R5) 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYTLNWRQA PGKGLEWVSV ISGDGSYTY ADNVKGRFTI SSDNSKNTLY LQMNSLRAD TAVYYCARNF IKYVFANWGQ GTLVTVSS
223	반티크투맵 경쇄 가변 영역	DIELTQPPSV SVAPGQTARI SCSGDNIGSF YVHWYQQKPG QAPVLVIYDK SNRPSGIPER FSGSNSGNTA TLTISGTQAE DEADYYCQSY ANTLNLFVGG GTKLTVLG
224	반티크투맵 HVR-H1	GFTFSHYTIS
225	반티크투맵 HVR-H2	VISGDGSYTYADSVKG
226	반티크투맵 HVR-H3	NFIKYVFAN
227	반티크투맵 HVR-L1	SGDNIGSFYVH

[0477]

228	반티크투맵 HVR-L2	DKSNRPSG
229	반티크투맵 HVR-L3	QSYANTLSL
230	항-Fzd 항체 B9L9.3 중쇄 가변 영역	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SFNMFWVRQA PGKGLEWVAG IDDDGSYPNY GSAVKGRATI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKSG YGGSWGGYIA DDIDAWGQGT LVTVSS
231	B9L9.3 경쇄 가변 영역	ELTQPPSVSV SPGQTARITC SGDGSYAGSY YGWYQKPG QAPVTLIYYN NKRPSGIPER FSGSLSGSTN TLTISGVQAE DEADYYCGSA DNSGAAFGGG TKLTVL
232	B9L9.3 HVR-H1	SFNMF
233	B9L9.3 HVR-H2	GIDDDGSYPNYGSAVKG
234	B9L9.3 HVR-H3	SGYGGSWGGYIADDIDA
235	B9L9.3 HVR-L1	SGDGSYAGSYYYG
236	B9L9.3 HVR-L2	YNNKRPS
237	B9L9.3 HVR-L3	GSADNSGAA
238	Fzd7 ECD	CQPISIPLCT DIAYNQITLP NLGHTNQED AGLEVHQFYP LVKVQCSPEL RFFLCSMYAP VCTVLDQAIP PCRSICERAR QGCEALMNKF GFQWPERLRC ENFPVHGAGE IC
239	Fzd8 ECD	CQEITVPLCK GIGYNYTYMP NQFNHDTQDE AGLEVHQFWP LVEIQCSDDL KFFLCSMYTP ICLEDYKKPL PPCRVCERA KAGCAPLMRQ YGFAWPDRMR CDRLPEQGNP DT
240	54F28 Fzd8-Fc	ASAKELACQE ITVPLCKGIG YNYTYMPNQF NHDTQDEAGL EVHQFWPLVE IQCSDDLKFF LCSMYTPICL EDYKKPLPPC RSVCKERAKAG CAPLMRQYGF AWPDRMRCDR LPEQGNPDTL CMDYNRTDLT TEPKSSDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS PGK
241	항-노치 N248A 항체 중쇄 가변	QVQLQQSGAE LMKPGASVKI SCKATGYTFS NYWMEWVKQR PGHGLEWIGE ILPGRGRITNY NENFKGKATF TADTSSNTVY MQLNSLTSED SAVYYCARFH SSAYYYTMDY WGQRTSVTVS S

[0478]

	영역	
242	N248A 항체 경쇄 가변 영역	QAVVTQESAL TTSPGETVTI TCRSSTGAVT TSNYANWVQE KPDHLFTGLI GGTNNRAPGI PARFSGSLIG DKAALTITGA QTEDEAIYFC ALWYSNHWVF GGGTCLTVL
243	N248A HVR-H1	NYWME
244	N248A HVR-H2	EILPGRGRNTNYNENFK
245	N248A HVR-H3	FHSSAYYYTMDY
246	N248A HVR-L1	RSSTGAVTTSNYAN
247	N248A HVR-L2	GTNNRAP
248	N248A HVR-L3	ALWYSNHWV
249	항-DLL/VEGF 219R45-MB- 21R83 항체 중쇄 가변 영역 (항-DLL 아암)	QVQLVQSGAE VKKPGASVKI SCKASGYSFT AYYIHWVKA PGQGLEWIGY ISNYNRATNY NQKFKGRVTF TTDSTSTAY MELRSLRSD TAVYCARDY DYDVGM DYWG QGTLVTSS
250	219R45-MB- 21R83 경쇄 가변 영역 (항- DLL 아암)	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT ISCRASEVD NYGISFMKWF QQKPGQPPKL LIYAASNQGS GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQSKEVPW TFGGGTKVEI K
251	219R45-MB- 21R83 HVR-H1	TAYYIH
252	219R45-MB- 21R83 HVR-H2	YISNYNRATNYNQKFK
253	219R45-MB- 21R83 HVR-H3	RDYDYDVGM DY
254	219R45-MB- 21R83 HVR-L1	RASEVDNYGISFMK
255	219R45-MB- 21R83 HVR-L2	AASNQGS
256	219R45-MB-	QQSKEVPWTFGG

[0479]

	21R83 HVR-L3	
257	디코이 Wnt 수용체, 프리즐드 8 CRD (FZD8CRD)	MEWGYLLEVT SLLAALAVLQ RSSGAAAASA KELACQEITV PLCKGIGYNY TYMPNQFNHD TQDEAGLEVH QFWPLVEIQC SPDLKFFLCS MYTPICLEDY KKPLPPCRSV CERAKAGCAP LMRQYGFAPW DRMRCDRLPE QGNPD TLCMD YNRTDLESGG GGVTDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPPP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K
258	J1-183D HVR-H1 서열	DYAIH
259	J1-183D_VH 및 VH_1 HVR-H2 서열	NTYYGDSKYNQKFKD
260	J1-183D_VH_2, VH_3, 및 VH_4 HVR-H2 서열	NTYYGDSKYAQKFQG
261	J1-183D HVR-H3 서열	GYDGFAY
262	J1-183D HVR-L1 서열	RTSENIYSYLT
263	J1-183D_VL 및 _VL_1 HVR-L2 서열	NAKILAAGV
264	J1-183D_VL_2 HVR-L2 서열	NAKTLASGV
265	J1-183D_VL_3 HVR-L2 서열	NAKILDSGV
266	J1-183D_VL_4 HVR-L2 서열	HAKILDSGV
267	J1-183D HVR-L3 서열	QHHYDI PWT

[0480]

268	J1-183D_VL 경쇄 서열	MSVPTQVLGLLLLLWLTDAKCDIQLTQSPASLSASVGETVTFTCRTSENIYSYLT WYQQKQKGSQQLLVYNAKILAAGVPSRFRSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGTYYC QHHDYIPWTFGGGKLEIKRT
269	J1-183D_VL_1 경쇄 서열	MSVPTQVLGLLLLLWLTDAKCDIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRTSENIYSYLT WYQQKQKGAAPKLLVYNAKILAAGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYC QHHDYIPWTFGGGKLEIKRT
270	J1-183D_VL_2 경쇄 서열	MSVPTQVLGLLLLLWLTDAKCDIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRTSENIYSYLT WYQQKQKGAAPKLLIYNAKILASGVPSRFRSGSGSGTDFTL TISSLPEDFATYYCQHHDYIPWTFGGGKLEIKRT
271	J1-183D_VL_3 경쇄 서열	MSVPTQVLGLLLLLWLTDAKCDIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRTSENIYSYLT WYQQKQKGAAPKLLIYNAKILDSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYC QHHDYIPWTFGGGKLEIKRT
272	J1-183D_VL_4 경쇄 서열	MSVPTQVLGLLLLLWLTDAKCDIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRTSENIYSYLT WYQQKQKGAAPKLLIYHAKILDSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYC QHHDYIPWTFGGGKLEIKRT
273	J1-183D_VH 중쇄 서열	MEWSWVFLFFLSVTTGVHSQVQLQQPGTELVRPGVSVKISCKVSGYAFTDYAIH WIMQSHAKSLEWIGIINTYYGDSKYNQKFKDKATMTVDKSSNTAYMELARLTSE DSAIYYCARGYDGFAYWGQGLTVTVSSASTKGP
274	J1-183D_VH_1 중쇄 서열	MEWSWVFLFFLSVTTGVHSQVQLVQSGAELKKPGASVKVSCVSGYAFTDYAIH WIRQAPGQGLEWMGIINTYYGDSKYNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARGYDGFAYWGQGLTVTVSSASTKGP
275	J1-183D_VH_2 중쇄 서열	MEWSWVFLFFLSVTTGVHSQVQLVQSGAELKKPGASVKVSCVSGYAFTDYAIH WIRQAPGQGLEWMGIINTYYGDSKYAQKFQGRVTMTVDSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARGYDGFAYWGQGLTVTVSSASTKGP
276	J1-183D_VH_3 중쇄 서열	MEWSWVFLFFLSVTTGVHSQVQLVQSGAELKKPGASVKVSCVSGYAFTDYAIH WVRQAPGQGLEWMGIINTYYGDSKYAQKFQGRVTMTVDSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARGYDGFAYWGQGLTVTVSSASTKGP
277	J1-183D_VH_4 중쇄 서열	MEWSWVFLFFLSVTTGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYAIH WVRQAPGQGLEWMGIINTYYGDSKYAQKFQGRVTMTVDSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCARGYDGFAYWGQGLTVTVSSASTKGP
278	J1-65D HVR-H1	DYEMH
279	J1-65D_VH 및 VH_1 HVR-H2	QPGGGGTAYNQKFKG
280	J1-65D_VH_2 HVR-H2	QPGGGGTAYAQKFKG
281	J1-65D_VH_3 및 VH_4 HVR-H2	QPGGGGTAYAQKFQG
282	J1-65D HVR-H3	RGYDDYPFAY

[0481]

283	J1-65D_VL, VL_1, VL_2, 및 VL_3 HVR-L1	RASGNIHNYLA
284	J1-65D_VL_4 HVR-L1	RASQGIHNYLA
285	J1-65D_VL HVR- L2	NAKTLADDI
286	J1-65D_VL_1 HVR-L2	NAKTLADDV
287	J1-65D_VL_2, VL_3, 및 VL_4 HVR-L2	NAKTLADAV
288	J1-65D_VL, VL_1, VL_2, 및 VL_3 HVR-L3	QHFW SAPWT
289	J1-65D_VL_4 HVR-L3	QQFW SAPWT
290	J1-65D_VL 경쇄 서열	MSVPTQVLGLLLLWLTDARCDIQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAW YQQQKGKSPQLLVYNAKTLADDIPSRFSGSGSGTQYSLKINSIQPEDFGSYCYCQ HFW SAPWTFGGGKLEIKRT
291	J1-65D_VL_1 경쇄 서열	MSVPTQVLGLLLLWLTDARCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLA WYQQKPGKAPKLLIYNKTLADAVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYC QHFW SAPWTFGGGKLEIKRT
292	J1-65D_VL_2 경쇄 서열	MSVPTQVLGLLLLWLTDARCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLA WYQQKPGKAPKLLIYNKTLADAVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYC QHFW SAPWTFGGGKLEIKRT
293	J1-65D_VL_3 경쇄 서열	MSVPTQVLGLLLLWLTDARCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLA WYQQKPGKAPKLLIYNKTLADAVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYC QHFW SAPWTFGGGKLEIKRT
294	J1-65D_VL_4 경쇄 서열	MSVPTQVLGLLLLWLTDARCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIHNYLA WYQQKPGKAPKLLIYNKTLADAVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYC QQFW SAPWTFGGGKLEIKRT
295	J1-65D_VH 중쇄 서열	MEWSWVFLFFLSVTTGVHSQVQLQPGAE LVRPGASVKLSCKALGYTFTDYEMH WVKETPVHGLEWIGAIQPGGGGTAYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMELSSLTSE DSAVYYCTRRGYDDYFFAYWGQGLVTVSSASTKGP
296	J1-65D_VH_1 중쇄 서열	MEWSWVFLFFLSVTTGVHSQVQLVQSGAELKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYEMH WVRQAPGQGLEWMGAIQPGGGGTAYNQKFKGRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSE

[0482]

		DTAVYYCTRRGYDDYPFAYWGQGLTVTVSSASTKGP
297	J1-65D_VH_2 중쇄 서열	MEWSWVFLFFLSVTTGVHSQVQLVQSGAELKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYEMH WVRQAPGQGLEWMGAIQPGGGGTAYAQKFQGRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCTRRGYDDYPFAYWGQGLTVTVSSASTKGP
298	J1-65D_VH_3 중쇄 서열	MEWSWVFLFFLSVTTGVHSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYEMH WVRQAPGQGLEWMGAIQPGGGGTAYAQKFQGRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCTRRGYDDYPFAYWGQGLTVTVSSASTKGP
299	J1-65D_VH_4 중쇄 서열	MEWSWVFLFFLSVTTGVHSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYEMH WVRQAPGQGLEWMGAIQPGGGGTAYAQKFQGRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSE DTAVYYCTRRGYDDYPFAYWGQGLTVTVSSASTKGP
300	131R010 HVR H1	KASGYTFT DYS
301	131R010 HVR H2	IYPSNGDS
302	131R010 HVR H3	ATYF ANNFDY
303	131R010 HVR L1	QSVD YDGDSYM
304	131R010 HVR L2	AASNLES
305	131R010 HVR L3	QQSNEDPLT
306	131R010 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYSIHWRQA PGQGLEWIGY IYPSNGDSGY NQKFKNRVTM TRDTSTSTAY MELSLRSED TAVYYCATYF ANNFDYWGQG TLLTVSS
307	131R010 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQSDV YDGDSYMNWY QQKPGKAPKL LIYAASNLES GVPSRFGSGG SGTDFTLTIS PVQAEDFATY YCQQSNEDPL TFGAGTKLEL KRT
308	89M5 HVR-H1	TGYTMH
309	89M5 HVR-H2	GINPNNGGTTYNQNFKG
310	89M5 HVR-H3	KEFSDGYFFAY
311	89M5 HVR-L1	KASQDVIFAFA
312	89M5 HVR-L2	WASTRHT
313	89M5 HVR-L3	QQHYSTPW
314	89M5 중쇄 가변 영역	EVQLQDSGPE LVKPGASVKI SCKTSGYTFT GYTMHWVRQS HGKLEWIGG INPNNGGTTY NQNFKGKATL TVEKSSTAY LELRSLTSED SALYYCARKE FSDGYFFAY WGQGLTVTVS A
315	89M5 경쇄 가변 영역	DIVMTQSHKF MSTSVGDRVN ITCKASQDVI FAVAWYQQKP GQSPKLLIYW ASTRHTGVDP RFTGSVSGTD YTLTISSVQA EDLALYYCQQ HYSTPWTFGG GTKLEIK
316	130M23 HVR-H1	SSYAMS
317	130M23 HVR-H2	SISSGGSTYYPDSVKG
318	130M23 HVR-H3	RGGDPGVYNGDYEDAMDY

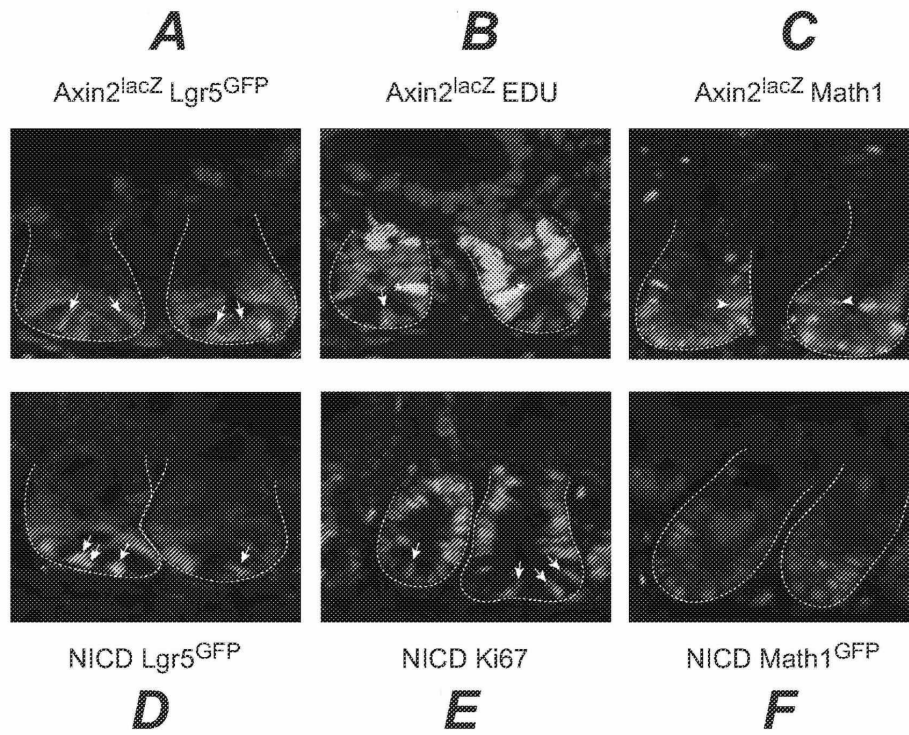
[0483]

319	130M23 HVR-L1	KASQDVSSAVA
320	130M23 HVR-L2	WASTRHT
321	130M23 HVR-L3	QQHYSTP
322	130M23 중쇄 가변 영역	EVKLVESGGG LVKPGGSLKF SCAASGFSFS SYAMSWVRQT PEKRLWVAS ISSGGSTYYP DSVKGRFTIS RDNVRNILYL QMSSLASEDT AMYFCARGGD PGVYNGDYED AMDYWGQGS VTVSS
323	130M23 경쇄 가변 영역	DIVMTQSHKF MSTSVGDRVS ITCKASQDVS SAVAWYQQKP GQSPKLLIYW ASTRHTGVDP RFTNSGSGTD YTLTISSVQA EDLALYYCQQ HYSTPWTFGG GTKLEIK

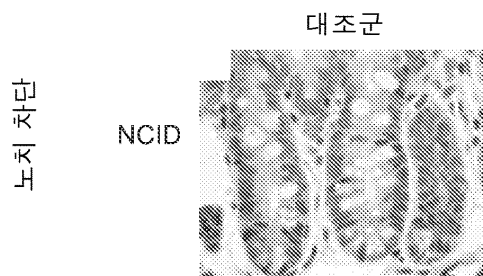
[0484]

도면

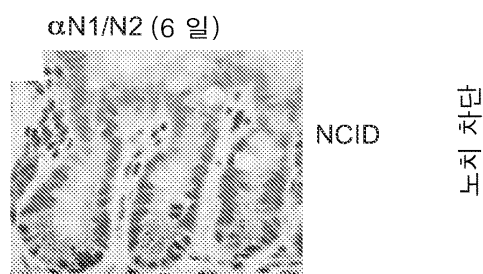
도면1



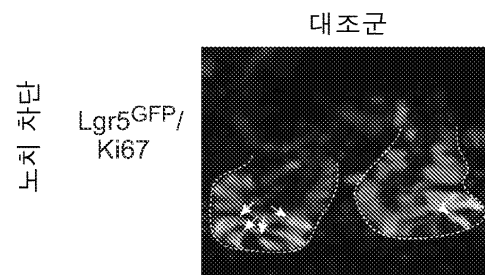
도면2a



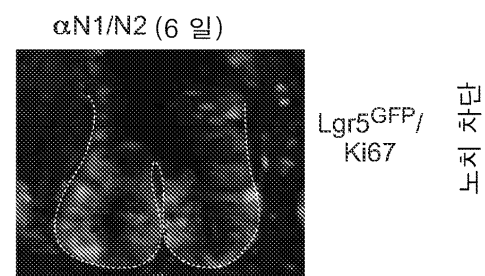
도면2b



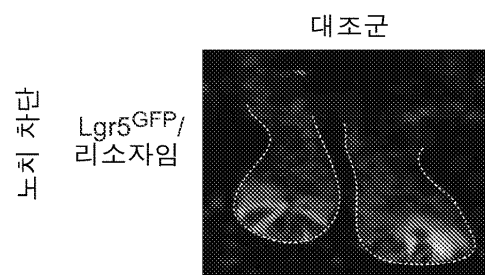
도면2c



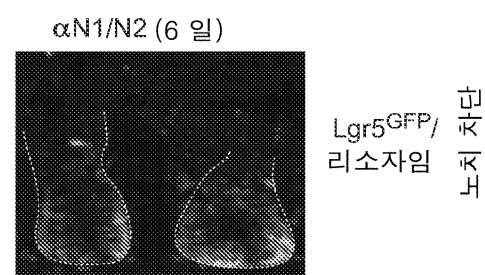
도면2d



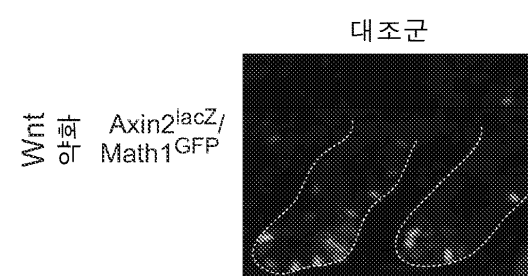
도면2e



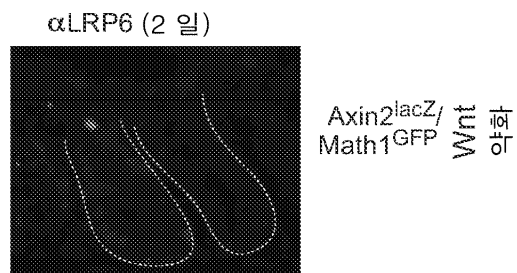
도면2f



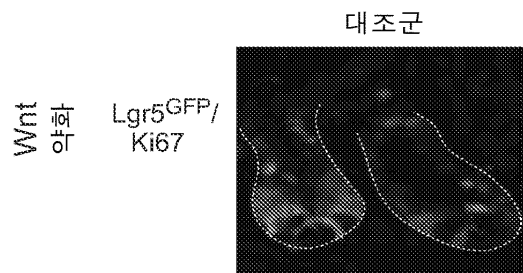
도면2g



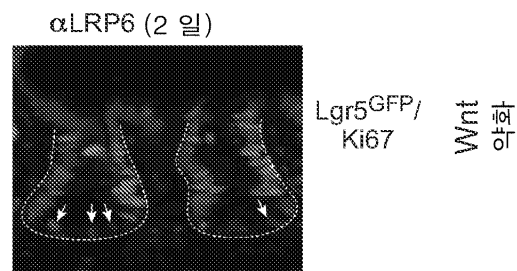
도면2h



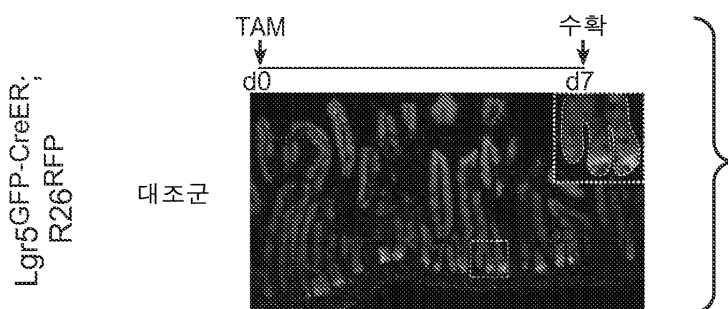
도면2i



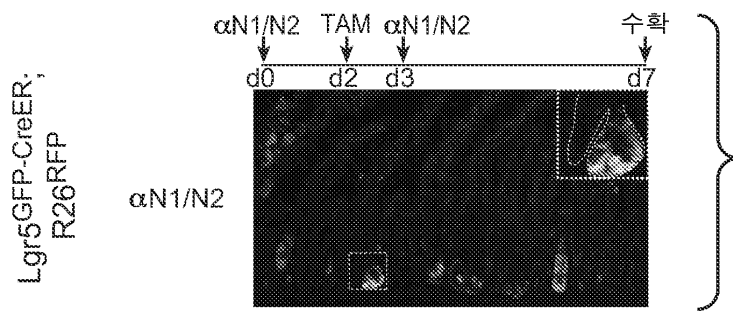
도면2j



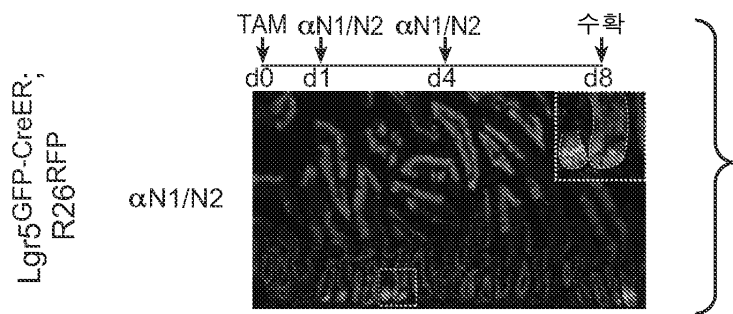
도면2k



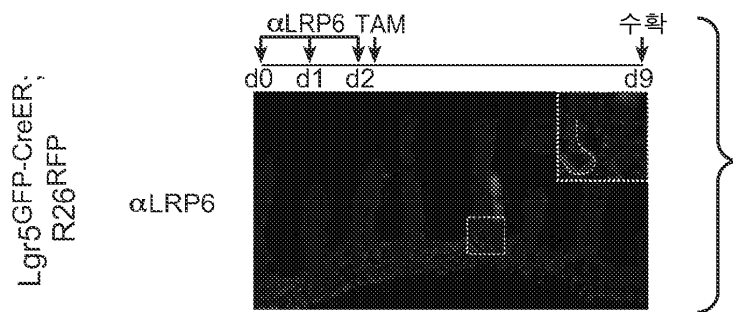
도면2l



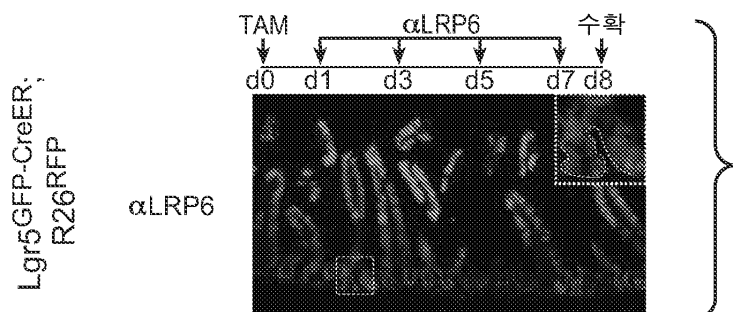
도면2m



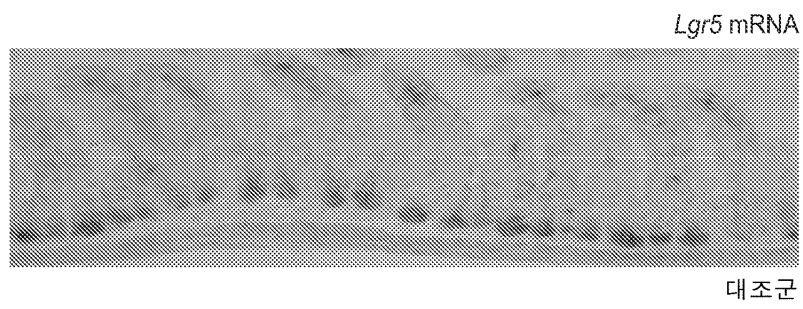
도면2n



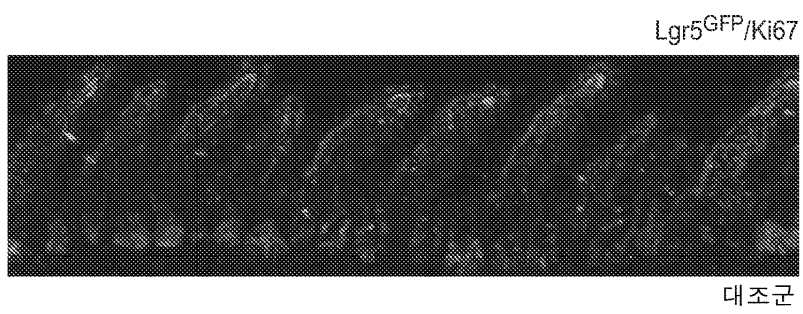
도면2o



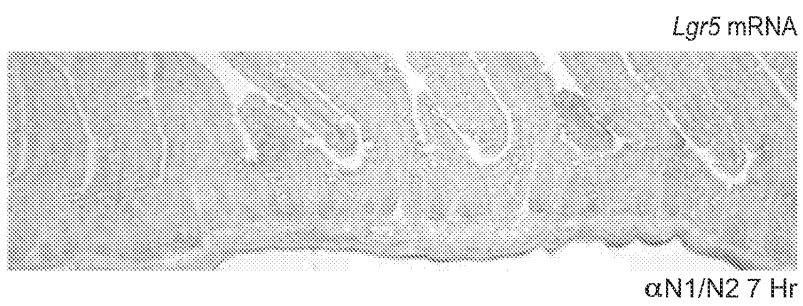
도면3a



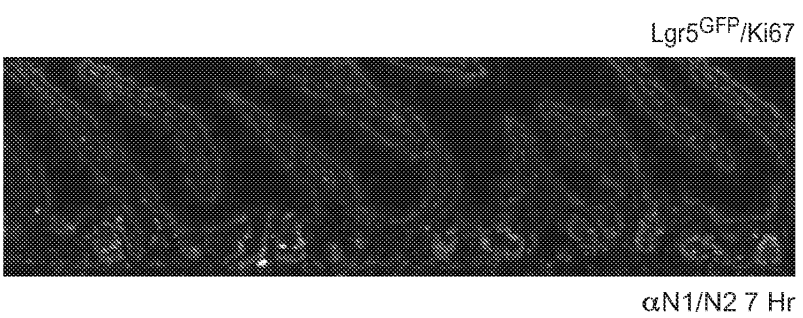
도면3b



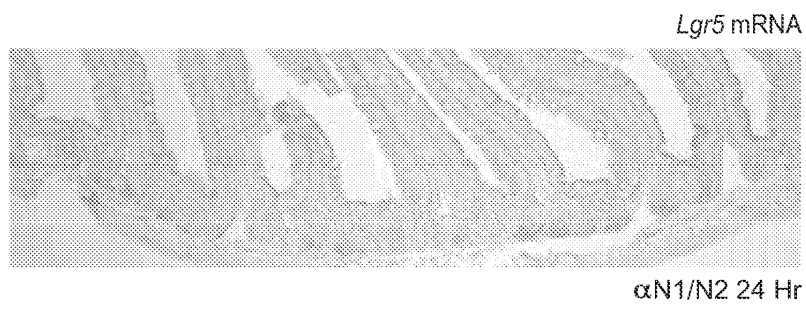
도면3c



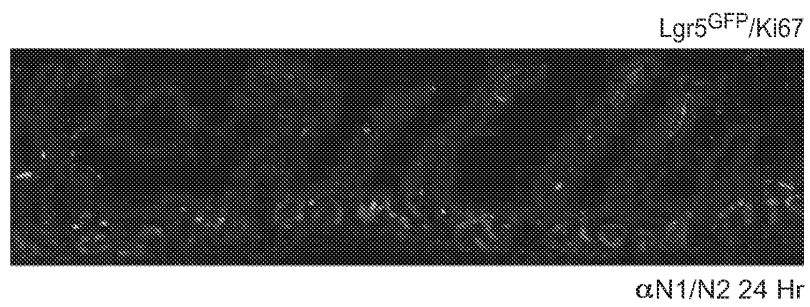
도면3d



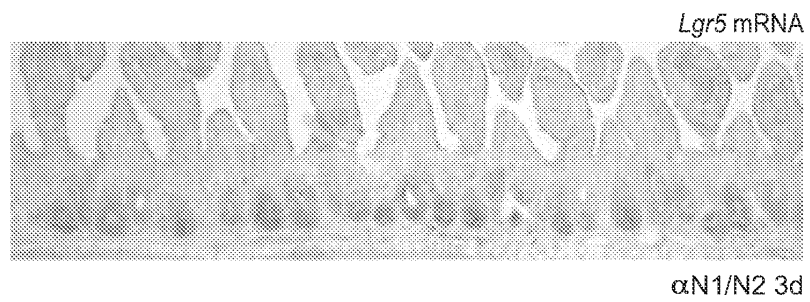
도면3e



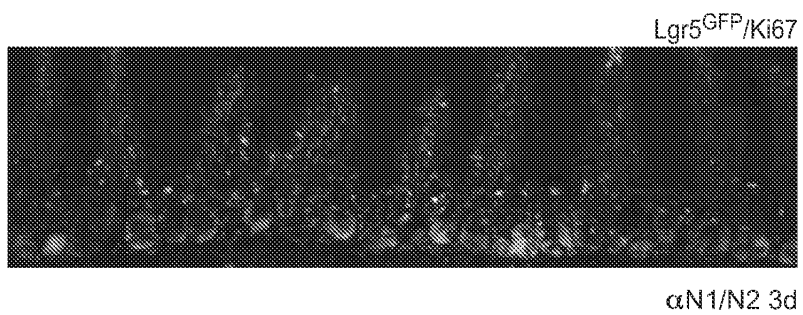
도면3f



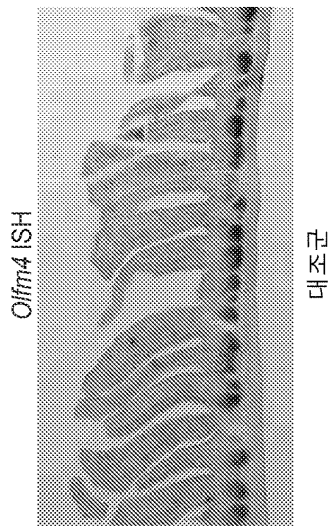
도면3g



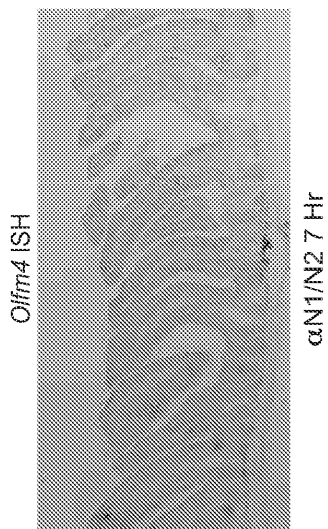
도면3h



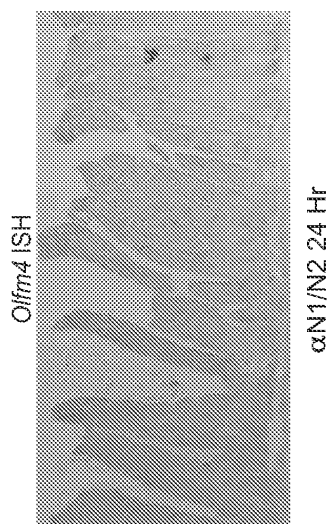
도면4a



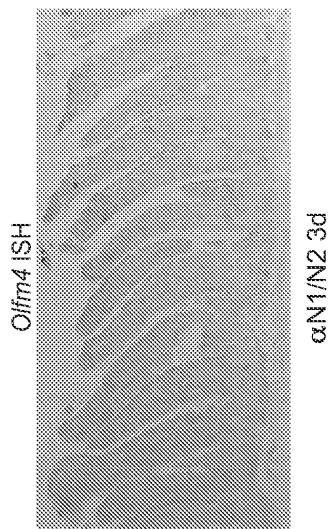
도면4b



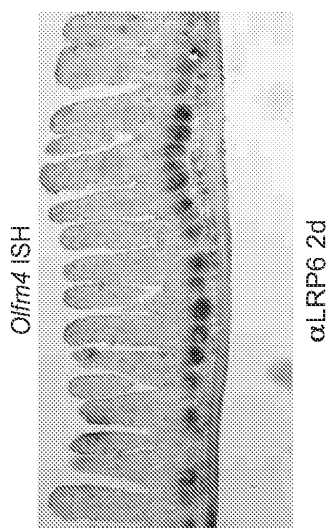
도면4c



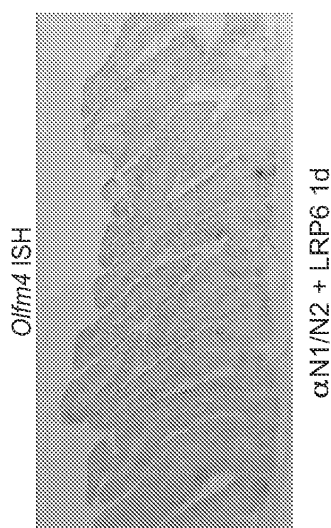
도면4d



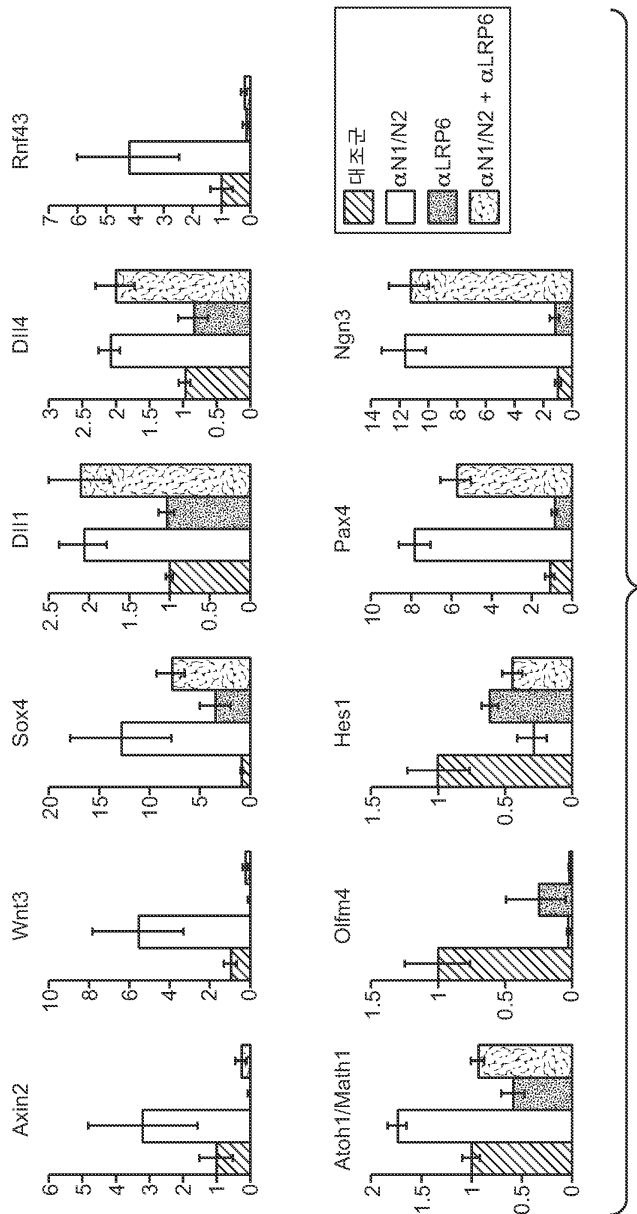
도면4e



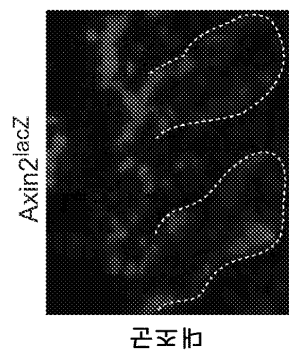
도면4f



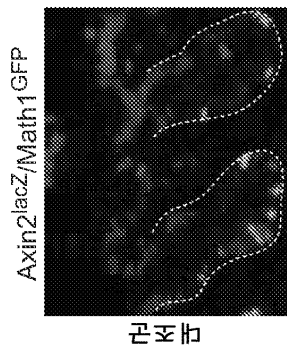
도면5a



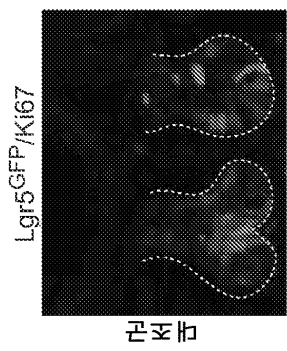
도면5b



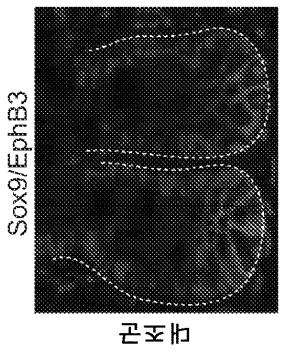
도면5c



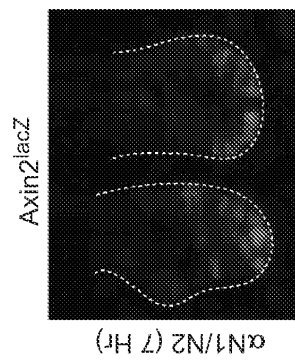
도면5d



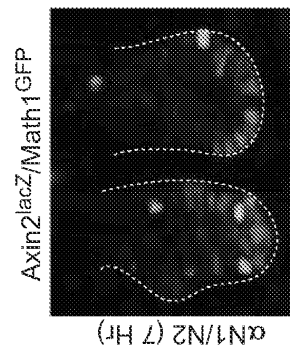
도면5e



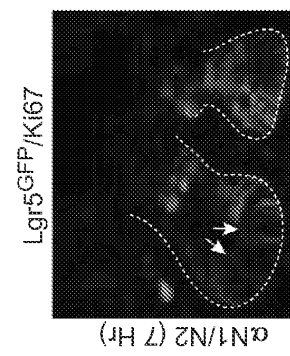
도면5f



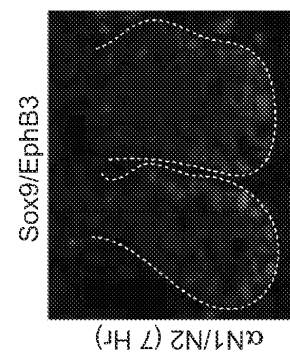
도면5g



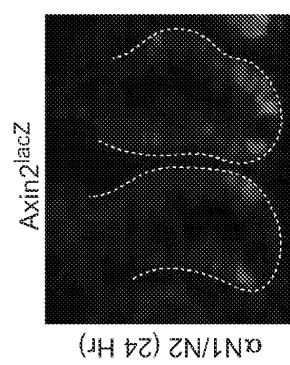
도면5h



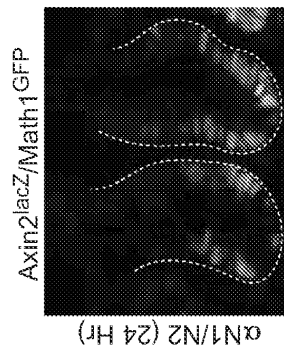
도면5i



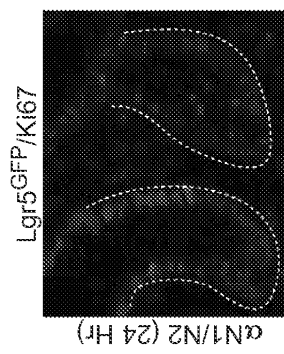
도면5j



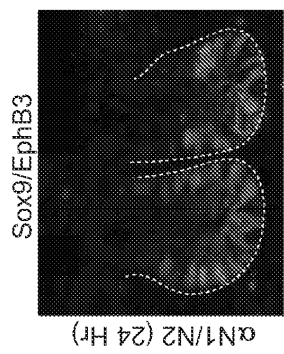
도면5k



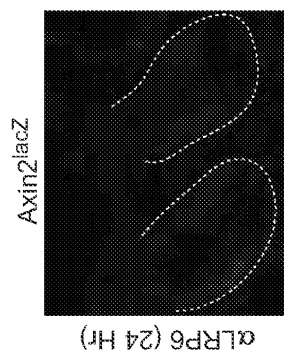
도면5l



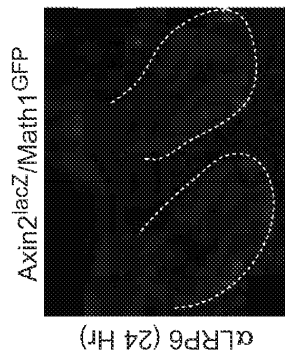
도면5m



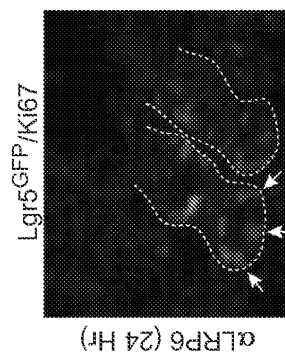
도면5n



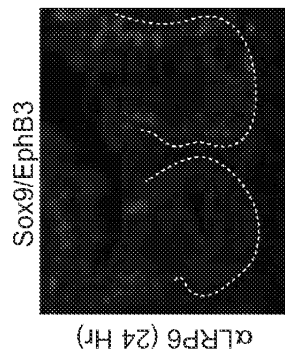
도면5o



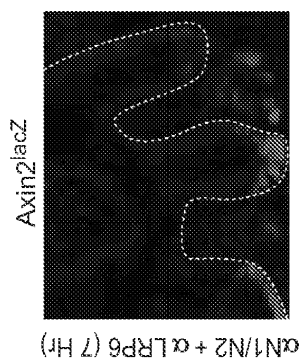
도면5p



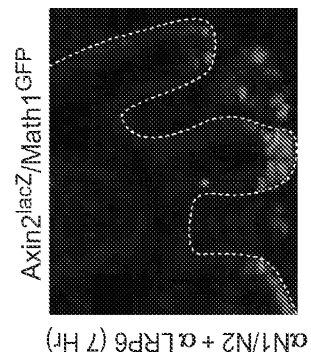
도면5q



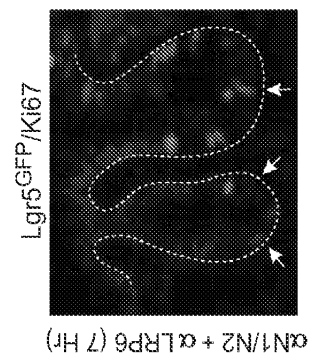
도면5r



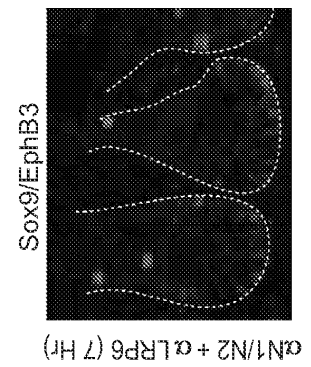
도면5s



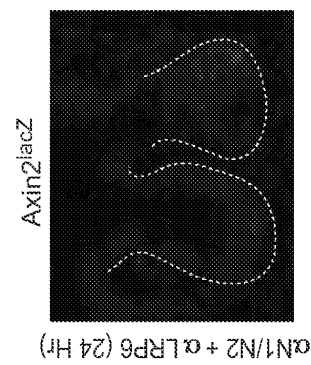
도면5t



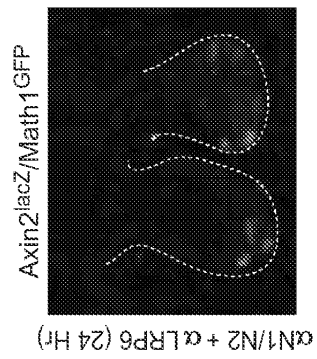
도면5u



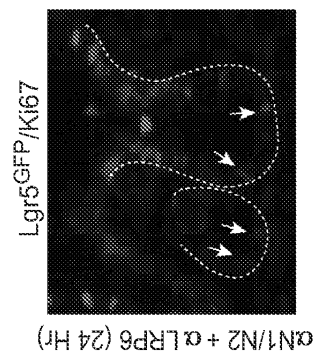
도면5v



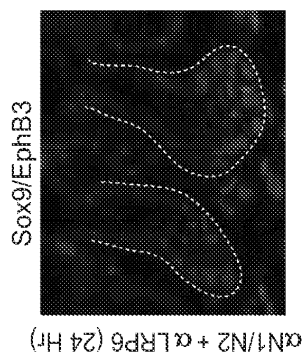
도면5w



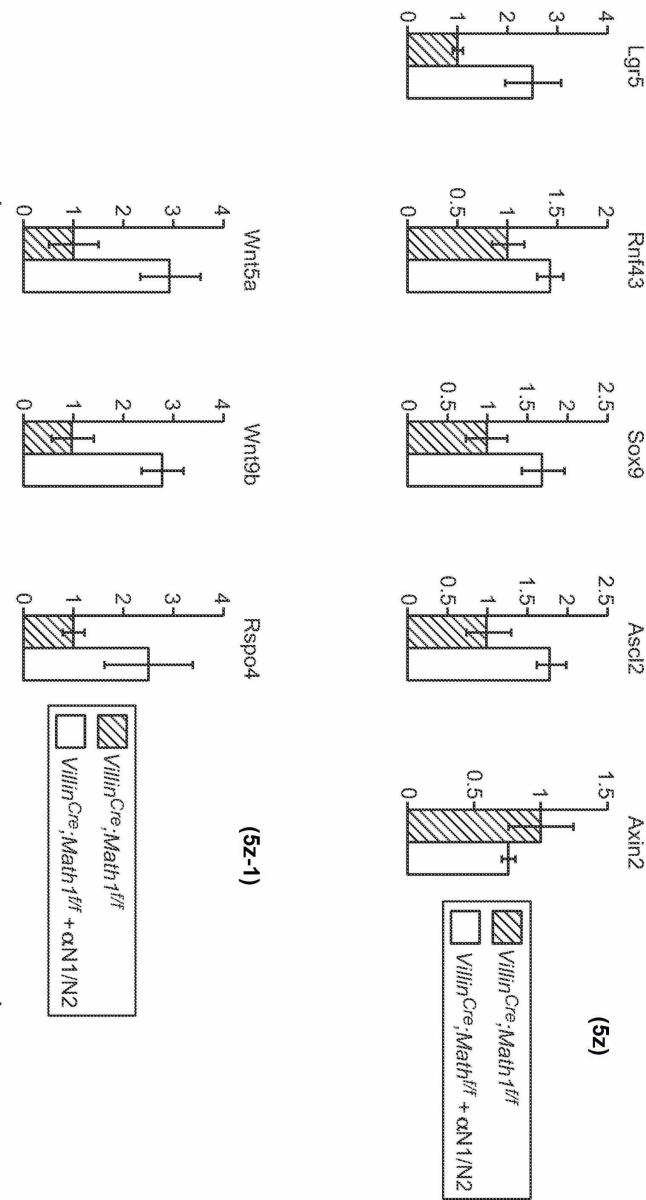
도면5x



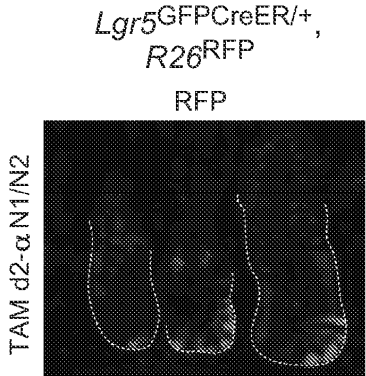
도면5y



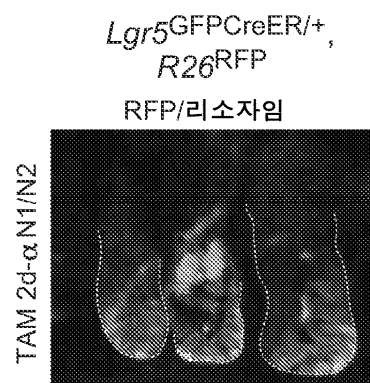
도면5z



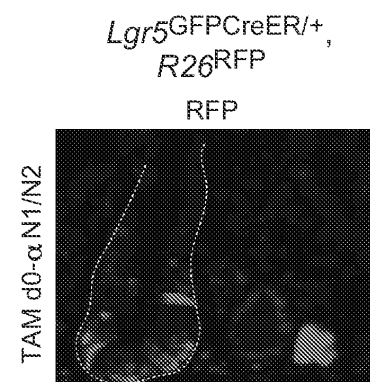
도면6a



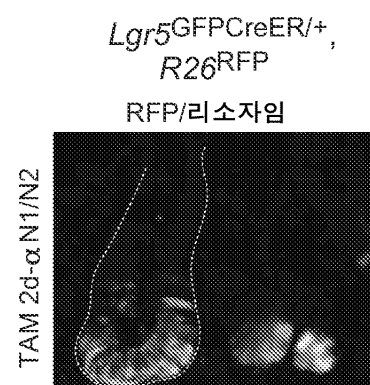
도면6b



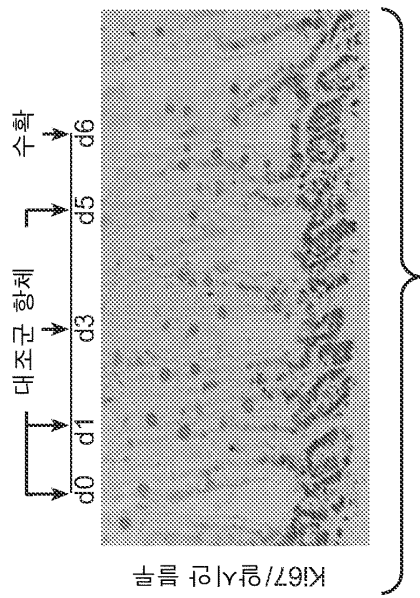
도면6c



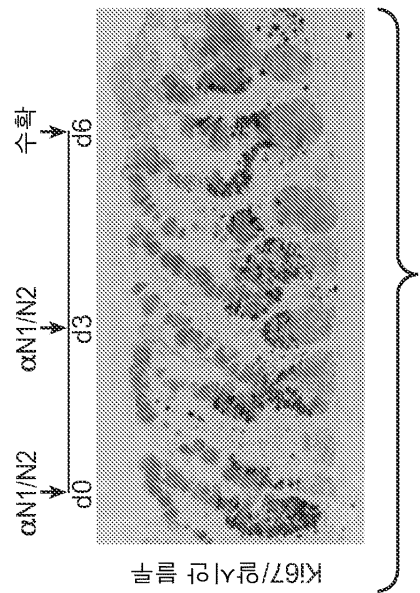
도면6d



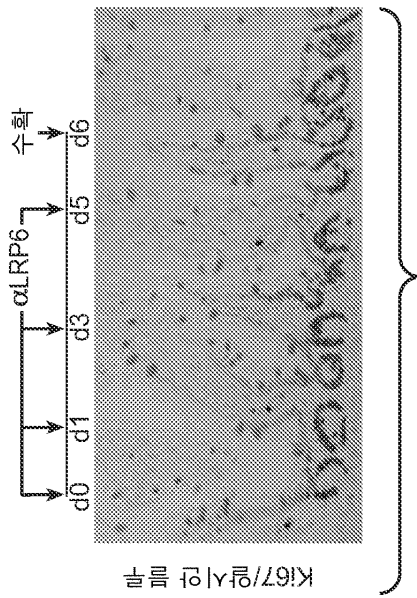
도면7a



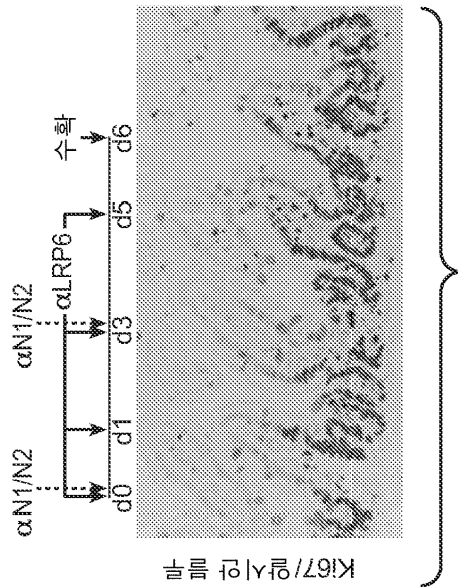
도면7b



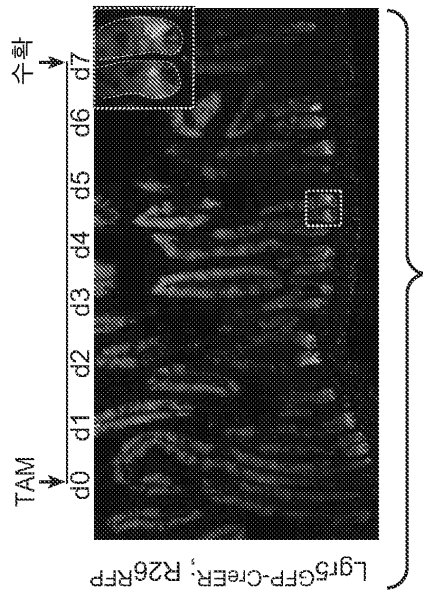
도면7c



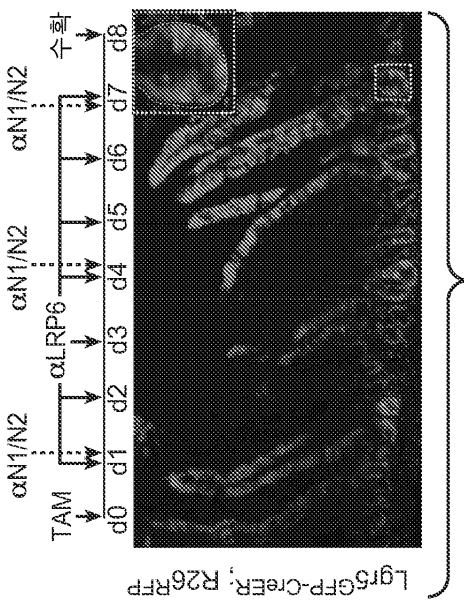
도면7d



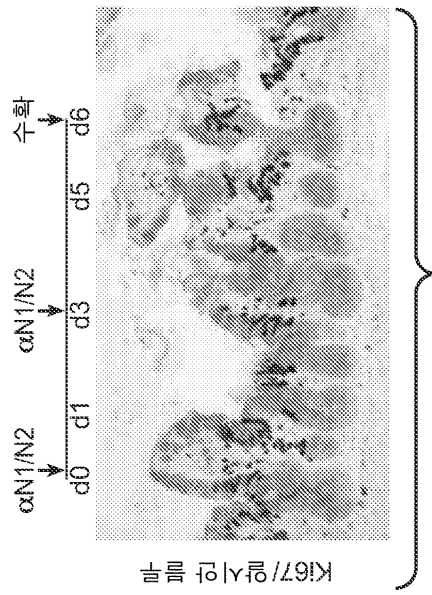
도면7e



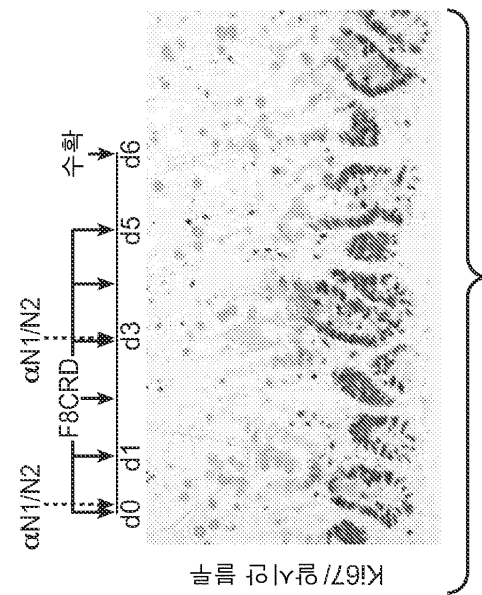
도면7f



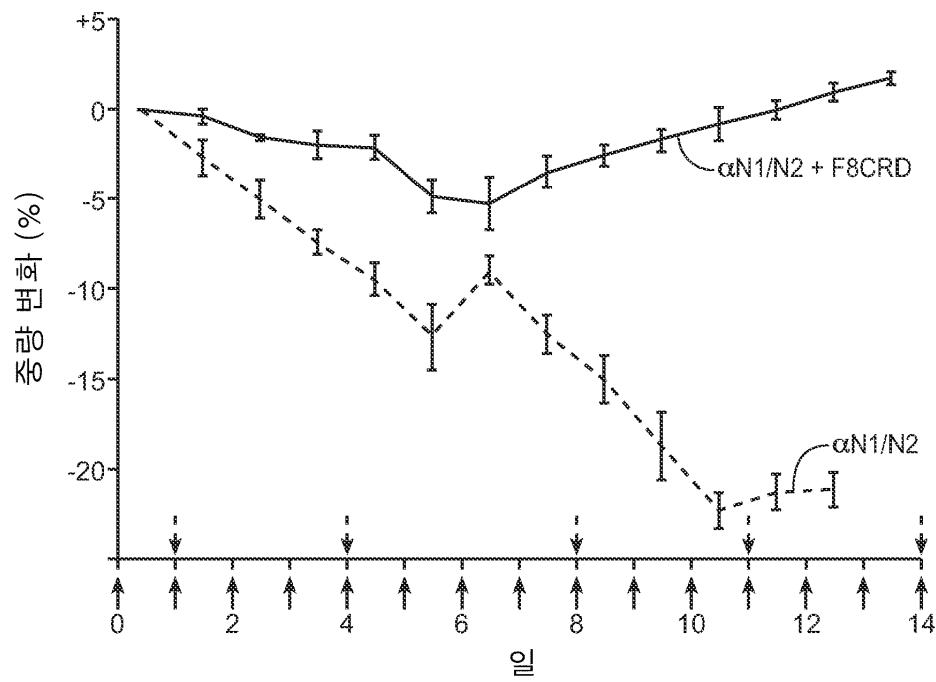
도면7g



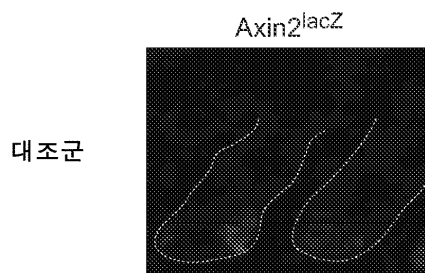
도면7h



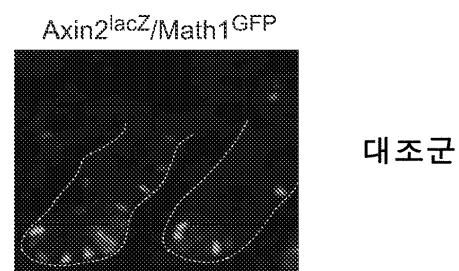
도면7i



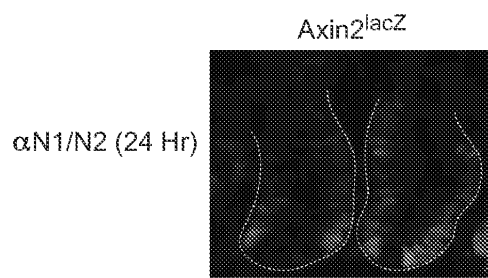
도면8a



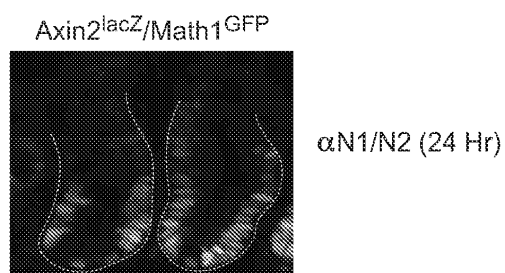
도면8b



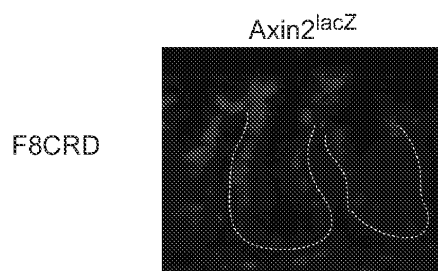
도면8c



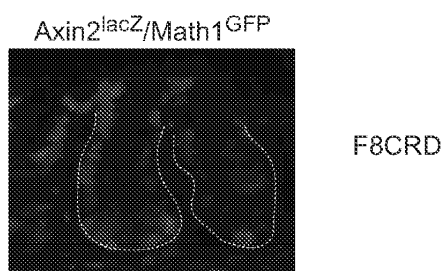
도면8d



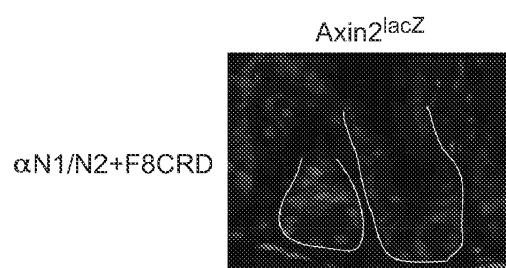
도면8e



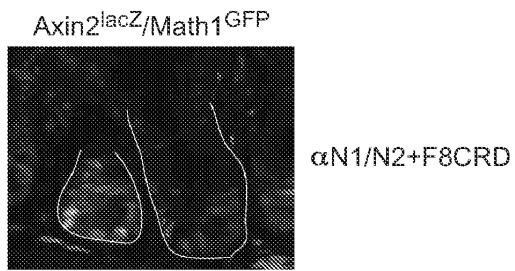
도면8f



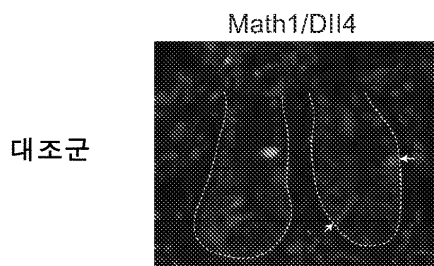
도면8g



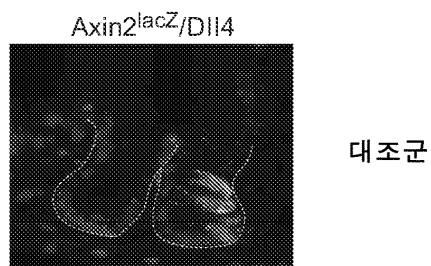
도면8h



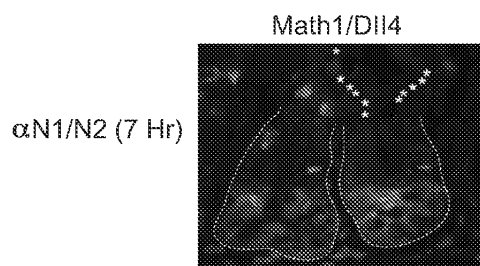
도면8i



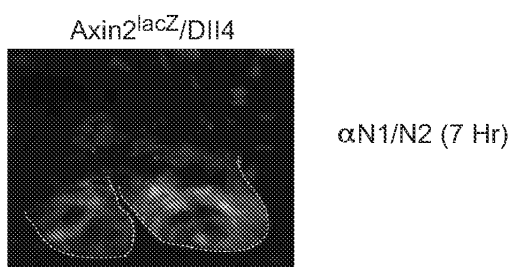
도면8j



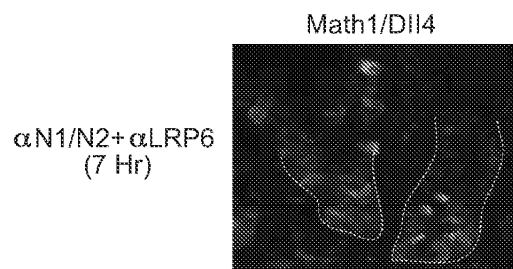
도면8k



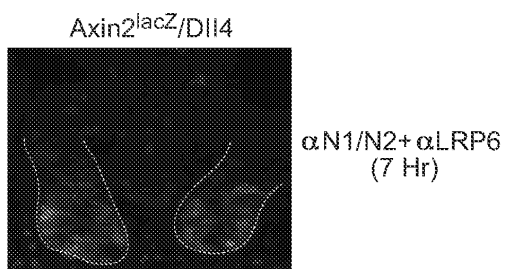
도면8l



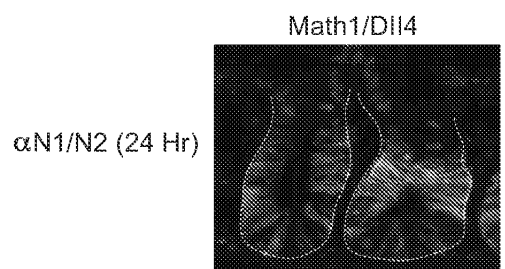
도면8m



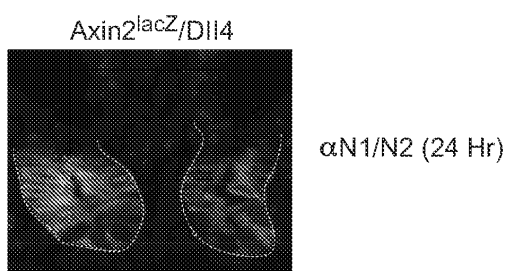
도면8n



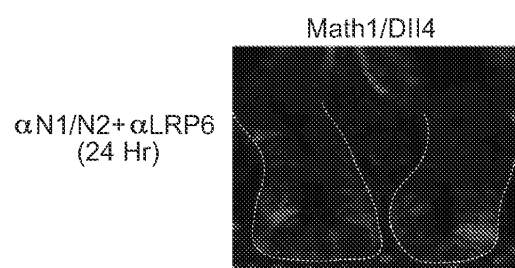
도면8o



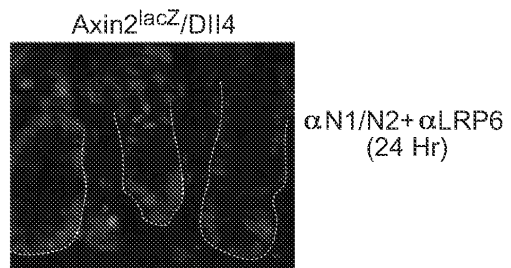
도면8p



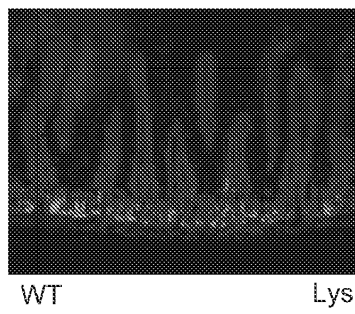
도면8q



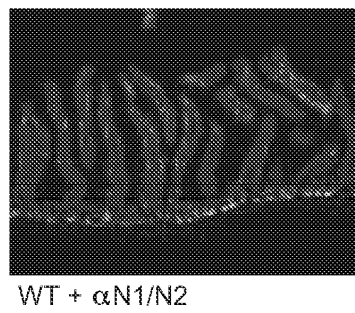
도면8r



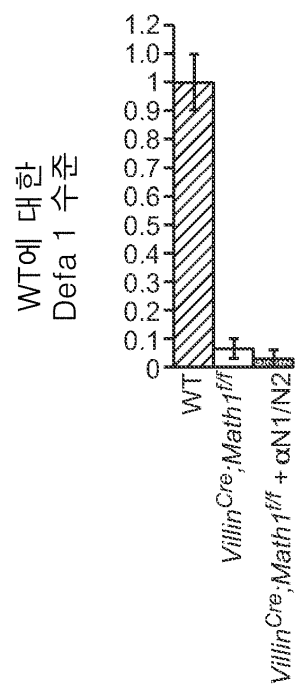
도면9a



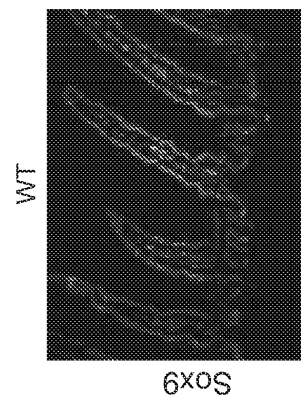
도면9b



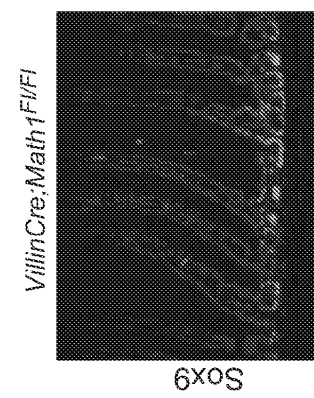
도면9c



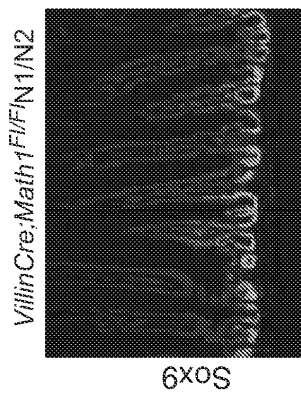
도면9d



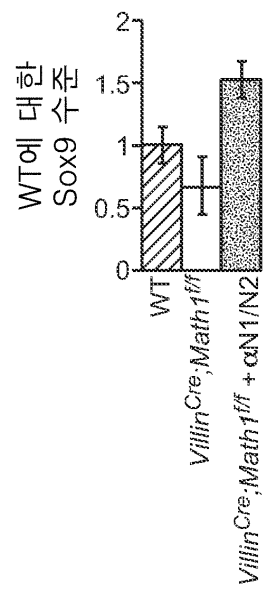
도면9e



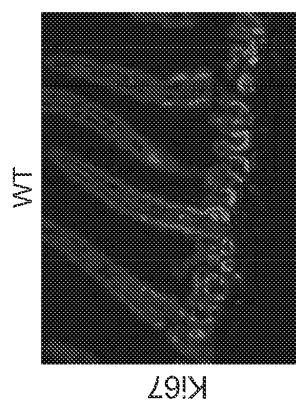
도면9f



도면9g



도면9h



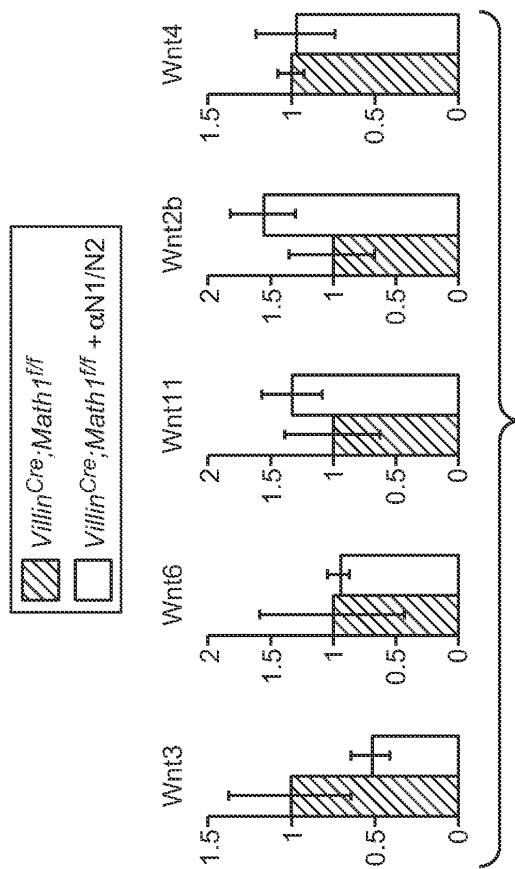
도면9i



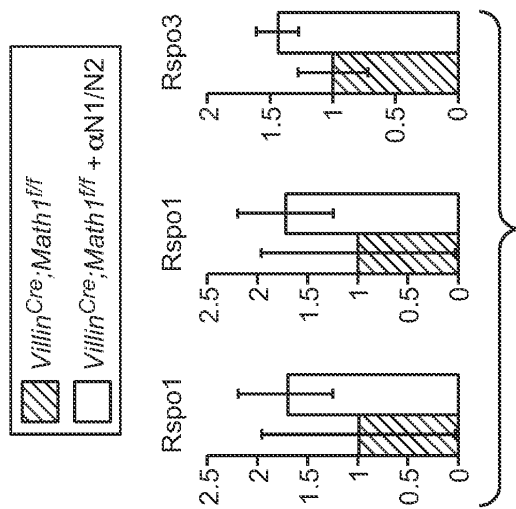
도면9j



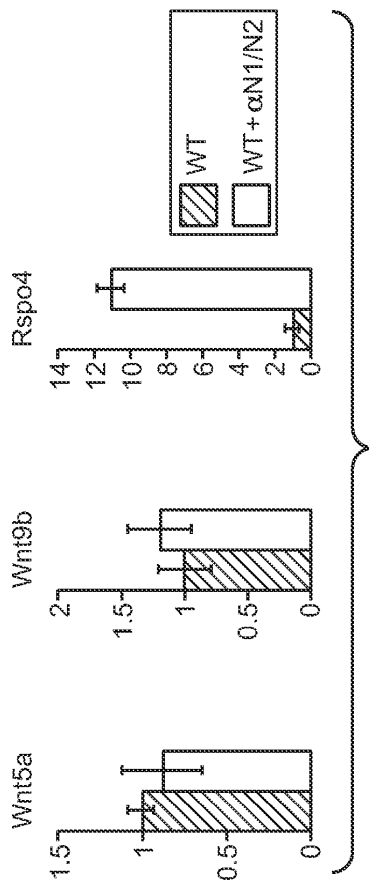
도면9k



도면9l



도면9m



서열목록

- <110> GENENTECH, INC. ET AL.
- <120> NOTCH PATHWAY INHIBITION
- <130> 1146-36-PCT
- <150> 62/089,425
- <151> 2014-12-09
- <150> 62/023,554
- <151> 2014-07-11
- <160> 324
- <170> KoPatent In 3.0
- <210> 1
- <211> 1218
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 1

Met Arg Ser Pro Arg Thr Arg Gly Arg Ser Gly Arg Pro Leu Ser Leu

1 5 10 15

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

260 265 270
 His Gly Ile Cys Asn Glu Pro Trp Gln Cys Leu Cys Glu Thr Asn Trp
 275 280 285
 Gly Gly Gln Leu Cys Asp Lys Asp Leu Asn Tyr Cys Gly Thr His Gln
 290 295 300
 Pro Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Ser Asn Thr Gly Pro Asp Lys Tyr
 305 310 315 320

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

 385 390 395 400
 Pro Pro Gln Trp Thr Gly Lys Thr Cys Gln Leu Asp Ala Asn Glu Cys
 405 410 415
 Glu Ala Lys Pro Cys Val Asn Ala Lys Ser Cys Lys Asn Leu Ile Ala
 420 425 430
 Ser Tyr Tyr Cys Asp Cys Leu Pro Gly Trp Met Gly Gln Asn Cys Asp
 435 440 445
 Ile Asn Ile Asn Asp Cys Leu Gly Gln Cys Gln Asn Asp Ala Ser Cys
 450 455 460

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

515 520 525
Cys Glu Pro Asn Pro Cys Gln Asn Gly Ala Gln Cys Tyr Asn Arg Ala

530 535 540
Ser Asp Tyr Phe Cys Lys Cys Pro Glu Asp Tyr Glu Gly Lys Asn Cys
545 550 555 560

Ser His Leu Lys Asp His Cys Arg Thr Thr Pro Cys Glu Val Ile Asp
565 570 575

Ser Cys Thr Val Ala Met Ala Ser Asn Asp Thr Pro Glu Gly Val Arg
580 585 590

Tyr Ile Ser Ser Asn Val Cys Gly Pro His Gly Lys Cys Lys Ser Gln
595 600 605

Ser Gly Gly Lys Phe Thr Cys Asp Cys Asn Lys Gly Phe Thr Gly Thr
610 615 620

Tyr Cys His Glu Asn Ile Asn Asp Cys Glu Ser Asn Pro Cys Arg Asn
625 630 635 640

Gly Gly Thr Cys Ile Asp Gly Val Asn Ser Tyr Lys Cys Ile Cys Ser
645 650 655

Asp Gly Trp Glu Gly Ala Tyr Cys Glu Thr Asn Ile Asn Asp Cys Ser
660 665 670

Gln Asn Pro Cys His Asn Gly Gly Thr Cys Arg Asp Leu Val Asn Asp

675 680 685
Phe Tyr Cys Asp Cys Lys Asn Gly Trp Lys Gly Lys Thr Cys His Ser

690 695 700
Arg Asp Ser Gln Cys Asp Glu Ala Thr Cys Asn Asn Gly Gly Thr Cys

705 710 715 720
Tyr Asp Glu Gly Asp Ala Phe Lys Cys Met Cys Pro Gly Gly Trp Glu

725 730 735
Gly Thr Thr Cys Asn Ile Ala Arg Asn Ser Ser Cys Leu Pro Asn Pro

740 745 750

Cys His Asn Gly Gly Thr Cys Val Val Asn Gly Glu Ser Phe Thr Cys
755 760 765

Val Cys Lys Glu Gly Trp Glu Gly Pro Ile Cys Ala Gln Asn Thr Asn
770 775 780

Asp Cys Ser Pro His Pro Cys Tyr Asn Ser Gly Thr Cys Val Asp Gly
785 790 795 800

Asp Asn Trp Tyr Arg Cys Glu Cys Ala Pro Gly Phe Ala Gly Pro Asp
805 810 815

Cys Arg Ile Asn Ile Asn Glu Cys Gln Ser Ser Pro Cys Ala Phe Gly
820 825 830

Ala Thr Cys Val Asp Glu Ile Asn Gly Tyr Arg Cys Val Cys Pro Pro
835 840 845

Gly His Ser Gly Ala Lys Cys Gln Glu Val Ser Gly Arg Pro Cys Ile
850 855 860

Thr Met Gly Ser Val Ile Pro Asp Gly Ala Lys Trp Asp Asp Asp Cys
865 870 875 880

Asn Thr Cys Gln Cys Leu Asn Gly Arg Ile Ala Cys Ser Lys Val Trp
885 890 895

Cys Gly Pro Arg Pro Cys Leu Leu His Lys Gly His Ser Glu Cys Pro
900 905 910

Ser Gly Gln Ser Cys Ile Pro Ile Leu Asp Asp Gln Cys Phe Val His
915 920 925

Pro Cys Thr Gly Val Gly Glu Cys Arg Ser Ser Ser Leu Gln Pro Val
930 935 940

Lys Thr Lys Cys Thr Ser Asp Ser Tyr Tyr Gln Asp Asn Cys Ala Asn
945 950 955 960

Ile Thr Phe Thr Phe Asn Lys Glu Met Met Ser Pro Gly Leu Thr Thr
965 970 975

Glu His Ile Cys Ser Glu Leu Arg Asn Leu Asn Ile Leu Lys Asn Val
980 985 990

Ser Ala Glu Tyr Ser Ile Tyr Ile Ala Cys Glu Pro Ser Pro Ser Ala
995 1000 1005

Asn Asn Glu Ile His Val Ala Ile Ser Ala Glu Asp Ile Arg Asp Asp
1010 1015 1020

Gly Asn Pro Ile Lys Glu Ile Thr Asp Lys Ile Ile Asp Leu Val Ser
1025 1030 1035 1040

Lys Arg Asp Gly Asn Ser Ser Leu Ile Ala Ala Val Ala Glu Val Arg
1045 1050 1055

Val Gln Arg Arg Pro Leu Lys Asn Arg Thr Asp Phe Leu Val Pro Leu
1060 1065 1070

Leu Ser Ser Val Leu Thr Val Ala Trp Ile Cys Cys Leu Val Thr Ala
1075 1080 1085

Phe Tyr Trp Cys Leu Arg Lys Arg Arg Lys Pro Gly Ser His Thr His
1090 1095 1100

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

1105 1110 1115 1120
Gln Ile Lys Asn Pro Ile Glu Lys His Gly Ala Asn Thr Val Pro Ile
1125 1130 1135

Lys Asp Tyr Glu Asn Lys Asn Ser Lys Met Ser Lys Ile Arg Thr His
1140 1145 1150

Asn Ser Glu Val Glu Glu Asp Asp Met Asp Lys His Gln Gln Lys Ala
1155 1160 1165

Arg Phe Ala Lys Gln Pro Ala Tyr Thr Leu Val Asp Arg Glu Glu Lys
1170 1175 1180

Pro Pro Asn Gly Thr Pro Thr Lys His Pro Asn Trp Thr Asn Lys Gln
1185 1190 1195 1200
Asp Asn Arg Asp Leu Glu Ser Ala Gln Ser Leu Asn Arg Met Glu Tyr
1205 1210 1215

Ile Val

<210> 2

<211> 1218

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 2

Met Arg Ser Pro Arg Thr Arg Gly Arg Pro Gly Arg Pro Leu Ser Leu

1 5 10 15
 Leu Leu Ala Leu Leu Cys Ala Leu Arg Ala Lys Val Cys Gly Ala Ser

 20 25 30
 Gly Gln Phe Glu Leu Glu Ile Leu Ser Met Gln Asn Val Asn Gly Glu
 35 40 45
 Leu Gln Asn Gly Asn Cys Cys Gly Gly Val Arg Asn Pro Gly Asp Arg
 50 55 60
 Lys Cys Thr Arg Asp Glu Cys Asp Thr Tyr Phe Lys Val Cys Leu Lys
 65 70 75 80
 Glu Tyr Gln Ser Arg Val Thr Ala Gly Gly Pro Cys Ser Phe Gly Ser
 85 90 95

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

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

 Lys His Gly Ser Cys Lys Leu Pro Gly Asp Cys Arg Cys Gln Tyr Gly
 245 250 255

Trp Gln Gly Leu Tyr Cys Asp Lys Cys Ile Pro His Pro Gly Cys Val
 260 265 270
 His Gly Thr Cys Asn Glu Pro Trp Gln Cys Leu Cys Glu Thr Asn Trp
 275 280 285
 Gly Gly Gln Leu Cys Asp Lys Asp Leu Asn Tyr Cys Gly Thr His Gln
 290 295 300
 Pro Cys Leu Asn Arg Gly Thr Cys Ser Asn Thr Gly Pro Asp Lys Tyr

 305 310 315 320
 Gln Cys Ser Cys Pro Glu Gly Tyr Ser Gly Pro Asn Cys Glu Ile Ala
 325 330 335
 Glu His Ala Cys Leu Ser Asp Pro Cys His Asn Arg Gly Ser Cys Lys
 340 345 350
 Glu Thr Ser Ser Gly Phe Glu Cys Glu Cys Ser Pro Gly Trp Thr Gly
 355 360 365
 Pro Thr Cys Ser Thr Asn Ile Asp Asp Cys Ser Pro Asn Asn Cys Ser
 370 375 380

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

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

Cys Pro Thr Gly Phe Ser Gly Asn Leu Cys Gln Leu Asp Ile Asp Tyr
515 520 525

Cys Glu Pro Asn Pro Cys Gln Asn Gly Ala Gln Cys Tyr Asn Arg Ala
530 535 540

Ser Asp Tyr Phe Cys Lys Cys Pro Glu Asp Tyr Glu Gly Lys Asn Cys
545 550 555 560

Ser His Leu Lys Asp His Cys Arg Thr Thr Thr Cys Glu Val Ile Asp
565 570 575

Ser Cys Thr Val Ala Met Ala Ser Asn Asp Thr Pro Glu Gly Val Arg
580 585 590

Tyr Ile Ser Ser Asn Val Cys Gly Pro His Gly Lys Cys Lys Ser Gln

595 600 605

Ser Gly Gly Lys Phe Thr Cys Asp Cys Asn Lys Gly Phe Thr Gly Thr
610 615 620

Tyr Cys His Glu Asn Ile Asn Asp Cys Glu Ser Asn Pro Cys Lys Asn
625 630 635 640

Gly Gly Thr Cys Ile Asp Gly Val Asn Ser Tyr Lys Cys Ile Cys Ser
645 650 655

Asp Gly Trp Glu Gly Ala His Cys Glu Asn Asn Ile Asn Asp Cys Ser
660 665 670

Gln Asn Pro Cys His Tyr Gly Gly Thr Cys Arg Asp Leu Val Asn Asp
675 680 685

Phe Tyr Cys Asp Cys Lys Asn Gly Trp Lys Gly Lys Thr Cys His Ser
690 695 700

Arg Asp Ser Gln Cys Asp Glu Ala Thr Cys Asn Asn Gly Gly Thr Cys
705 710 715 720

Tyr Asp Glu Val Asp Thr Phe Lys Cys Met Cys Pro Gly Gly Trp Glu
725 730 735

Gly Thr Thr Cys Asn Ile Ala Arg Asn Ser Ser Cys Leu Pro Asn Pro

740 745 750

Cys His Asn Gly Gly Thr Cys Val Val Asn Gly Asp Ser Phe Thr Cys

755	760	765	
Val Cys Lys Glu Gly Trp Glu Gly Pro Ile Cys Thr Gln Asn Thr Asn			
770	775	780	
Asp Cys Ser Pro His Pro Cys Tyr Asn Ser Gly Thr Cys Val Asp Gly			
785	790	795	800
Asp Asn Trp Tyr Arg Cys Glu Cys Ala Pro Gly Phe Ala Gly Pro Asp			
805	810	815	
Cys Arg Ile Asn Ile Asn Glu Cys Gln Ser Ser Pro Cys Ala Phe Gly			
820	825	830	
Ala Thr Cys Val Asp Glu Ile Asn Gly Tyr Gln Cys Ile Cys Pro Pro			
835	840	845	
Gly His Ser Gly Ala Lys Cys His Glu Val Ser Gly Arg Ser Cys Ile			
850	855	860	
Thr Met Gly Arg Val Ile Leu Asp Gly Ala Lys Trp Asp Asp Asp Cys			
865	870	875	880
Asn Thr Cys Gln Cys Leu Asn Gly Arg Val Ala Cys Ser Lys Val Trp			
885	890	895	
Cys Gly Pro Arg Pro Cys Arg Leu His Lys Ser His Asn Glu Cys Pro			
900	905	910	
Ser Gly Gln Ser Cys Ile Pro Val Leu Asp Asp Gln Cys Phe Val Arg			
915	920	925	
Pro Cys Thr Gly Val Gly Glu Cys Arg Ser Ser Ser Leu Gln Pro Val			
930	935	940	
Lys Thr Lys Cys Thr Ser Asp Ser Tyr Tyr Gln Asp Asn Cys Ala Asn			
945	950	955	960
Ile Thr Phe Thr Phe Asn Lys Glu Met Met Ser Pro Gly Leu Thr Thr			
965	970	975	
Glu His Ile Cys Ser Glu Leu Arg Asn Leu Asn Ile Leu Lys Asn Val			
980	985	990	
Ser Ala Glu Tyr Ser Ile Tyr Ile Ala Cys Glu Pro Ser Leu Ser Ala			
995	1000	1005	
Asn Asn Glu Ile His Val Ala Ile Ser Ala Glu Asp Ile Arg Asp Asp			

1010 1015 1020
 Gly Asn Pro Val Lys Glu Ile Thr Asp Lys Ile Ile Asp Leu Val Ser

 1025 1030 1035 1040
 Lys Arg Asp Gly Asn Ser Ser Leu Ile Ala Ala Val Ala Glu Val Arg

 1045 1050 1055
 Val Gln Arg Arg Pro Leu Lys Asn Arg Thr Asp Phe Leu Val Pro Leu

 1060 1065 1070
 Leu Ser Ser Val Leu Thr Val Ala Trp Val Cys Cys Leu Val Thr Ala

 1075 1080 1085
 Phe Tyr Trp Cys Val Arg Lys Arg Arg Lys Pro Ser Ser His Thr His

 1090 1095 1100

 Ser Ala Pro Glu Asp Asn Thr Thr Asn Asn Val Arg Glu Gln Leu Asn
 1105 1110 1115 1120
 Gln Ile Lys Asn Pro Ile Glu Lys His Gly Ala Asn Thr Val Pro Ile

 1125 1130 1135
 Lys Asp Tyr Glu Asn Lys Asn Ser Lys Met Ser Lys Ile Arg Thr His

 1140 1145 1150
 Asn Ser Glu Val Glu Glu Asp Asp Met Asp Lys His Gln Gln Lys Val

 1155 1160 1165
 Arg Phe Ala Lys Gln Pro Val Tyr Thr Leu Val Asp Arg Glu Glu Lys

 1170 1175 1180
 Ala Pro Ser Gly Thr Pro Thr Lys His Pro Asn Trp Thr Asn Lys Gln
 1185 1190 1195 1200
 Asp Asn Arg Asp Leu Glu Ser Ala Gln Ser Leu Asn Arg Met Glu Tyr

 1205 1210 1215
 Ile Val

<210> 3
 <211> 1238
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3

Met Arg Ala Gln Gly Arg Gly Arg Leu Pro Arg Arg Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Ala Leu Trp Val Gln Ala Ala Arg Pro Met Gly Tyr Phe Glu Leu
20 25 30

Gln Leu Ser Ala Leu Arg Asn Val Asn Gly Glu Leu Leu Ser Gly Ala
35 40 45

Cys Cys Asp Gly Asp Gly Arg Thr Thr Arg Ala Gly Gly Cys Gly His
50 55 60

Asp Glu Cys Asp Thr Tyr Val Arg Val Cys Leu Lys Glu Tyr Gln Ala
65 70 75 80

Lys Val Thr Pro Thr Gly Pro Cys Ser Tyr Gly His Gly Ala Thr Pro
85 90 95

Val Leu Gly Gly Asn Ser Phe Tyr Leu Pro Pro Ala Gly Ala Ala Gly
100 105 110

Asp Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg Ala Gly Gly Asp Gln Asp Pro Gly
115 120 125

Leu Val Val Ile Pro Phe Gln Phe Ala Trp Pro Arg Ser Phe Thr Leu
130 135 140

Ile Val Glu Ala Trp Asp Trp Asp Asn Asp Thr Thr Pro Asn Glu Glu
145 150 155 160

Leu Leu Ile Glu Arg Val Ser His Ala Gly Met Ile Asn Pro Glu Asp
165 170 175

Arg Trp Lys Ser Leu His Phe Ser Gly His Val Ala His Leu Glu Leu
180 185 190

Gln Ile Arg Val Arg Cys Asp Glu Asn Tyr Tyr Ser Ala Thr Cys Asn
195 200 205

Lys Phe Cys Arg Pro Arg Asn Asp Phe Phe Gly His Tyr Thr Cys Asp
210 215 220

Gln Tyr Gly Asn Lys Ala Cys Met Asp Gly Trp Met Gly Lys Glu Cys
225 230 235 240

Lys Glu Ala Val Cys Lys Gln Gly Cys Asn Leu Leu His Gly Gly Cys

245 250 255
 Thr Val Pro Gly Glu Cys Arg Cys Ser Tyr Gly Trp Gln Gly Arg Phe
 260 265 270
 Cys Asp Glu Cys Val Pro Tyr Pro Gly Cys Val His Gly Ser Cys Val
 275 280 285
 Glu Pro Trp Gln Cys Asn Cys Glu Thr Asn Trp Gly Gly Leu Leu Cys
 290 295 300

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

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

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

500 505 510
Cys Glu Asp Leu Ala Asp Gly Phe His Cys His Cys Pro Gln Gly Phe

515 520 525
Ser Gly Pro Leu Cys Glu Val Asp Val Asp Leu Cys Glu Pro Ser Pro

530 535 540
Cys Arg Asn Gly Ala Arg Cys Tyr Asn Leu Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys

545 550 555 560
Ala Cys Pro Asp Asp Phe Gly Gly Lys Asn Cys Ser Val Pro Arg Glu

565 570 575
Pro Cys Pro Gly Gly Ala Cys Arg Val Ile Asp Gly Cys Gly Ser Asp

580 585 590

Ala Gly Pro Gly Met Pro Gly Thr Ala Ala Ser Gly Val Cys Gly Pro
595 600 605

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

Asp Ser Gly Phe Thr Gly Thr Tyr Cys His Glu Asn Ile Asp Asp Cys
625 630 635 640

Leu Gly Gln Pro Cys Arg Asn Gly Gly Thr Cys Ile Asp Glu Val Asp
645 650 655

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

660 665 670

Thr Asn Pro Asn Asp Cys Leu Pro Asp Pro Cys His Ser Arg Gly Arg
675 680 685

Cys Tyr Asp Leu Val Asn Asp Phe Tyr Cys Ala Cys Asp Asp Gly Trp
690 695 700

Lys Gly Lys Thr Cys His Ser Arg Glu Phe Gln Cys Asp Ala Tyr Thr
705 710 715 720

Cys Ser Asn Gly Gly Thr Cys Tyr Asp Ser Gly Asp Thr Phe Arg Cys
725 730 735

Ala Cys Pro Pro Gly Trp Lys Gly Ser Thr Cys Ala Val Ala Lys Asn
740 745 750

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

Ser Gly Ala Ser Phe Ser Cys Ile Cys Arg Asp Gly Trp Glu Gly Arg
770 775 780

Thr Cys Thr His Asn Thr Asn Asp Cys Asn Pro Leu Pro Cys Tyr Asn
785 790 795 800

Gly Gly Ile Cys Val Asp Gly Val Asn Trp Phe Arg Cys Glu Cys Ala
805 810 815

Pro Gly Phe Ala Gly Pro Asp Cys Arg Ile Asn Ile Asp Glu Cys Gln
820 825 830

Ser Ser Pro Cys Ala Tyr Gly Ala Thr Cys Val Asp Glu Ile Asn Gly
835 840 845

Tyr Arg Cys Ser Cys Pro Pro Gly Arg Ala Gly Pro Arg Cys Gln Glu
850 855 860

Val Ile Gly Phe Gly Arg Ser Cys Trp Ser Arg Gly Thr Pro Phe Pro
865 870 875 880

His Gly Ser Ser Trp Val Glu Asp Cys Asn Ser Cys Arg Cys Leu Asp
885 890 895

Gly Arg Arg Asp Cys Ser Lys Val Trp Cys Gly Trp Lys Pro Cys Leu
900 905 910

Leu Ala Gly Gln Pro Glu Ala Leu Ser Ala Gln Cys Pro Leu Gly Gln
915 920 925

Arg Cys Leu Glu Lys Ala Pro Gly Gln Cys Leu Arg Pro Pro Cys Glu
930 935 940

Ala Trp Gly Glu Cys Gly Ala Glu Glu Pro Pro Ser Thr Pro Cys Leu
945 950 955 960

Pro Arg Ser Gly His Leu Asp Asn Asn Cys Ala Arg Leu Thr Leu His
965 970 975

Phe Asn Arg Asp His Val Pro Gln Gly Thr Thr Val Gly Ala Ile Cys
980 985 990

Ser Gly Ile Arg Ser Leu Pro Ala Thr Arg Ala Val Ala Arg Asp Arg
995 1000 1005

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

1010 1015 1020

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

1025 1030 1035 1040

Leu Ile Gln Gly Ala Ala His Ala Ile Val Ala Ala Ile Thr Gln Arg

1045 1050 1055

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

1060 1065 1070

Val Val Thr Gly Gly Ser Ser Thr Gly Leu Leu Val Pro Val Leu Cys

1075 1080 1085

Gly Ala Phe Ser Val Leu Trp Leu Ala Cys Val Val Leu Cys Val Trp

1090 1095 1100

Trp Thr Arg Lys Arg Arg Lys Glu Arg Glu Arg Ser Arg Leu Pro Arg

1105 1110 1115 1120

Glu Glu Ser Ala Asn Asn Gln Trp Ala Pro Leu Asn Pro Ile Arg Asn

1125 1130 1135

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

1140 1145 1150

Asn Phe Thr Pro Pro Pro Arg Arg Ala Asp Glu Ala Leu Pro Gly Pro

1155 1160 1165

Ala Gly His Ala Ala Val Arg Glu Asp Glu Glu Asp Glu Asp Leu Gly

1170 1175 1180

Arg Gly Glu Glu Asp Ser Leu Glu Ala Glu Lys Phe Leu Ser His Lys

1185 1190 1195 1200

Phe Thr Lys Asp Pro Gly Arg Ser Pro Gly Arg Pro Ala His Trp Ala

1205 1210 1215

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

1220 1225 1230

Arg Tyr Ala Gly Lys Glu

1235

<210> 4

<211> 1247

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 4

Met Arg Ala Arg Gly Trp Gly Arg Leu Pro Arg Arg Leu Leu Leu Leu

1 5 10 15

Leu Val Leu Cys Val Gln Ala Thr Arg Pro Met Gly Tyr Phe Glu Leu

20 25 30

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

35 40 45

Cys Cys Asp Gly Asp Gly Arg Thr Thr Arg Ala Gly Gly Cys Gly Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Leu Gly Gly Asn Ser Phe Tyr Leu Pro Pro Ala Gly Ala Ala Gly

100 105 110

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

115 120 125

Leu Val Val Ile Pro Phe Gln Phe Ala Trp Pro Arg Ser Phe Thr Leu

130 135 140

Ile Val Glu Ala Trp Asp Trp Asp Asn Asp Thr Thr Pro Asp Glu Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

Arg Trp Lys Ser Leu His Phe Ser Gly His Val Ala His Leu Glu Leu

180 185 190

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

195 200 205

Lys Phe Cys Arg Pro Arg Asn Asp Phe Phe Gly His Tyr Thr Cys Asp

210 215 220

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

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

 340 345 350
 Ser Asn Pro Cys Ala Asn Gly Gly Ser Cys His Glu Val Pro Ser Gly
 355 360 365
 Phe Glu Cys His Cys Pro Ser Gly Trp Ser Gly Pro Thr Cys Ala Leu
 370 375 380
 Asp Ile Asp Glu Cys Ala Ser Asn Pro Cys Ala Ala Gly Gly Thr Cys
 385 390 395 400
 Val Asp Gln Val Asp Gly Phe Glu Cys Ile Cys Pro Glu Gln Trp Val
 405 410 415

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

Gly Tyr Gln Cys Val Cys Pro Arg Gly Phe Gly Gly Arg His Cys Glu

485 490 495

Leu Glu Tyr Asp Lys Cys Ala Ser Ser Pro Cys Arg Arg Gly Gly Ile

500 505 510

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

515 520 525

Ser Gly Leu His Cys Glu Val Asp Met Asp Leu Cys Glu Pro Ser Pro

530 535 540

Cys Leu Asn Gly Ala Arg Cys Tyr Asn Leu Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys

545 550 555 560

Ala Cys Pro Glu Asp Phe Gly Gly Lys Asn Cys Ser Val Pro Arg Asp

565 570 575

Thr Cys Pro Gly Gly Ala Cys Arg Val Ile Asp Gly Cys Gly Phe Glu

580 585 590

Ala Gly Ser Arg Ala Arg Gly Val Ala Pro Ser Gly Ile Cys Gly Pro

595 600 605

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

610 615 620

Asp Ser Gly Phe Thr Gly Thr Tyr Cys His Glu Asn Ile Asp Asp Cys

625 630 635 640

Met Gly Gln Pro Cys Arg Asn Gly Gly Thr Cys Ile Asp Glu Val Asp

645 650 655

Ser Phe Arg Cys Phe Cys Pro Ser Gly Trp Glu Gly Glu Leu Cys Asp

660 665 670

Ile Asn Pro Asn Asp Cys Leu Pro Asp Pro Cys His Ser Arg Gly Arg

675 680 685

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

690 695 700

Lys Gly Lys Thr Cys His Ser Arg Glu Phe Gln Cys Asp Ala Tyr Thr

705 710 715 720

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

725	730	735
Ala Cys Pro Pro Gly Trp Lys Gly Ser Thr Cys Thr Ile Ala Lys Asn		
740	745	750
Ser Ser Cys Val Pro Asn Pro Cys Val Asn Gly Gly Thr Cys Val Gly		
755	760	765
Ser Gly Asp Ser Phe Ser Cys Ile Cys Arg Asp Gly Trp Glu Gly Arg		
770	775	780
Thr Cys Thr His Asn Thr Asn Asp Cys Asn Pro Leu Pro Cys Tyr Asn		
785	790	795
Gly Gly Ile Cys Val Asp Gly Val Asn Trp Phe Arg Cys Glu Cys Ala		
805	810	815
Pro Gly Phe Ala Gly Pro Asp Cys Arg Ile Asn Ile Asp Glu Cys Gln		
820	825	830
Ser Ser Pro Cys Ala Tyr Gly Ala Thr Cys Val Asp Glu Ile Asn Gly		
835	840	845
Tyr Arg Cys Ser Cys Pro Pro Gly Arg Ser Gly Pro Arg Cys Gln Glu		
850	855	860
Val Val Ile Phe Thr Arg Pro Cys Trp Ser Arg Gly Met Ser Phe Pro		
865	870	875
His Gly Ser Ser Trp Met Glu Asp Cys Asn Ser Cys Arg Cys Leu Asp		
885	890	895
Gly His Arg Asp Cys Ser Lys Val Trp Cys Gly Trp Lys Pro Cys Leu		
900	905	910
Leu Ser Gly Gln Pro Ser Asp Pro Ser Ala Gln Cys Pro Pro Gly Gln		
915	920	925
Gln Cys Gln Glu Lys Ala Val Gly Gln Cys Leu Gln Pro Pro Cys Glu		
930	935	940
Asn Trp Gly Glu Cys Thr Ala Glu Glu Pro Leu Pro Pro Ser Thr Pro		
945	950	955
Cys Gln Pro Arg Ser Ser His Leu Asp Asn Asn Cys Ala Arg Leu Thr		
965	970	975
Leu Arg Phe Asn Arg Asp Gln Val Pro Gln Gly Thr Thr Val Gly Ala		

980	985	990	
Ile Cys Ser Gly Ile Arg Ala Leu Pro Ala Thr Arg Ala Ala Ala His			
995	1000	1005	
Asp Arg Leu Leu Leu Leu Cys Asp Arg Ala Ser Ser Gly Ala Ser			
1010	1015	1020	
Ala Val Glu Val Ala Met Ser Phe Ser Pro Ala Arg Asp Leu Pro Asp			
1025	1030	1035	1040
Ser Ser Leu Ile Gln Ser Thr Ala His Ala Ile Val Ala Ala Ile Thr			
1045	1050	1055	
Gln Arg Gly Asn Ser Ser Leu Leu Leu Ala Val Thr Glu Val Lys Val			
1060	1065	1070	
Glu Thr Val Val Met Gly Gly Ser Ser Thr Gly Leu Leu Val Pro Val			
1075	1080	1085	
Leu Cys Ser Val Phe Ser Val Leu Trp Leu Ala Cys Val Val Ile Cys			
1090	1095	1100	
Val Trp Trp Thr Arg Lys Arg Arg Lys Glu Arg Glu Arg Ser Arg Leu			
1105	1110	1115	1120
Pro Arg Asp Glu Ser Thr Asn Asn Gln Trp Ala Pro Leu Asn Pro Ile			
1125	1130	1135	
Arg Asn Pro Ile Glu Arg Pro Gly Gly Ser Gly Leu Gly Thr Gly Gly			
1140	1145	1150	
His Lys Asp Ile Leu Tyr Gln Cys Lys Asn Phe Thr Pro Pro Pro Arg			
1155	1160	1165	
Arg Ala Gly Glu Ala Leu Pro Gly Pro Ala Gly His Gly Ala Gly Gly			
1170	1175	1180	
Glu Asp Glu Glu Asp Glu Glu Leu Ser Arg Gly Asp Gly Asp Ser Pro			
1185	1190	1195	1200
Glu Ala Glu Lys Phe Ile Ser His Lys Phe Thr Lys Asp Pro Ser Cys			
1205	1210	1215	
Ser Leu Gly Arg Pro Ala Cys Trp Ala Pro Gly Pro Lys Val Asp Asn			
1220	1225	1230	

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

1235 1240 1245

<210> 5

<211> 365

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 5

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

1 5 10 15

Val Asn Gly Glu Leu Gln Asn Gly Asn Cys Cys Gly Gly Val Arg Asn

20 25 30

Pro Gly Asp Arg Lys Cys Thr Arg Asp Glu Cys Asp Thr Tyr Phe Lys

35 40 45

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

50 55 60

Ser Phe Gly Ser Gly Ser Thr Pro Val Ile Gly Gly Asn Thr Phe Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser Ser Asn Asp Thr Ile Gln Pro Asp Ser Ile Ile Glu Lys Ala Ser

115 120 125

His Ser Gly Met Ile Asn Pro Ser Arg Gln Trp Gln Thr Leu Lys Gln

130 135 140

Asn Thr Gly Ile Ala His Phe Glu Tyr Gln Ile Arg Val Thr Cys Asp

145 150 155 160

Asp His Tyr Tyr Gly Phe Gly Cys Asn Lys Phe Cys Arg Pro Arg Asp

165 170 175

Asp Phe Phe Gly His Tyr Ala Cys Asp Gln Asn Gly Asn Lys Thr Cys

180 185 190

Met Glu Gly Trp Met Gly Pro Asp Cys Asn Lys Ala Ile Cys Arg Gln
 195 200 205
 Gly Cys Ser Pro Lys His Gly Ser Cys Lys Leu Pro Gly Asp Cys Arg
 210 215 220

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

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

<210> 6
 <211> 343
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 6

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

Cys Thr Arg Asp Glu Cys Asp Thr Tyr Phe Lys Val Cys Leu Lys Glu
 35 40 45

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

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

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

 260 265 270
 Leu Asn Gly Gly Thr Cys Ser Asn Thr Gly Pro Asp Lys Tyr Gln Cys

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

Cys Ser Thr Asn Ile Asp Asp

340

<210> 7

<211> 383

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 7

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

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

Phe Gln Phe Ala Trp Pro Arg Ser Phe Thr Leu Ile Val Glu Ala Trp
 115 120 125
 Asp Trp Asp Asn Asp Thr Thr Pro Asp Glu Glu Leu Leu Ile Glu Arg

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

 180 185 190
 Arg Asn Asp Phe Phe Gly His Tyr Thr Cys Asp Gln Tyr Gly Asn Lys
 195 200 205
 Ala Cys Met Asp Gly Trp Met Gly Lys Glu Cys Lys Glu Ala Val Cys
 210 215 220
 Lys Gln Gly Cys Asn Leu Leu His Gly Gly Cys Thr Val Pro Gly Glu
 225 230 235 240
 Cys Arg Cys Ser Tyr Gly Trp Gln Gly Lys Phe Cys Asp Glu Cys Val
 245 250 255

 Pro Tyr Pro Gly Cys Val His Gly Ser Cys Val Glu Pro Trp His Cys
 260 265 270
 Asp Cys Glu Thr Asn Trp Gly Gly Leu Leu Cys Asp Lys Asp Leu Asn
 275 280 285
 Tyr Cys Gly Ser His His Pro Cys Val Asn Gly Gly Thr Cys Ile Asn
 290 295 300
 Ala Glu Pro Asp Gln Tyr Leu Cys Ala Cys Pro Asp Gly Tyr Leu Gly
 305 310 315 320
 Lys Asn Cys Glu Arg Ala Glu His Ala Cys Ala Ser Asn Pro Cys Ala

 325 330 335
 Asn Gly Gly Ser Cys His Glu Val Pro Ser Gly Phe Glu Cys His Cys
 340 345 350
 Pro Ser Gly Trp Asn Gly Pro Thr Cys Ala Leu Asp Ile Asp Glu Glu
 355 360 365
 Phe Gly Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly His His His His His His
 370 375 380
 <210> 8

<211> 381

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 8

Ala Arg Pro Met Gly Tyr Phe Glu Leu Gln Leu Ser Ala Leu Arg Asn

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Thr Arg Ala Gly Gly Cys Gly His Asp Glu Cys Asp Thr Tyr Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Leu Pro Pro Ala Gly Ala Ala Gly Asp Arg Ala Arg Ala Arg Ala

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

His Ala Gly Met Ile Asn Pro Glu Asp Arg Trp Lys Ser Leu His Phe

145 150 155 160

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

165 170 175

Glu Asn Tyr Tyr Ser Ala Thr Cys Asn Lys Phe Cys Arg Pro Arg Asn

180 185 190

Asp Phe Phe Gly His Tyr Thr Cys Asp Gln Tyr Gly Asn Lys Ala Cys

195 200 205

Met Asp Gly Trp Met Gly Lys Glu Cys Lys Glu Ala Val Cys Lys Gln

210 215 220
Gly Cys Asn Leu Leu His Gly Gly Cys Thr Val Pro Gly Glu Cys Arg
225 230 235 240
Cys Ser Tyr Gly Trp Gln Gly Arg Phe Cys Asp Glu Cys Val Pro Tyr
245 250 255
Pro Gly Cys Val His Gly Ser Cys Val Glu Pro Trp Gln Cys Asn Cys
260 265 270
Glu Thr Asn Trp Gly Gly Leu Leu Cys Asp Lys Asp Leu Asn Tyr Cys
275 280 285

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

355 360 365
Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly His His His His His His
370 375 380

<210> 9
<211> 2555
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 9

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

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Asp Val Asn Glu Cys Gly Gln Lys Pro Gly Leu Cys Arg His Gly

180 185 190

Gly Thr Cys His Asn Glu Val Gly Ser Tyr Arg Cys Val Cys Arg Ala

195 200 205

Thr His Thr Gly Pro Asn Cys Glu Arg Pro Tyr Val Pro Cys Ser Pro

210 215 220

Ser Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Arg Pro Thr Gly Asp Val Thr

225 230 235 240

His Glu Cys Ala Cys Leu Pro Gly Phe Thr Gly Gln Asn Cys Glu Glu

245 250 255

Asn Ile Asp Asp Cys Pro Gly Asn Asn Cys Lys Asn Gly Gly Ala Cys

260 265 270

Val Asp Gly Val Asn Thr Tyr Asn Cys Arg Cys Pro Pro Glu Trp Thr

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

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

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

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

530 535 540
 Asp Gly Pro Asn Thr Tyr Thr Cys Val Cys Thr Glu Gly Tyr Thr Gly
 545 550 555 560
 Thr His Cys Glu Val Asp Ile Asp Glu Cys Asp Pro Asp Pro Cys His
 565 570 575
 Tyr Gly Ser Cys Lys Asp Gly Val Ala Thr Phe Thr Cys Leu Cys Arg
 580 585 590
 Pro Gly Tyr Thr Gly His His Cys Glu Thr Asn Ile Asn Glu Cys Ser
 595 600 605
 Ser Gln Pro Cys Arg His Gly Gly Thr Cys Gln Asp Arg Asp Asn Ala

 610 615 620
 Tyr Leu Cys Phe Cys Leu Lys Gly Thr Thr Gly Pro Asn Cys Glu Ile
 625 630 635 640
 Asn Leu Asp Asp Cys Ala Ser Ser Pro Cys Asp Ser Gly Thr Cys Leu
 645 650 655
 Asp Lys Ile Asp Gly Tyr Glu Cys Ala Cys Glu Pro Gly Tyr Thr Gly
 660 665 670
 Ser Met Cys Asn Ile Asn Ile Asp Glu Cys Ala Gly Asn Pro Cys His
 675 680 685

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

 755 760 765
 Lys Asp Met Thr Ser Gly Tyr Val Cys Thr Cys Arg Glu Gly Phe Ser
 770 775 780

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Ser Tyr Arg Cys Thr Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Gly Pro Asn Cys

1045 1050 1055

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

1060 1065 1070

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

1075 1080 1085

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

1090 1095 1100

Ala Gln Arg Gln Gly Val Asp Val Ala Arg Leu Cys Gln His Gly Gly

1105 1110 1115 1120

Leu Cys Val Asp Ala Gly Asn Thr His His Cys Arg Cys Gln Ala Gly

1125 1130 1135

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

1140 1145 1150

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

1155 1160 1165

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

1170 1175 1180

Asp Glu Cys Leu Ser His Pro Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Leu Asp

1185 1190 1195 1200

Leu Pro Asn Thr Tyr Lys Cys Ser Cys Pro Arg Gly Thr Gln Gly Val

1205 1210 1215

His Cys Glu Ile Asn Val Asp Asp Cys Asn Pro Pro Val Asp Pro Val

1220 1225 1230

Ser Arg Ser Pro Lys Cys Phe Asn Asn Gly Thr Cys Val Asp Gln Val

1235 1240 1245

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

1250 1255 1260

Glu Gly Asp Val Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Asp Ala Arg Gly

1265 1270 1275 1280

Thr Gln Asn Cys Val Gln Arg Val Asn Asp Phe His Cys Glu Cys Arg

1285	1290	1295	
Ala Gly His Thr Gly Arg Arg Cys Glu Ser Val Ile Asn Gly Cys Lys			
1300	1305	1310	
Gly Lys Pro Cys Lys Asn Gly Gly Thr Cys Ala Val Ala Ser Asn Thr			
1315	1320	1325	
Ala Arg Gly Phe Ile Cys Lys Cys Pro Ala Gly Phe Glu Gly Ala Thr			
1330	1335	1340	
Cys Glu Asn Asp Ala Arg Thr Cys Gly Ser Leu Arg Cys Leu Asn Gly			
1345	1350	1355	1360
Gly Thr Cys Ile Ser Gly Pro Arg Ser Pro Thr Cys Leu Cys Leu Gly			
1365	1370	1375	
Pro Phe Thr Gly Pro Glu Cys Gln Phe Pro Ala Ser Ser Pro Cys Leu			
1380	1385	1390	
Gly Gly Asn Pro Cys Tyr Asn Gln Gly Thr Cys Glu Pro Thr Ser Glu			
1395	1400	1405	
Ser Pro Phe Tyr Arg Cys Leu Cys Pro Ala Lys Phe Asn Gly Leu Leu			
1410	1415	1420	
Cys His Ile Leu Asp Tyr Ser Phe Gly Gly Gly Ala Gly Arg Asp Ile			
1425	1430	1435	1440
Pro Pro Pro Leu Ile Glu Glu Ala Cys Glu Leu Pro Glu Cys Gln Glu			
1445	1450	1455	
Asp Ala Gly Asn Lys Val Cys Ser Leu Gln Cys Asn Asn His Ala Cys			
1460	1465	1470	
Gly Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Asn Phe Asn Asp Pro Trp Lys			
1475	1480	1485	
Asn Cys Thr Gln Ser Leu Gln Cys Trp Lys Tyr Phe Ser Asp Gly His			
1490	1495	1500	
Cys Asp Ser Gln Cys Asn Ser Ala Gly Cys Leu Phe Asp Gly Phe Asp			
1505	1510	1515	1520
Cys Gln Arg Ala Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp Gln Tyr Cys			
1525	1530	1535	
Lys Asp His Phe Ser Asp Gly His Cys Asp Gln Gly Cys Asn Ser Ala			

1540	1545	1550	
Glu Cys Glu Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Glu His Val Pro Glu Arg			
1555	1560	1565	
Leu Ala Ala Gly Thr Leu Val Val Val Val Leu Met Pro Pro Glu Gln			
1570	1575	1580	
Leu Arg Asn Ser Ser Phe His Phe Leu Arg Glu Leu Ser Arg Val Leu			
1585	1590	1595	1600
His Thr Asn Val Val Phe Lys Arg Asp Ala His Gly Gln Gln Met Ile			
1605	1610	1615	
Phe Pro Tyr Tyr Gly Arg Glu Glu Glu Leu Arg Lys His Pro Ile Lys			
1620	1625	1630	
Arg Ala Ala Glu Gly Trp Ala Ala Pro Asp Ala Leu Leu Gly Gln Val			
1635	1640	1645	
Lys Ala Ser Leu Leu Pro Gly Gly Ser Glu Gly Gly Arg Arg Arg Arg			
1650	1655	1660	
Glu Leu Asp Pro Met Asp Val Arg Gly Ser Ile Val Tyr Leu Glu Ile			
1665	1670	1675	1680
Asp Asn Arg Gln Cys Val Gln Ala Ser Ser Gln Cys Phe Gln Ser Ala			
1685	1690	1695	
Thr Asp Val Ala Ala Phe Leu Gly Ala Leu Ala Ser Leu Gly Ser Leu			
1700	1705	1710	
Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Glu Ala Val Gln Ser Glu Thr Val Glu Pro			
1715	1720	1725	
Pro Pro Pro Ala Gln Leu His Phe Met Tyr Val Ala Ala Ala Ala Phe			
1730	1735	1740	
Val Leu Leu Phe Phe Val Gly Cys Gly Val Leu Leu Ser Arg Lys Arg			
1745	1750	1755	1760
Arg Arg Gln His Gly Gln Leu Trp Phe Pro Glu Gly Phe Lys Val Ser			
1765	1770	1775	
Glu Ala Ser Lys Lys Lys Arg Arg Glu Pro Leu Gly Glu Asp Ser Val			
1780	1785	1790	

Gly Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ala Ser Asp Gly Ala Leu Met Asp Asp
1795 1800 1805

Asn Gln Asn Glu Trp Gly Asp Glu Asp Leu Glu Thr Lys Lys Phe Arg
1810 1815 1820

Phe Glu Glu Pro Val Val Leu Pro Asp Leu Asp Asp Gln Thr Asp His
1825 1830 1835 1840

Arg Gln Trp Thr Gln Gln His Leu Asp Ala Ala Asp Leu Arg Met Ser
1845 1850 1855

Ala Met Ala Pro Thr Pro Pro Gln Gly Glu Val Asp Ala Asp Cys Met
1860 1865 1870

Asp Val Asn Val Arg Gly Pro Asp Gly Phe Thr Pro Leu Met Ile Ala
1875 1880 1885

Ser Cys Ser Gly Gly Gly Leu Glu Thr Gly Asn Ser Glu Glu Glu Glu
1890 1895 1900

Asp Ala Pro Ala Val Ile Ser Asp Phe Ile Tyr Gln Gly Ala Ser Leu
1905 1910 1915 1920

His Asn Gln Thr Asp Arg Thr Gly Glu Thr Ala Leu His Leu Ala Ala
1925 1930 1935

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

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

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

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

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

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

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

Lys Asn Gly Ala Asn Lys Asp Met Gln Asn Asn Arg Glu Glu Thr Pro

2050 2055 2060
 Leu Phe Leu Ala Ala Arg Glu Gly Ser Tyr Glu Thr Ala Lys Val Leu
 2065 2070 2075 2080
 Leu Asp His Phe Ala Asn Arg Asp Ile Thr Asp His Met Asp Arg Leu
 2085 2090 2095
 Pro Arg Asp Ile Ala Gln Glu Arg Met His His Asp Ile Val Arg Leu
 2100 2105 2110
 Leu Asp Glu Tyr Asn Leu Val Arg Ser Pro Gln Leu His Gly Ala Pro
 2115 2120 2125

Leu Gly Gly Thr Pro Thr Leu Ser Pro Pro Leu Cys Ser Pro Asn Gly
 2130 2135 2140
 Tyr Leu Gly Ser Leu Lys Pro Gly Val Gln Gly Lys Lys Val Arg Lys
 2145 2150 2155 2160
 Pro Ser Ser Lys Gly Leu Ala Cys Gly Ser Lys Glu Ala Lys Asp Leu
 2165 2170 2175
 Lys Ala Arg Arg Lys Lys Ser Gln Asp Gly Lys Gly Cys Leu Leu Asp
 2180 2185 2190
 Ser Ser Gly Met Leu Ser Pro Val Asp Ser Leu Glu Ser Pro His Gly

2195 2200 2205
 Tyr Leu Ser Asp Val Ala Ser Pro Pro Leu Leu Pro Ser Pro Phe Gln
 2210 2215 2220
 Gln Ser Pro Ser Val Pro Leu Asn His Leu Pro Gly Met Pro Asp Thr
 2225 2230 2235 2240
 His Leu Gly Ile Gly His Leu Asn Val Ala Ala Lys Pro Glu Met Ala
 2245 2250 2255
 Ala Leu Gly Gly Gly Gly Arg Leu Ala Phe Glu Thr Gly Pro Pro Arg
 2260 2265 2270

Leu Ser His Leu Pro Val Ala Ser Gly Thr Ser Thr Val Leu Gly Ser
 2275 2280 2285
 Ser Ser Gly Gly Ala Leu Asn Phe Thr Val Gly Gly Ser Thr Ser Leu

2290 2295 2300
 Asn Gly Gln Cys Glu Trp Leu Ser Arg Leu Gln Ser Gly Met Val Pro
 2305 2310 2315 2320
 Asn Gln Tyr Asn Pro Leu Arg Gly Ser Val Ala Pro Gly Pro Leu Ser
 2325 2330 2335
 Thr Gln Ala Pro Ser Leu Gln His Gly Met Val Gly Pro Leu His Ser

 2340 2345 2350
 Ser Leu Ala Ala Ser Ala Leu Ser Gln Met Met Ser Tyr Gln Gly Leu
 2355 2360 2365
 Pro Ser Thr Arg Leu Ala Thr Gln Pro His Leu Val Gln Thr Gln Gln
 2370 2375 2380
 Val Gln Pro Gln Asn Leu Gln Met Gln Gln Gln Asn Leu Gln Pro Ala
 2385 2390 2395 2400
 Asn Ile Gln Gln Gln Gln Ser Leu Gln Pro Pro Pro Pro Pro Pro Gln
 2405 2410 2415

 Pro His Leu Gly Val Ser Ser Ala Ala Ser Gly His Leu Gly Arg Ser
 2420 2425 2430
 Phe Leu Ser Gly Glu Pro Ser Gln Ala Asp Val Gln Pro Leu Gly Pro
 2435 2440 2445
 Ser Ser Leu Ala Val His Thr Ile Leu Pro Gln Glu Ser Pro Ala Leu
 2450 2455 2460
 Pro Thr Ser Leu Pro Ser Ser Leu Val Pro Pro Val Thr Ala Ala Gln
 2465 2470 2475 2480
 Phe Leu Thr Pro Pro Ser Gln His Ser Tyr Ser Ser Pro Val Asp Asn

 2485 2490 2495
 Thr Pro Ser His Gln Leu Gln Val Pro Glu His Pro Phe Leu Thr Pro
 2500 2505 2510
 Ser Pro Glu Ser Pro Asp Gln Trp Ser Ser Ser Ser Pro His Ser Asn
 2515 2520 2525
 Val Ser Asp Trp Ser Glu Gly Val Ser Ser Pro Pro Thr Ser Met Gln
 2530 2535 2540
 Ser Gln Ile Ala Arg Ile Pro Glu Ala Phe Lys

2545 2550 2555

<210> 10

<211> 2471

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Pro Ala Leu Arg Pro Ala Leu Leu Trp Ala Leu Leu Ala Leu Trp

1 5 10 15

Leu Cys Cys Ala Ala Pro Ala His Ala Leu Gln Cys Arg Asp Gly Tyr

20 25 30

Glu Pro Cys Val Asn Glu Gly Met Cys Val Thr Tyr His Asn Gly Thr

35 40 45

Gly Tyr Cys Lys Cys Pro Glu Gly Phe Leu Gly Glu Tyr Cys Gln His

50 55 60

Arg Asp Pro Cys Glu Lys Asn Arg Cys Gln Asn Gly Gly Thr Cys Val

65 70 75 80

Ala Gln Ala Met Leu Gly Lys Ala Thr Cys Arg Cys Ala Ser Gly Phe

85 90 95

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

100 105 110

Arg Pro Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys His Met Leu Ser Arg Asp Thr

115 120 125

Tyr Glu Cys Thr Cys Gln Val Gly Phe Thr Gly Lys Glu Cys Gln Trp

130 135 140

Thr Asp Ala Cys Leu Ser His Pro Cys Ala Asn Gly Ser Thr Cys Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205
 Cys Pro Gln Gly Phe Thr Gly Gln Tyr Cys Asp Ser Leu Tyr Val Pro
 210 215 220
 Cys Ala Pro Ser Pro Cys Val Asn Gly Gly Thr Cys Arg Gln Thr Gly
 225 230 235 240
 Asp Phe Thr Phe Glu Cys Asn Cys Leu Pro Gly Phe Glu Gly Ser Thr
 245 250 255
 Cys Glu Arg Asn Ile Asp Asp Cys Pro Asn His Arg Cys Gln Asn Gly
 260 265 270

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

 340 345 350
 Cys Ile Asp Arg Val Ala Ser Phe Ser Cys Met Cys Pro Glu Gly Lys
 355 360 365
 Ala Gly Leu Leu Cys His Leu Asp Asp Ala Cys Ile Ser Asn Pro Cys
 370 375 380
 His Lys Gly Ala Leu Cys Asp Thr Asn Pro Leu Asn Gly Gln Tyr Ile
 385 390 395 400
 Cys Thr Cys Pro Gln Gly Tyr Lys Gly Ala Asp Cys Thr Glu Asp Val
 405 410 415

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

450 455 460
 Cys Gln Asn Asp Ala Thr Cys Leu Asp Lys Ile Gly Gly Phe Thr Cys
 465 470 475 480
 Leu Cys Met Pro Gly Phe Lys Gly Val His Cys Glu Leu Glu Ile Asn

 485 490 495
 Glu Cys Gln Ser Asn Pro Cys Val Asn Asn Gly Gln Cys Val Asp Lys
 500 505 510
 Val Asn Arg Phe Gln Cys Leu Cys Pro Pro Gly Phe Thr Gly Pro Val
 515 520 525
 Cys Gln Ile Asp Ile Asp Asp Cys Ser Ser Thr Pro Cys Leu Asn Gly
 530 535 540
 Ala Lys Cys Ile Asp His Pro Asn Gly Tyr Glu Cys Gln Cys Ala Thr
 545 550 555 560

 Gly Phe Thr Gly Val Leu Cys Glu Glu Asn Ile Asp Asn Cys Asp Pro
 565 570 575
 Asp Pro Cys His His Gly Gln Cys Gln Asp Gly Ile Asp Ser Tyr Thr
 580 585 590
 Cys Ile Cys Asn Pro Gly Tyr Met Gly Ala Ile Cys Ser Asp Gln Ile
 595 600 605
 Asp Glu Cys Tyr Ser Ser Pro Cys Leu Asn Asp Gly Arg Cys Ile Asp
 610 615 620
 Leu Val Asn Gly Tyr Gln Cys Asn Cys Gln Pro Gly Thr Ser Gly Val

 625 630 635 640
 Asn Cys Glu Ile Asn Phe Asp Asp Cys Ala Ser Asn Pro Cys Ile His
 645 650 655
 Gly Ile Cys Met Asp Gly Ile Asn Arg Tyr Ser Cys Val Cys Ser Pro
 660 665 670
 Gly Phe Thr Gly Gln Arg Cys Asn Ile Asp Ile Asp Glu Cys Ala Ser
 675 680 685
 Asn Pro Cys Arg Lys Gly Ala Thr Cys Ile Asn Gly Val Asn Gly Phe
 690 695 700

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

 770 775 780
 Lys Gly Phe Lys Gly Tyr Asn Cys Gln Val Asn Ile Asp Glu Cys Ala
 785 790 795 800
 Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gln Gly Thr Cys Phe Asp Asp Ile Ser Gly
 805 810 815
 Tyr Thr Cys His Cys Val Leu Pro Tyr Thr Gly Lys Asn Cys Gln Thr
 820 825 830
 Val Leu Ala Pro Cys Ser Pro Asn Pro Cys Glu Asn Ala Ala Val Cys
 835 840 845

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

 915 920 925
 Gly Val Asn Thr Phe Ser Cys Leu Cys Leu Pro Gly Phe Thr Gly Asp
 930 935 940
 Lys Cys Gln Thr Asp Met Asn Glu Cys Leu Ser Glu Pro Cys Lys Asn
 945 950 955 960

Gly Gly Thr Cys Ser Asp Tyr Val Asn Ser Tyr Thr Cys Lys Cys Gln
 965 970 975
 Ala Gly Phe Asp Gly Val His Cys Glu Asn Asn Ile Asn Glu Cys Thr
 980 985 990

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

 1060 1065 1070
 Lys Asn Lys Gly Thr Cys Val Gln Lys Lys Ala Glu Ser Gln Cys Leu
 1075 1080 1085
 Cys Pro Ser Gly Trp Ala Gly Ala Tyr Cys Asp Val Pro Asn Val Ser
 1090 1095 1100
 Cys Asp Ile Ala Ala Ser Arg Arg Gly Val Leu Val Glu His Leu Cys
 1105 1110 1115 1120
 Gln His Ser Gly Val Cys Ile Asn Ala Gly Asn Thr His Tyr Cys Gln
 1125 1130 1135

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

1205	1210	1215
Thr Arg Gly Leu Leu Cys Glu Glu Asn Ile Asp Asp Cys Ala Arg Gly		
1220	1225	1230
Pro His Cys Leu Asn Gly Gly Gln Cys Met Asp Arg Ile Gly Gly Tyr		
1235	1240	1245
Ser Cys Arg Cys Leu Pro Gly Phe Ala Gly Glu Arg Cys Glu Gly Asp		
1250	1255	1260
Ile Asn Glu Cys Leu Ser Asn Pro Cys Ser Ser Glu Gly Ser Leu Asp		
1265	1270	1275
		1280
Cys Ile Gln Leu Thr Asn Asp Tyr Leu Cys Val Cys Arg Ser Ala Phe		
1285	1290	1295
Thr Gly Arg His Cys Glu Thr Phe Val Asp Val Cys Pro Gln Met Pro		
1300	1305	1310
Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Ala Val Ala Ser Asn Met Pro Asp Gly		
1315	1320	1325
Phe Ile Cys Arg Cys Pro Pro Gly Phe Ser Gly Ala Arg Cys Gln Ser		
1330	1335	1340
Ser Cys Gly Gln Val Lys Cys Arg Lys Gly Glu Gln Cys Val His Thr		
1345	1350	1355
		1360
Ala Ser Gly Pro Arg Cys Phe Cys Pro Ser Pro Arg Asp Cys Glu Ser		
1365	1370	1375
Gly Cys Ala Ser Ser Pro Cys Gln His Gly Gly Ser Cys His Pro Gln		
1380	1385	1390
Arg Gln Pro Pro Tyr Tyr Ser Cys Gln Cys Ala Pro Pro Phe Ser Gly		
1395	1400	1405
Ser Arg Cys Glu Leu Tyr Thr Ala Pro Pro Ser Thr Pro Pro Ala Thr		
1410	1415	1420
Cys Leu Ser Gln Tyr Cys Ala Asp Lys Ala Arg Asp Gly Val Cys Asp		
1425	1430	1435
		1440
Glu Ala Cys Asn Ser His Ala Cys Gln Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser		
1445	1450	1455
Leu Thr Met Glu Asn Pro Trp Ala Asn Cys Ser Ser Pro Leu Pro Cys		

1460	1465	1470	
Trp Asp Tyr Ile Asn Asn Gln Cys Asp Glu Leu Cys Asn Thr Val Glu			
1475	1480	1485	
Cys Leu Phe Asp Asn Phe Glu Cys Gln Gly Asn Ser Lys Thr Cys Lys			
1490	1495	1500	
Tyr Asp Lys Tyr Cys Ala Asp His Phe Lys Asp Asn His Cys Asp Gln			
1505	1510	1515	1520
Gly Cys Asn Ser Glu Glu Cys Gly Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Ala			
1525	1530	1535	
Asp Gln Pro Glu Asn Leu Ala Glu Gly Thr Leu Val Ile Val Val Leu			
1540	1545	1550	
Met Pro Pro Glu Gln Leu Leu Gln Asp Ala Arg Ser Phe Leu Arg Ala			
1555	1560	1565	
Leu Gly Thr Leu Leu His Thr Asn Leu Arg Ile Lys Arg Asp Ser Gln			
1570	1575	1580	
Gly Glu Leu Met Val Tyr Pro Tyr Tyr Gly Glu Lys Ser Ala Ala Met			
1585	1590	1595	1600
Lys Lys Gln Arg Met Thr Arg Arg Ser Leu Pro Gly Glu Gln Glu Gln			
1605	1610	1615	
Glu Val Ala Gly Ser Lys Val Phe Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys			
1620	1625	1630	
Val Gln Asp Ser Asp His Cys Phe Lys Asn Thr Asp Ala Ala Ala Ala			
1635	1640	1645	
Leu Leu Ala Ser His Ala Ile Gln Gly Thr Leu Ser Tyr Pro Leu Val			
1650	1655	1660	
Ser Val Val Ser Glu Ser Leu Thr Pro Glu Arg Thr Gln Leu Leu Tyr			
1665	1670	1675	1680
Leu Leu Ala Val Ala Val Val Ile Ile Leu Phe Ile Ile Leu Leu Gly			
1685	1690	1695	
Val Ile Met Ala Lys Arg Lys Arg Lys His Gly Ser Leu Trp Leu Pro			
1700	1705	1710	

Glu Gly Phe Thr Leu Arg Arg Asp Ala Ser Asn His Lys Arg Arg Glu
1715 1720 1725

Pro Val Gly Gln Asp Ala Val Gly Leu Lys Asn Leu Ser Val Gln Val
1730 1735 1740

Ser Glu Ala Asn Leu Ile Gly Thr Gly Thr Ser Glu His Trp Val Asp
1745 1750 1755 1760

Asp Glu Gly Pro Gln Pro Lys Lys Val Lys Ala Glu Asp Glu Ala Leu
1765 1770 1775

Leu Ser Glu Glu Asp Asp Pro Ile Asp Arg Arg Pro Trp Thr Gln Gln
1780 1785 1790

His Leu Glu Ala Ala Asp Ile Arg Arg Thr Pro Ser Leu Ala Leu Thr
1795 1800 1805

Pro Pro Gln Ala Glu Gln Glu Val Asp Val Leu Asp Val Asn Val Arg
1810 1815 1820

Gly Pro Asp Gly Cys Thr Pro Leu Met Leu Ala Ser Leu Arg Gly Gly
1825 1830 1835 1840

Ser Ser Asp Leu Ser Asp Glu Asp Glu Asp Ala Glu Asp Ser Ser Ala
1845 1850 1855

Asn Ile Ile Thr Asp Leu Val Tyr Gln Gly Ala Ser Leu Gln Ala Gln
1860 1865 1870

Thr Asp Arg Thr Gly Glu Met Ala Leu His Leu Ala Ala Arg Tyr Ser
1875 1880 1885

Arg Ala Asp Ala Ala Lys Arg Leu Leu Asp Ala Gly Ala Asp Ala Asn
1890 1895 1900

Ala Gln Asp Asn Met Gly Arg Cys Pro Leu His Ala Ala Val Ala Ala
1905 1910 1915 1920

Asp Ala Gln Gly Val Phe Gln Ile Leu Ile Arg Asn Arg Val Thr Asp
1925 1930 1935

Leu Asp Ala Arg Met Asn Asp Gly Thr Thr Pro Leu Ile Leu Ala Ala
1940 1945 1950

Arg Leu Ala Val Glu Gly Met Val Ala Glu Leu Ile Asn Cys Gln Ala
1955 1960 1965

Asp Val Asn Ala Val Asp Asp His Gly Lys Ser Ala Leu His Trp Ala
 1970 1975 1980
 Ala Ala Val Asn Asn Val Glu Ala Thr Leu Leu Leu Leu Lys Asn Gly
 1985 1990 1995 2000

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

 2065 2070 2075 2080
 Ser Pro Val Ile Cys Gly Pro Asn Arg Ser Phe Leu Ser Leu Lys His
 2085 2090 2095
 Thr Pro Met Gly Lys Lys Ser Arg Arg Pro Ser Ala Lys Ser Thr Met
 2100 2105 2110
 Pro Thr Ser Leu Pro Asn Leu Ala Lys Glu Ala Lys Asp Ala Lys Gly
 2115 2120 2125
 Ser Arg Arg Lys Lys Ser Leu Ser Glu Lys Val Gln Leu Ser Glu Ser
 2130 2135 2140

 Ser Val Thr Leu Ser Pro Val Asp Ser Leu Glu Ser Pro His Thr Tyr
 2145 2150 2155 2160
 Val Ser Asp Thr Thr Ser Ser Pro Met Ile Thr Ser Pro Gly Ile Leu
 2165 2170 2175
 Gln Ala Ser Pro Asn Pro Met Leu Ala Thr Ala Ala Pro Pro Ala Pro
 2180 2185 2190
 Val His Ala Gln His Ala Leu Ser Phe Ser Asn Leu His Glu Met Gln
 2195 2200 2205
 Pro Leu Ala His Gly Ala Ser Thr Val Leu Pro Ser Val Ser Gln Leu

2210 2215 2220
 Leu Ser His His His Ile Val Ser Pro Gly Ser Gly Ser Ala Gly Ser
 2225 2230 2235 2240
 Leu Ser Arg Leu His Pro Val Pro Val Pro Ala Asp Trp Met Asn Arg
 2245 2250 2255
 Met Glu Val Asn Glu Thr Gln Tyr Asn Glu Met Phe Gly Met Val Leu
 2260 2265 2270
 Ala Pro Ala Glu Gly Thr His Pro Gly Ile Ala Pro Gln Ser Arg Pro
 2275 2280 2285

 Pro Glu Gly Lys His Ile Thr Thr Pro Arg Glu Pro Leu Pro Pro Ile
 2290 2295 2300
 Val Thr Phe Gln Leu Ile Pro Lys Gly Ser Ile Ala Gln Pro Ala Gly
 2305 2310 2315 2320
 Ala Pro Gln Pro Gln Ser Thr Cys Pro Pro Ala Val Ala Gly Pro Leu
 2325 2330 2335
 Pro Thr Met Tyr Gln Ile Pro Glu Met Ala Arg Leu Pro Ser Val Ala
 2340 2345 2350
 Phe Pro Thr Ala Met Met Pro Gln Gln Asp Gly Gln Val Ala Gln Thr

 2355 2360 2365
 Ile Leu Pro Ala Tyr His Pro Phe Pro Ala Ser Val Gly Lys Tyr Pro
 2370 2375 2380
 Thr Pro Pro Ser Gln His Ser Tyr Ala Ser Ser Asn Ala Ala Glu Arg
 2385 2390 2395 2400
 Thr Pro Ser His Ser Gly His Leu Gln Gly Glu His Pro Tyr Leu Thr
 2405 2410 2415
 Pro Ser Pro Glu Ser Pro Asp Gln Trp Ser Ser Ser Ser Pro His Ser
 2420 2425 2430

 Ala Ser Asp Trp Ser Asp Val Thr Thr Ser Pro Thr Pro Gly Gly Ala
 2435 2440 2445
 Gly Gly Gly Gln Arg Gly Pro Gly Thr His Met Ser Glu Pro Pro His
 2450 2455 2460
 Asn Asn Met Gln Val Tyr Ala

2465 2470

<210> 11

<211> 2321

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met Gly Pro Gly Ala Arg Gly Arg Arg Arg Arg Arg Arg Pro Met Ser

1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Val Arg Ala Leu Pro Leu Leu Leu Leu

20 25 30

Leu Ala Gly Pro Gly Ala Ala Ala Pro Pro Cys Leu Asp Gly Ser Pro

35 40 45

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

50 55 60

Cys Leu Cys Pro Pro Gly Trp Val Gly Glu Arg Cys Gln Leu Glu Asp

65 70 75 80

Pro Cys His Ser Gly Pro Cys Ala Gly Arg Gly Val Cys Gln Ser Ser

85 90 95

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

100 105 110

Arg Gly Pro Asp Cys Ser Leu Pro Asp Pro Cys Leu Ser Ser Pro Cys

115 120 125

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

130 135 140

Ser Cys Pro Pro Gly Tyr Gln Gly Arg Ser Cys Arg Ser Asp Val Asp

145 150 155 160

Glu Cys Arg Val Gly Glu Pro Cys Arg His Gly Gly Thr Cys Leu Asn

165 170 175

Thr Pro Gly Ser Phe Arg Cys Gln Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Gly Pro

180 185 190

Leu Cys Glu Asn Pro Ala Val Pro Cys Ala Pro Ser Pro Cys Arg Asn

195 200 205

Gly Gly Thr Cys Arg Gln Ser Gly Asp Leu Thr Tyr Asp Cys Ala Cys
 210 215 220
 Leu Pro Gly Phe Glu Gly Gln Asn Cys Glu Val Asn Val Asp Asp Cys
 225 230 235 240

 Pro Gly His Arg Cys Leu Asn Gly Gly Thr Cys Val Asp Gly Val Asn
 245 250 255
 Thr Tyr Asn Cys Gln Cys Pro Pro Glu Trp Thr Gly Gln Phe Cys Thr
 260 265 270
 Glu Asp Val Asp Glu Cys Gln Leu Gln Pro Asn Ala Cys His Asn Gly
 275 280 285
 Gly Thr Cys Phe Asn Thr Leu Gly Gly His Ser Cys Val Cys Val Asn
 290 295 300
 Gly Trp Thr Gly Glu Ser Cys Ser Gln Asn Ile Asp Asp Cys Ala Thr

 305 310 315 320
 Ala Val Cys Phe His Gly Ala Thr Cys His Asp Arg Val Ala Ser Phe
 325 330 335
 Tyr Cys Ala Cys Pro Met Gly Lys Thr Gly Leu Leu Cys His Leu Asp
 340 345 350
 Asp Ala Cys Val Ser Asn Pro Cys His Glu Asp Ala Ile Cys Asp Thr
 355 360 365
 Asn Pro Val Asn Gly Arg Ala Ile Cys Thr Cys Pro Pro Gly Phe Thr
 370 375 380

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

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

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

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

 Val Asp Gly Glu Asn Gly Phe Arg Cys Leu Cys Pro Pro Gly Ser Leu
 675 680 685
 Pro Pro Leu Cys Leu Pro Pro Ser His Pro Cys Ala His Glu Pro Cys
 690 695 700
 Ser His Gly Ile Cys Tyr Asp Ala Pro Gly Gly Phe Arg Cys Val Cys

705 710 715 720
 Glu Pro Gly Trp Ser Gly Pro Arg Cys Ser Gln Ser Leu Ala Arg Asp
 725 730 735
 Ala Cys Glu Ser Gln Pro Cys Arg Ala Gly Gly Thr Cys Ser Ser Asp

 740 745 750
 Gly Met Gly Phe His Cys Thr Cys Pro Pro Gly Val Gln Gly Arg Gln
 755 760 765
 Cys Glu Leu Leu Ser Pro Cys Thr Pro Asn Pro Cys Glu His Gly Gly
 770 775 780
 Arg Cys Glu Ser Ala Pro Gly Gln Leu Pro Val Cys Ser Cys Pro Gln
 785 790 795 800
 Gly Trp Gln Gly Pro Arg Cys Gln Gln Asp Val Asp Glu Cys Ala Gly
 805 810 815

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

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

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

 1025 1030 1035 1040
 Arg Glu Ala Ala Ala Gln Ile Gly Val Arg Leu Glu Gln Leu Cys Gln
 1045 1050 1055
 Ala Gly Gly Gln Cys Val Asp Glu Asp Ser Ser His Tyr Cys Val Cys
 1060 1065 1070
 Pro Glu Gly Arg Thr Gly Ser His Cys Glu Gln Glu Val Asp Pro Cys
 1075 1080 1085
 Leu Ala Gln Pro Cys Gln His Gly Gly Thr Cys Arg Gly Tyr Met Gly
 1090 1095 1100

 Gly Tyr Met Cys Glu Cys Leu Pro Gly Tyr Asn Gly Asp Asn Cys Glu
 1105 1110 1115 1120
 Asp Asp Val Asp Glu Cys Ala Ser Gln Pro Cys Gln His Gly Gly Ser
 1125 1130 1135
 Cys Ile Asp Leu Val Ala Arg Tyr Leu Cys Ser Cys Pro Pro Gly Thr
 1140 1145 1150
 Leu Gly Val Leu Cys Glu Ile Asn Glu Asp Asp Cys Gly Pro Gly Pro
 1155 1160 1165
 Pro Leu Asp Ser Gly Pro Arg Cys Leu His Asn Gly Thr Cys Val Asp

 1170 1175 1180
 Leu Val Gly Gly Phe Arg Cys Thr Cys Pro Pro Gly Tyr Thr Gly Leu
 1185 1190 1195 1200
 Arg Cys Glu Ala Asp Ile Asn Glu Cys Arg Ser Gly Ala Cys His Ala
 1205 1210 1215

Ala His Thr Arg Asp Cys Leu Gln Asp Pro Gly Gly Gly Phe Arg Cys
1220 1225 1230

Leu Cys His Ala Gly Phe Ser Gly Pro Arg Cys Gln Thr Val Leu Ser
1235 1240 1245

Pro Cys Glu Ser Gln Pro Cys Gln His Gly Gly Gln Cys Arg Pro Ser
1250 1255 1260

Pro Gly Pro Gly Gly Gly Leu Thr Phe Thr Cys His Cys Ala Gln Pro
1265 1270 1275 1280

Phe Trp Gly Pro Arg Cys Glu Arg Val Ala Arg Ser Cys Arg Glu Leu
1285 1290 1295

Gln Cys Pro Val Gly Val Pro Cys Gln Gln Thr Pro Arg Gly Pro Arg
1300 1305 1310

Cys Ala Cys Pro Pro Gly Leu Ser Gly Pro Ser Cys Arg Ser Phe Pro
1315 1320 1325

Gly Ser Pro Pro Gly Ala Ser Asn Ala Ser Cys Ala Ala Ala Pro Cys
1330 1335 1340

Leu His Gly Gly Ser Cys Arg Pro Ala Pro Leu Ala Pro Phe Phe Arg
1345 1350 1355 1360

Cys Ala Cys Ala Gln Gly Trp Thr Gly Pro Arg Cys Glu Ala Pro Ala
1365 1370 1375

Ala Ala Pro Glu Val Ser Glu Glu Pro Arg Cys Pro Arg Ala Ala Cys
1380 1385 1390

Gln Ala Lys Arg Gly Asp Gln Arg Cys Asp Arg Glu Cys Asn Ser Pro
1395 1400 1405

Gly Cys Gly Trp Asp Gly Gly Asp Cys Ser Leu Ser Val Gly Asp Pro
1410 1415 1420

Trp Arg Gln Cys Glu Ala Leu Gln Cys Trp Arg Leu Phe Asn Asn Ser
1425 1430 1435 1440

Arg Cys Asp Pro Ala Cys Ser Ser Pro Ala Cys Leu Tyr Asp Asn Phe
1445 1450 1455

Asp Cys His Ala Gly Gly Arg Glu Arg Thr Cys Asn Pro Val Tyr Glu

1460	1465	1470	
Lys Tyr Cys Ala Asp His Phe Ala Asp Gly Arg Cys Asp Gln Gly Cys			
1475	1480	1485	
Asn Thr Glu Glu Cys Gly Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Ser Glu Val			
1490	1495	1500	
Pro Ala Leu Leu Ala Arg Gly Val Leu Val Leu Thr Val Leu Leu Pro			
1505	1510	1515	1520
Pro Glu Glu Leu Leu Arg Ser Ser Ala Asp Phe Leu Gln Arg Leu Ser			
1525	1530	1535	
Ala Ile Leu Arg Thr Ser Leu Arg Phe Arg Leu Asp Ala His Gly Gln			
1540	1545	1550	
Ala Met Val Phe Pro Tyr His Arg Pro Ser Pro Gly Ser Glu Pro Arg			
1555	1560	1565	
Ala Arg Arg Glu Leu Ala Pro Glu Val Ile Gly Ser Val Val Met Leu			
1570	1575	1580	
Glu Ile Asp Asn Arg Leu Cys Leu Gln Ser Pro Glu Asn Asp His Cys			
1585	1590	1595	1600
Phe Pro Asp Ala Gln Ser Ala Ala Asp Tyr Leu Gly Ala Leu Ser Ala			
1605	1610	1615	
Val Glu Arg Leu Asp Phe Pro Tyr Pro Leu Arg Asp Val Arg Gly Glu			
1620	1625	1630	
Pro Leu Glu Pro Pro Glu Pro Ser Val Pro Leu Leu Pro Leu Leu Val			
1635	1640	1645	
Ala Gly Ala Val Leu Leu Leu Val Ile Leu Val Leu Gly Val Met Val			
1650	1655	1660	
Ala Arg Arg Lys Arg Glu His Ser Thr Leu Trp Phe Pro Glu Gly Phe			
1665	1670	1675	1680
Ser Leu His Lys Asp Val Ala Ser Gly His Lys Gly Arg Arg Glu Pro			
1685	1690	1695	
Val Gly Gln Asp Ala Leu Gly Met Lys Asn Met Ala Lys Gly Glu Ser			
1700	1705	1710	
Leu Met Gly Glu Val Ala Thr Asp Trp Met Asp Thr Glu Cys Pro Glu			

1715 1720 1725
 Ala Lys Arg Leu Lys Val Glu Glu Pro Gly Met Gly Ala Glu Glu Ala
 1730 1735 1740
 Val Asp Cys Arg Gln Trp Thr Gln His His Leu Val Ala Ala Asp Ile

 1745 1750 1755 1760
 Arg Val Ala Pro Ala Met Ala Leu Thr Pro Pro Gln Gly Asp Ala Asp
 1765 1770 1775
 Ala Asp Gly Met Asp Val Asn Val Arg Gly Pro Asp Gly Phe Thr Pro
 1780 1785 1790
 Leu Met Leu Ala Ser Phe Cys Gly Gly Ala Leu Glu Pro Met Pro Thr
 1795 1800 1805
 Glu Glu Asp Glu Ala Asp Asp Thr Ser Ala Ser Ile Ile Ser Asp Leu
 1810 1815 1820

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

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

Asp Ser Lys Glu Glu Thr Pro Leu Phe Leu Ala Ala Arg Glu Gly Ser
 1970 1975 1980
 Tyr Glu Ala Ala Lys Leu Leu Leu Asp His Phe Ala Asn Arg Glu Ile
 1985 1990 1995 2000
 Thr Asp His Leu Asp Arg Leu Pro Arg Asp Val Ala Gln Glu Arg Leu
 2005 2010 2015
 His Gln Asp Ile Val Arg Leu Leu Asp Gln Pro Ser Gly Pro Arg Ser
 2020 2025 2030
 Pro Pro Gly Pro His Gly Leu Gly Pro Leu Leu Cys Pro Pro Gly Ala
 2035 2040 2045
 Phe Leu Pro Gly Leu Lys Ala Ala Gln Ser Gly Ser Lys Lys Ser Arg
 2050 2055 2060
 Arg Pro Pro Gly Lys Ala Gly Leu Gly Pro Gln Gly Pro Arg Gly Arg
 2065 2070 2075 2080
 Gly Lys Lys Leu Thr Leu Ala Cys Pro Gly Pro Leu Ala Asp Ser Ser
 2085 2090 2095
 Val Thr Leu Ser Pro Val Asp Ser Leu Asp Ser Pro Arg Pro Phe Gly
 2100 2105 2110
 Gly Pro Pro Ala Ser Pro Gly Gly Phe Pro Leu Glu Gly Pro Tyr Ala
 2115 2120 2125
 Ala Ala Thr Ala Thr Ala Val Ser Leu Ala Gln Leu Gly Gly Pro Gly
 2130 2135 2140
 Arg Ala Gly Leu Gly Arg Gln Pro Pro Gly Gly Cys Val Leu Ser Leu
 2145 2150 2155 2160
 Gly Leu Leu Asn Pro Val Ala Val Pro Leu Asp Trp Ala Arg Leu Pro
 2165 2170 2175
 Pro Pro Ala Pro Pro Gly Pro Ser Phe Leu Leu Pro Leu Ala Pro Gly
 2180 2185 2190
 Pro Gln Leu Leu Asn Pro Gly Thr Pro Val Ser Pro Gln Glu Arg Pro
 2195 2200 2205
 Pro Pro Tyr Leu Ala Val Pro Gly His Gly Glu Glu Tyr Pro Ala Ala
 2210 2215 2220

Gly Ala His Ser Ser Pro Pro Lys Ala Arg Phe Leu Arg Val Pro Ser
 2225 2230 2235 2240
 Glu His Pro Tyr Leu Thr Pro Ser Pro Glu Ser Pro Glu His Trp Ala
 2245 2250 2255

Ser Pro Ser Pro Pro Ser Leu Ser Asp Trp Ser Glu Ser Thr Pro Ser
 2260 2265 2270

Pro Ala Thr Ala Thr Gly Ala Met Ala Thr Thr Thr Gly Ala Leu Pro
 2275 2280 2285

Ala Gln Pro Leu Pro Leu Ser Val Pro Ser Ser Leu Ala Gln Ala Gln
 2290 2295 2300

Thr Gln Leu Gly Pro Gln Pro Glu Val Thr Pro Lys Arg Gln Val Leu
 2305 2310 2315 2320

Ala

<210> 12

<211> 2003

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Gln Pro Pro Ser Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Cys Val Ser Val Val Arg Pro Arg Gly Leu Leu Cys Gly Ser Phe Pro
 20 25 30

Glu Pro Cys Ala Asn Gly Gly Thr Cys Leu Ser Leu Ser Leu Gly Gln
 35 40 45

Gly Thr Cys Gln Cys Ala Pro Gly Phe Leu Gly Glu Thr Cys Gln Phe
 50 55 60

Pro Asp Pro Cys Gln Asn Ala Gln Leu Cys Gln Asn Gly Gly Ser Cys
 65 70 75 80

Gln Ala Leu Leu Pro Ala Pro Leu Gly Leu Pro Ser Ser Pro Ser Pro
 85 90 95

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

100	105	110	
Arg Cys Gln Ala Lys Leu Glu Asp Pro Cys Pro Pro Ser Phe Cys Ser			
115	120	125	
Lys Arg Gly Arg Cys His Ile Gln Ala Ser Gly Arg Pro Gln Cys Ser			
130	135	140	
Cys Met Pro Gly Trp Thr Gly Glu Gln Cys Gln Leu Arg Asp Phe Cys			
145	150	155	160
Ser Ala Asn Pro Cys Val Asn Gly Gly Val Cys Leu Ala Thr Tyr Pro			
165	170	175	
Gln Ile Gln Cys His Cys Pro Pro Gly Phe Glu Gly His Ala Cys Glu			
180	185	190	
Arg Asp Val Asn Glu Cys Phe Gln Asp Pro Gly Pro Cys Pro Lys Gly			
195	200	205	
Thr Ser Cys His Asn Thr Leu Gly Ser Phe Gln Cys Leu Cys Pro Val			
210	215	220	
Gly Gln Glu Gly Pro Arg Cys Glu Leu Arg Ala Gly Pro Cys Pro Pro			
225	230	235	240
Arg Gly Cys Ser Asn Gly Gly Thr Cys Gln Leu Met Pro Glu Lys Asp			
245	250	255	
Ser Thr Phe His Leu Cys Leu Cys Pro Pro Gly Phe Ile Gly Pro Asp			
260	265	270	
Cys Glu Val Asn Pro Asp Asn Cys Val Ser His Gln Cys Gln Asn Gly			
275	280	285	
Gly Thr Cys Gln Asp Gly Leu Asp Thr Tyr Thr Cys Leu Cys Pro Glu			
290	295	300	
Thr Trp Thr Gly Trp Asp Cys Ser Glu Asp Val Asp Glu Cys Glu Thr			
305	310	315	320
Gln Gly Pro Pro His Cys Arg Asn Gly Gly Thr Cys Gln Asn Ser Ala			
325	330	335	
Gly Ser Phe His Cys Val Cys Val Ser Gly Trp Gly Gly Thr Ser Cys			
340	345	350	

Glu Glu Asn Leu Asp Asp Cys Ile Ala Ala Thr Cys Ala Pro Gly Ser
 355 360 365
 Thr Cys Ile Asp Arg Val Gly Ser Phe Ser Cys Leu Cys Pro Pro Gly
 370 375 380
 Arg Thr Gly Leu Leu Cys His Leu Glu Asp Met Cys Leu Ser Gln Pro
 385 390 395 400
 Cys His Gly Asp Ala Gln Cys Ser Thr Asn Pro Leu Thr Gly Ser Thr
 405 410 415
 Leu Cys Leu Cys Gln Pro Gly Tyr Ser Gly Pro Thr Cys His Gln Asp
 420 425 430
 Leu Asp Glu Cys Leu Met Ala Gln Gln Gly Pro Ser Pro Cys Glu His
 435 440 445
 Gly Gly Ser Cys Leu Asn Thr Pro Gly Ser Phe Asn Cys Leu Cys Pro
 450 455 460
 Pro Gly Tyr Thr Gly Ser Arg Cys Glu Ala Asp His Asn Glu Cys Leu
 465 470 475 480
 Ser Gln Pro Cys His Pro Gly Ser Thr Cys Leu Asp Leu Leu Ala Thr
 485 490 495
 Phe His Cys Leu Cys Pro Pro Gly Leu Glu Gly Gln Leu Cys Glu Val
 500 505 510
 Glu Thr Asn Glu Cys Ala Ser Ala Pro Cys Leu Asn His Ala Asp Cys
 515 520 525
 His Asp Leu Leu Asn Gly Phe Gln Cys Ile Cys Leu Pro Gly Phe Ser
 530 535 540
 Gly Thr Arg Cys Glu Glu Asp Ile Asp Glu Cys Arg Ser Ser Pro Cys
 545 550 555 560
 Ala Asn Gly Gly Gln Cys Gln Asp Gln Pro Gly Ala Phe His Cys Lys
 565 570 575
 Cys Leu Pro Gly Phe Glu Gly Pro Arg Cys Gln Thr Glu Val Asp Glu
 580 585 590
 Cys Leu Ser Asp Pro Cys Pro Val Gly Ala Ser Cys Leu Asp Leu Pro
 595 600 605

Gly Ala Phe Phe Cys Leu Cys Pro Ser Gly Phe Thr Gly Gln Leu Cys
610 615 620

Glu Val Pro Leu Cys Ala Pro Asn Leu Cys Gln Pro Lys Gln Ile Cys
625 630 635 640

Lys Asp Gln Lys Asp Lys Ala Asn Cys Leu Cys Pro Asp Gly Ser Pro
645 650 655

Gly Cys Ala Pro Pro Glu Asp Asn Cys Thr Cys His His Gly His Cys
660 665 670

Gln Arg Ser Ser Cys Val Cys Asp Val Gly Trp Thr Gly Pro Glu Cys
675 680 685

Glu Ala Glu Leu Gly Gly Cys Ile Ser Ala Pro Cys Ala His Gly Gly
690 695 700

Thr Cys Tyr Pro Gln Pro Ser Gly Tyr Asn Cys Thr Cys Pro Thr Gly
705 710 715 720

Tyr Thr Gly Pro Thr Cys Ser Glu Glu Met Thr Ala Cys His Ser Gly
725 730 735

Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Asn Pro Ser Pro Gly Gly Tyr Tyr
740 745 750

Cys Thr Cys Pro Pro Ser His Thr Gly Pro Gln Cys Gln Thr Ser Thr
755 760 765

Asp Tyr Cys Val Ser Ala Pro Cys Phe Asn Gly Gly Thr Cys Val Asn
770 775 780

Arg Pro Gly Thr Phe Ser Cys Leu Cys Ala Met Gly Phe Gln Gly Pro
785 790 795 800

Arg Cys Glu Gly Lys Leu Arg Pro Ser Cys Ala Asp Ser Pro Cys Arg
805 810 815

Asn Arg Ala Thr Cys Gln Asp Ser Pro Gln Gly Pro Arg Cys Leu Cys
820 825 830

Pro Thr Gly Tyr Thr Gly Gly Ser Cys Gln Thr Leu Met Asp Leu Cys
835 840 845

Ala Gln Lys Pro Cys Pro Arg Asn Ser His Cys Leu Gln Thr Gly Pro

850 855 860
 Ser Phe His Cys Leu Cys Leu Gln Gly Trp Thr Gly Pro Leu Cys Asn
 865 870 875 880
 Leu Pro Leu Ser Ser Cys Gln Lys Ala Ala Leu Ser Gln Gly Ile Asp
 885 890 895
 Val Ser Ser Leu Cys His Asn Gly Gly Leu Cys Val Asp Ser Gly Pro
 900 905 910
 Ser Tyr Phe Cys His Cys Pro Pro Gly Phe Gln Gly Ser Leu Cys Gln
 915 920 925

 Asp His Val Asn Pro Cys Glu Ser Arg Pro Cys Gln Asn Gly Ala Thr
 930 935 940
 Cys Met Ala Gln Pro Ser Gly Tyr Leu Cys Gln Cys Ala Pro Gly Tyr
 945 950 955 960
 Asp Gly Gln Asn Cys Ser Lys Glu Leu Asp Ala Cys Gln Ser Gln Pro
 965 970 975
 Cys His Asn His Gly Thr Cys Thr Pro Lys Pro Gly Gly Phe His Cys
 980 985 990
 Ala Cys Pro Pro Gly Phe Val Gly Leu Arg Cys Glu Gly Asp Val Asp

 995 1000 1005
 Glu Cys Leu Asp Gln Pro Cys His Pro Thr Gly Thr Ala Ala Cys His
 1010 1015 1020
 Ser Leu Ala Asn Ala Phe Tyr Cys Gln Cys Leu Pro Gly His Thr Gly
 1025 1030 1035 1040
 Gln Trp Cys Glu Val Glu Ile Asp Pro Cys His Ser Gln Pro Cys Phe
 1045 1050 1055
 His Gly Gly Thr Cys Glu Ala Thr Ala Gly Ser Pro Leu Gly Phe Ile
 1060 1065 1070

 Cys His Cys Pro Lys Gly Phe Glu Gly Pro Thr Cys Ser His Arg Ala
 1075 1080 1085
 Pro Ser Cys Gly Phe His His Cys His His Gly Gly Leu Cys Leu Pro
 1090 1095 1100
 Ser Pro Lys Pro Gly Phe Pro Pro Arg Cys Ala Cys Leu Ser Gly Tyr

1105 1110 1115 1120
 Gly Gly Pro Asp Cys Leu Thr Pro Pro Ala Pro Lys Gly Cys Gly Pro
 1125 1130 1135
 Pro Ser Pro Cys Leu Tyr Asn Gly Ser Cys Ser Glu Thr Thr Gly Leu

 1140 1145 1150
 Gly Gly Pro Gly Phe Arg Cys Ser Cys Pro His Ser Ser Pro Gly Pro
 1155 1160 1165
 Arg Cys Gln Lys Pro Gly Ala Lys Gly Cys Glu Gly Arg Ser Gly Asp
 1170 1175 1180
 Gly Ala Cys Asp Ala Gly Cys Ser Gly Pro Gly Gly Asn Trp Asp Gly
 1185 1190 1195 1200
 Gly Asp Cys Ser Leu Gly Val Pro Asp Pro Trp Lys Gly Cys Pro Ser
 1205 1210 1215

 His Ser Arg Cys Trp Leu Leu Phe Arg Asp Gly Gln Cys His Pro Gln
 1220 1225 1230
 Cys Asp Ser Glu Glu Cys Leu Phe Asp Gly Tyr Asp Cys Glu Thr Pro
 1235 1240 1245
 Pro Ala Cys Thr Pro Ala Tyr Asp Gln Tyr Cys His Asp His Phe His
 1250 1255 1260
 Asn Gly His Cys Glu Lys Gly Cys Asn Thr Ala Glu Cys Gly Trp Asp
 1265 1270 1275 1280
 Gly Gly Asp Cys Arg Pro Glu Asp Gly Asp Pro Glu Trp Gly Pro Ser

 1285 1290 1295
 Leu Ala Leu Leu Val Val Leu Ser Pro Pro Ala Leu Asp Gln Gln Leu
 1300 1305 1310
 Phe Ala Leu Ala Arg Val Leu Ser Leu Thr Leu Arg Val Gly Leu Trp
 1315 1320 1325
 Val Arg Lys Asp Arg Asp Gly Arg Asp Met Val Tyr Pro Tyr Pro Gly
 1330 1335 1340
 Ala Arg Ala Glu Glu Lys Leu Gly Gly Thr Arg Asp Pro Thr Tyr Gln
 1345 1350 1355 1360

Glu Arg Ala Ala Pro Gln Thr Gln Pro Leu Gly Lys Glu Thr Asp Ser
 1365 1370 1375
 Leu Ser Ala Gly Phe Val Val Val Met Gly Val Asp Leu Ser Arg Cys
 1380 1385 1390
 Gly Pro Asp His Pro Ala Ser Arg Cys Pro Trp Asp Pro Gly Leu Leu
 1395 1400 1405
 Leu Arg Phe Leu Ala Ala Met Ala Ala Val Gly Ala Leu Glu Pro Leu
 1410 1415 1420
 Leu Pro Gly Pro Leu Leu Ala Val His Pro His Ala Gly Thr Ala Pro

 1425 1430 1435 1440
 Pro Ala Asn Gln Leu Pro Trp Pro Val Leu Cys Ser Pro Val Ala Gly
 1445 1450 1455
 Val Ile Leu Leu Ala Leu Gly Ala Leu Leu Val Leu Gln Leu Ile Arg
 1460 1465 1470
 Arg Arg Arg Arg Glu His Gly Ala Leu Trp Leu Pro Pro Gly Phe Thr
 1475 1480 1485
 Arg Arg Pro Arg Thr Gln Ser Ala Pro His Arg Arg Arg Pro Pro Leu
 1490 1495 1500

 Gly Glu Asp Ser Ile Gly Leu Lys Ala Leu Lys Pro Lys Ala Glu Val
 1505 1510 1515 1520
 Asp Glu Asp Gly Val Val Met Cys Ser Gly Pro Glu Glu Gly Glu Glu
 1525 1530 1535
 Val Gly Gln Ala Glu Glu Thr Gly Pro Pro Ser Thr Cys Gln Leu Trp
 1540 1545 1550
 Ser Leu Ser Gly Gly Cys Gly Ala Leu Pro Gln Ala Ala Met Leu Thr
 1555 1560 1565
 Pro Pro Gln Glu Ser Glu Met Glu Ala Pro Asp Leu Asp Thr Arg Gly

 1570 1575 1580
 Pro Asp Gly Val Thr Pro Leu Met Ser Ala Val Cys Cys Gly Glu Val
 1585 1590 1595 1600
 Gln Ser Gly Thr Phe Gln Gly Ala Trp Leu Gly Cys Pro Glu Pro Trp
 1605 1610 1615

Glu Pro Leu Leu Asp Gly Gly Ala Cys Pro Gln Ala His Thr Val Gly
1620 1625 1630

Thr Gly Glu Thr Pro Leu His Leu Ala Ala Arg Phe Ser Arg Pro Thr
1635 1640 1645

Ala Ala Arg Arg Leu Leu Glu Ala Gly Ala Asn Pro Asn Gln Pro Asp
1650 1655 1660

Arg Ala Gly Arg Thr Pro Leu His Ala Ala Val Ala Ala Asp Ala Arg
1665 1670 1675 1680

Glu Val Cys Gln Leu Leu Leu Arg Ser Arg Gln Thr Ala Val Asp Ala
1685 1690 1695

Arg Thr Glu Asp Gly Thr Thr Pro Leu Met Leu Ala Ala Arg Leu Ala
1700 1705 1710

Val Glu Asp Leu Val Glu Glu Leu Ile Ala Ala Gln Ala Asp Val Gly
1715 1720 1725

Ala Arg Asp Lys Trp Gly Lys Thr Ala Leu His Trp Ala Ala Ala Val
1730 1735 1740

Asn Asn Ala Arg Ala Ala Arg Ser Leu Leu Gln Ala Gly Ala Asp Lys
1745 1750 1755 1760

Asp Ala Gln Asp Asn Arg Glu Gln Thr Pro Leu Phe Leu Ala Ala Arg
1765 1770 1775

Glu Gly Ala Val Glu Val Ala Gln Leu Leu Leu Gly Leu Gly Ala Ala
1780 1785 1790

Arg Glu Leu Arg Asp Gln Ala Gly Leu Ala Pro Ala Asp Val Ala His
1795 1800 1805

Gln Arg Asn His Trp Asp Leu Leu Thr Leu Leu Glu Gly Ala Gly Pro
1810 1815 1820

Pro Glu Ala Arg His Lys Ala Thr Pro Gly Arg Glu Ala Gly Pro Phe
1825 1830 1835 1840

Pro Arg Ala Arg Thr Val Ser Val Ser Val Pro Pro His Gly Gly Gly
1845 1850 1855

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

1860 1865 1870
 Gly Gly Ala Cys Leu Gln Ala Arg Thr Trp Ser Val Asp Leu Ala Ala
 1875 1880 1885
 Arg Gly Gly Gly Ala Tyr Ser His Cys Arg Ser Leu Ser Gly Val Gly
 1890 1895 1900
 Ala Gly Gly Gly Pro Thr Pro Arg Gly Arg Arg Phe Ser Ala Gly Met
 1905 1910 1915 1920
 Arg Gly Pro Arg Pro Asn Pro Ala Ile Met Arg Gly Arg Tyr Gly Val
 1925 1930 1935

 Ala Ala Gly Arg Gly Gly Arg Val Ser Thr Asp Asp Trp Pro Cys Asp
 1940 1945 1950
 Trp Val Ala Leu Gly Ala Cys Gly Ser Ala Ser Asn Ile Pro Ile Pro
 1955 1960 1965
 Pro Pro Cys Leu Thr Pro Ser Pro Glu Arg Gly Ser Pro Gln Leu Asp
 1970 1975 1980
 Cys Gly Pro Pro Ala Leu Gln Glu Met Pro Ile Asn Gln Gly Gly Glu
 1985 1990 1995 2000
 Gly Lys Lys

<210> 13

<211> 497

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 13

Met Leu Leu Val Asn Gln Ser His Gln Gly Phe Asn Lys Glu His Thr

1 5 10 15

Ser Lys Met Val Ser Ala Ile Val Leu Tyr Val Leu Leu Ala Ala Ala

20 25 30

Ala His Ser Ala Phe Ala Ala Asp Leu Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp

35 40 45

Asp Asp Lys Gly Ser Gly Val Ile Asn Gly Cys Lys Gly Lys Pro Cys

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

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

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

 260 265 270
 Glu Gly Gln Cys Asn Pro Leu Tyr Asp Gln Tyr Cys Lys Asp His Phe
 275 280 285
 Ser Asp Gly His Cys Asp Gln Gly Cys Asn Ser Ala Glu Cys Glu Trp
 290 295 300
 Asp Gly Leu Asp Cys Ala Glu His Val Pro Glu Arg Leu Ala Ala Gly

305 310 315 320
 Thr Leu Val Val Val Val Leu Met Pro Pro Glu Gln Leu Arg Asn Ser
 325 330 335

Ser Phe His Phe Leu Arg Glu Leu Ser Arg Val Leu His Thr Asn Val
 340 345 350

Val Phe Lys Arg Asp Ala His Gly Gln Gln Met Ile Phe Pro Tyr Tyr
 355 360 365

Gly Arg Glu Glu Glu Leu Arg Lys His Pro Ile Lys Arg Ala Ala Glu
 370 375 380

Gly Trp Ala Ala Pro Asp Ala Leu Leu Gly Gln Val Lys Ala Ser Leu
 385 390 395 400

Leu Pro Gly Gly Ser Glu Gly Gly Arg Arg Arg Arg Glu Leu Asp Pro

 405 410 415
 Met Asp Val Arg Gly Ser Ile Val Tyr Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln

 420 425 430
 Cys Val Gln Ala Ser Ser Gln Cys Phe Gln Ser Ala Thr Asp Val Ala

 435 440 445
 Ala Phe Leu Gly Ala Leu Ala Ser Leu Gly Ser Leu Asn Ile Pro Tyr

 450 455 460
 Lys Ile Glu Ala Val Gln Ser Glu Thr Val Glu Pro Pro Pro Pro Ala

465 470 475 480

Gln Glu Phe Gly Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly His His His His His
 485 490 495

His

<210> 14

<211> 462

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 14

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

1 5 10 15
 Ile Val Gly Leu His Gly Val Arg Gly Lys Asp Tyr Lys Asp Asp Asp
 20 25 30

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

 100 105 110
 Cys Gln Phe Pro Ala Ser Ser Pro Cys Val Gly Ser Asn Pro Cys Tyr
 115 120 125
 Asn Gln Gly Thr Cys Glu Pro Thr Ser Glu Asn Pro Phe Tyr Arg Cys
 130 135 140
 Leu Cys Pro Ala Lys Phe Asn Gly Leu Leu Cys His Ile Leu Asp Tyr
 145 150 155 160
 Ser Phe Thr Gly Gly Ala Gly Arg Asp Ile Pro Pro Pro Gln Ile Glu
 165 170 175

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

 245 250 255

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

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

385 390 395 400
 Asp Asn Arg Gln Cys Val Gln Ser Ser Ser Gln Cys Phe Gln Ser Ala
 405 410 415
 Thr Asp Val Ala Ala Phe Leu Gly Ala Leu Ala Ser Leu Gly Ser Leu
 420 425 430
 Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Glu Ala Val Lys Ser Glu Pro Val Glu Pro
 435 440 445
 Pro Leu Pro Ser Gln Gly Ser Gly His His His His His His
 450 455 460

<210> 15

<211> 396

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 15

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

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

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

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

Met Pro Pro Glu Gln Leu Leu Gln Asp Ala Arg Ser Phe Leu Arg Ala

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

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

<210> 16

<211> 394

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 16

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

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

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

 195 200 205
 Phe Lys Asp Asn His Cys Asp Gln Gly Cys Asn Ser Glu Glu Cys Gly
 210 215 220
 Trp Asp Gly Leu Asp Cys Ala Ser Asp Gln Pro Glu Asn Leu Ala Glu
 225 230 235 240
 Gly Thr Leu Ile Ile Val Val Leu Leu Pro Pro Glu Gln Leu Leu Gln
 245 250 255
 Asp Ser Arg Ser Phe Leu Arg Ala Leu Gly Thr Leu Leu His Thr Asn
 260 265 270

 Leu Arg Ile Lys Gln Asp Ser Gln Gly Ala Leu Met Val Tyr Pro Tyr
 275 280 285
 Phe Gly Glu Lys Ser Ala Ala Met Lys Lys Gln Lys Met Thr Arg Arg
 290 295 300
 Ser Leu Pro Glu Glu Gln Glu Gln Glu Gln Glu Val Ile Gly Ser Lys

305 310 315 320
 Ile Phe Leu Glu Ile Asp Asn Arg Gln Cys Val Gln Asp Ser Asp Gln
 325 330 335
 Cys Phe Lys Asn Thr Asp Ala Ala Ala Ala Leu Leu Ala Ser His Ala

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

<210> 17
 <211> 723
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 17

Met Gly Ser Arg Cys Ala Leu Ala Leu Ala Val Leu Ser Ala Leu Leu

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

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

Thr Asp Ser Pro Asp Asp Leu Ala Thr Glu Asn Pro Glu Arg Leu Ile
 130 135 140
 Ser Arg Leu Ala Thr Gln Arg His Leu Thr Val Gly Glu Glu Trp Ser

 145 150 155 160
 Gln Asp Leu His Ser Ser Gly Arg Thr Asp Leu Lys Tyr Ser Tyr Arg
 165 170 175
 Phe Val Cys Asp Glu His Tyr Tyr Gly Glu Gly Cys Ser Val Phe Cys
 180 185 190
 Arg Pro Arg Asp Asp Ala Phe Gly His Phe Thr Cys Gly Glu Arg Gly
 195 200 205
 Glu Lys Val Cys Asn Pro Gly Trp Lys Gly Pro Tyr Cys Thr Glu Pro
 210 215 220

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

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

 Thr Cys Ala Asp Gly Pro Cys Phe Asn Gly Gly Arg Cys Ser Asp Ser

370 375 380
 Pro Asp Gly Gly Tyr Ser Cys Arg Cys Pro Val Gly Tyr Ser Gly Phe
 385 390 395 400
 Asn Cys Glu Lys Lys Ile Asp Tyr Cys Ser Ser Ser Pro Cys Ser Asn
 405 410 415
 Gly Ala Lys Cys Val Asp Leu Gly Asp Ala Tyr Leu Cys Arg Cys Gln
 420 425 430
 Ala Gly Phe Ser Gly Arg His Cys Asp Asp Asn Val Asp Asp Cys Ala

 435 440 445
 Ser Ser Pro Cys Ala Asn Gly Gly Thr Cys Arg Asp Gly Val Asn Asp
 450 455 460
 Phe Ser Cys Thr Cys Pro Pro Gly Tyr Thr Gly Arg Asn Cys Ser Ala
 465 470 475 480
 Pro Val Ser Arg Cys Glu His Ala Pro Cys His Asn Gly Ala Thr Cys
 485 490 495
 His Glu Arg Gly His Arg Tyr Val Cys Glu Cys Ala Arg Gly Tyr Gly
 500 505 510

 Gly Pro Asn Cys Gln Phe Leu Leu Pro Glu Leu Pro Pro Gly Pro Ala
 515 520 525
 Val Val Asp Leu Thr Glu Lys Leu Glu Gly Gln Gly Gly Pro Phe Pro
 530 535 540
 Trp Val Ala Val Cys Ala Gly Val Ile Leu Val Leu Met Leu Leu Leu
 545 550 555 560
 Gly Cys Ala Ala Val Val Val Cys Val Arg Leu Arg Leu Gln Lys His
 565 570 575
 Arg Pro Pro Ala Asp Pro Cys Arg Gly Glu Thr Glu Thr Met Asn Asn

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

625 630 635 640
Tyr Asn Leu Val Gln Asp Leu Lys Gly Asp Asp Thr Ala Val Arg Asp
 645 650 655

Ala His Ser Lys Arg Asp Thr Lys Cys Gln Pro Gln Gly Ser Ser Gly
 660 665 670
Glu Glu Lys Gly Thr Pro Thr Thr Leu Arg Gly Gly Glu Ala Ser Glu
 675 680 685
Arg Lys Arg Pro Asp Ser Gly Cys Ser Thr Ser Lys Asp Thr Lys Tyr
 690 695 700
Gln Ser Val Tyr Val Ile Ser Glu Glu Lys Asp Glu Cys Val Ile Ala
705 710 715 720
Thr Glu Val

<210> 18
<211> 685
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 18

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

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

Gly Thr Phe Ser Leu Ile Ile Glu Ala Trp His Ala Pro Gly Asp Asp
115 120 125

Leu Arg Pro Glu Ala Leu Pro Pro Asp Ala Leu Ile Ser Lys Ile Ala
130 135 140

Ile Gln Gly Ser Leu Ala Val Gly Gln Asn Trp Leu Leu Asp Glu Gln
145 150 155 160

Thr Ser Thr Leu Thr Arg Leu Arg Tyr Ser Tyr Arg Val Ile Cys Ser
165 170 175

Asp Asn Tyr Tyr Gly Asp Asn Cys Ser Arg Leu Cys Lys Lys Arg Asn
180 185 190

Asp His Phe Gly His Tyr Val Cys Gln Pro Asp Gly Asn Leu Ser Cys
195 200 205

Leu Pro Gly Trp Thr Gly Glu Tyr Cys Gln Gln Pro Ile Cys Leu Ser
210 215 220

Gly Cys His Glu Gln Asn Gly Tyr Cys Ser Lys Pro Ala Glu Cys Leu
225 230 235 240

Cys Arg Pro Gly Trp Gln Gly Arg Leu Cys Asn Glu Cys Ile Pro His
245 250 255

Asn Gly Cys Arg His Gly Thr Cys Ser Thr Pro Trp Gln Cys Thr Cys
260 265 270

Asp Glu Gly Trp Gly Gly Leu Phe Cys Asp Gln Asp Leu Asn Tyr Cys
275 280 285

Thr His His Ser Pro Cys Lys Asn Gly Ala Thr Cys Ser Asn Ser Gly
290 295 300

Gln Arg Ser Tyr Thr Cys Thr Cys Arg Pro Gly Tyr Thr Gly Val Asp
305 310 315 320

Cys Glu Leu Glu Leu Ser Glu Cys Asp Ser Asn Pro Cys Arg Asn Gly
325 330 335

Gly Ser Cys Lys Asp Gln Glu Asp Gly Tyr His Cys Leu Cys Pro Pro
340 345 350

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

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

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

 485 490 495
 Thr Asp Leu Ser Thr Asp Thr Phe Val Cys Asn Cys Pro Tyr Gly Phe
 500 505 510
 Val Gly Ser Arg Cys Glu Phe Pro Val Gly Leu Pro Pro Ser Phe Pro
 515 520 525
 Trp Val Ala Val Ser Leu Gly Val Gly Leu Ala Val Leu Leu Val Leu
 530 535 540
 Leu Gly Met Val Ala Val Ala Val Arg Gln Leu Arg Leu Arg Arg Pro
 545 550 555 560

 Asp Asp Gly Ser Arg Glu Ala Met Asn Asn Leu Ser Asp Phe Gln Lys
 565 570 575
 Asp Asn Leu Ile Pro Ala Ala Gln Leu Lys Asn Thr Asn Gln Lys Lys
 580 585 590
 Glu Leu Glu Val Asp Cys Gly Leu Asp Lys Ser Asn Cys Gly Lys Gln
 595 600 605
 Gln Asn His Thr Leu Asp Tyr Asn Leu Ala Pro Gly Pro Leu Gly Arg

610 615 620
Gly Thr Met Pro Gly Lys Phe Pro His Ser Asp Lys Ser Leu Gly Glu

625 630 635 640
Lys Ala Pro Leu Arg Leu His Ser Glu Lys Pro Glu Cys Arg Ile Ser

645 650 655
Ala Ile Cys Ser Pro Arg Asp Ser Met Tyr Gln Ser Val Cys Leu Ile

660 665 670
Ser Glu Glu Arg Asn Glu Cys Val Ile Ala Thr Glu Val

675 680 685

<210> 19

<211> 574

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Met Arg Asp Pro Gly Ala Ala Ala Pro Leu Ser Ser Leu Gly Leu Cys

1 5 10 15
Ala Leu Val Leu Ala Leu Leu Gly Ala Leu Ser Ala Gly Ala Gly Ala

20 25 30
Gln Pro Tyr His Gly Glu Lys Gly Ile Ser Val Pro Asp His Gly Phe

35 40 45
Cys Gln Pro Ile Ser Ile Pro Leu Cys Thr Asp Ile Ala Tyr Asn Gln

50 55 60
Thr Ile Leu Pro Asn Leu Leu Gly His Thr Asn Gln Glu Asp Ala Gly

65 70 75 80

Leu Glu Val His Gln Phe Tyr Pro Leu Val Lys Val Gln Cys Ser Pro

85 90 95
Glu Leu Arg Phe Phe Leu Cys Ser Met Tyr Ala Pro Val Cys Thr Val

100 105 110
Leu Asp Gln Ala Ile Pro Pro Cys Arg Ser Leu Cys Glu Arg Ala Arg

115 120 125
Gln Gly Cys Glu Ala Leu Met Asn Lys Phe Gly Phe Gln Trp Pro Glu

130 135 140

Arg Leu Arg Cys Glu Asn Phe Pro Val His Gly Ala Gly Glu Ile Cys

145 150 155 160

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

165 170 175

Thr Ala Tyr Pro Thr Ala Pro Tyr Leu Pro Asp Leu Pro Phe Thr Ala

180 185 190

Leu Pro Pro Gly Ala Ser Asp Gly Arg Gly Arg Pro Ala Phe Pro Phe

195 200 205

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

210 215 220

Leu Gly Glu Arg Asp Cys Gly Ala Pro Cys Glu Pro Gly Arg Ala Asn

225 230 235 240

Gly Leu Met Tyr Phe Lys Glu Glu Glu Arg Arg Phe Ala Arg Leu Trp

245 250 255

Val Gly Val Trp Ser Val Leu Cys Cys Ala Ser Thr Leu Phe Thr Val

260 265 270

Leu Thr Tyr Leu Val Asp Met Arg Arg Phe Ser Tyr Pro Glu Arg Pro

275 280 285

Ile Ile Phe Leu Ser Gly Cys Tyr Phe Met Val Ala Val Ala His Val

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Ile Leu Phe Met Val Leu Tyr Phe Phe Gly Met Ala Ser Ser Ile

340 345 350

Trp Trp Val Ile Leu Ser Leu Thr Trp Phe Leu Ala Ala Gly Met Lys

355 360 365

Trp Gly His Glu Ala Ile Glu Ala Asn Ser Gln Tyr Phe His Leu Ala

370 375 380

Ala Trp Ala Val Pro Ala Val Lys Thr Ile Thr Ile Leu Ala Met Gly

385 390 395 400
 Gln Val Asp Gly Asp Leu Leu Ser Gly Val Cys Tyr Val Gly Leu Ser
 405 410 415
 Ser Val Asp Ala Leu Arg Gly Phe Val Leu Ala Pro Leu Phe Val Tyr
 420 425 430
 Leu Phe Ile Gly Thr Ser Phe Leu Leu Ala Gly Phe Val Ser Leu Phe

 435 440 445
 Arg Ile Arg Thr Ile Met Lys His Asp Gly Thr Lys Thr Glu Lys Leu
 450 455 460
 Glu Lys Leu Met Val Arg Ile Gly Val Phe Ser Val Leu Tyr Thr Val
 465 470 475 480
 Pro Ala Thr Ile Val Leu Ala Cys Tyr Phe Tyr Glu Gln Ala Phe Arg
 485 490 495
 Glu His Trp Glu Arg Thr Trp Leu Leu Gln Thr Cys Lys Ser Tyr Ala
 500 505 510

 Val Pro Cys Pro Pro Gly His Phe Pro Pro Met Ser Pro Asp Phe Thr
 515 520 525
 Val Phe Met Ile Lys Tyr Leu Met Thr Met Ile Val Gly Ile Thr Thr
 530 535 540
 Gly Phe Trp Ile Trp Ser Gly Lys Thr Leu Gln Ser Trp Arg Arg Phe
 545 550 555 560
 Tyr His Arg Leu Ser His Ser Ser Lys Gly Glu Thr Ala Val
 565 570

 <210> 20
 <211> 694

 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 20
 Met Glu Trp Gly Tyr Leu Leu Glu Val Thr Ser Leu Leu Ala Ala Leu
 1 5 10 15
 Ala Leu Leu Gln Arg Ser Ser Gly Ala Ala Ala Ala Ser Ala Lys Glu
 20 25 30

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

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

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

 Ala Arg Gly Gly Gly Gly Gly Gly Lys Ala Arg Pro Pro Gly Gly Gly
 210 215 220
 Ala Ala Pro Cys Glu Pro Gly Cys Gln Cys Arg Ala Pro Met Val Ser
 225 230 235 240
 Val Ser Ser Glu Arg His Pro Leu Tyr Asn Arg Val Lys Thr Gly Gln
 245 250 255
 Ile Ala Asn Cys Ala Leu Pro Cys His Asn Pro Phe Phe Ser Gln Asp
 260 265 270
 Glu Arg Ala Phe Thr Val Phe Trp Ile Gly Leu Trp Ser Val Leu Cys

275 280 285
 Phe Val Ser Thr Phe Ala Thr Val Ser Thr Phe Leu Ile Asp Met Glu
 290 295 300
 Arg Phe Lys Tyr Pro Glu Arg Pro Ile Ile Phe Leu Ser Ala Cys Tyr
 305 310 315 320
 Leu Phe Val Ser Val Gly Tyr Leu Val Arg Leu Val Ala Gly His Glu
 325 330 335
 Lys Val Ala Cys Ser Gly Gly Ala Pro Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly
 340 345 350

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

 420 425 430
 Ala Ile Ala Gly Tyr Ser Gln Tyr Phe His Leu Ala Ala Trp Leu Val
 435 440 445
 Pro Ser Val Lys Ser Ile Ala Val Leu Ala Leu Ser Ser Val Asp Gly
 450 455 460
 Asp Pro Val Ala Gly Ile Cys Tyr Val Gly Asn Gln Ser Leu Asp Asn
 465 470 475 480
 Leu Arg Gly Phe Val Leu Ala Pro Leu Val Ile Tyr Leu Phe Ile Gly
 485 490 495

 Thr Met Phe Leu Leu Ala Gly Phe Val Ser Leu Phe Arg Ile Arg Ser
 500 505 510
 Val Ile Lys Gln Gln Asp Gly Pro Thr Lys Thr His Lys Leu Glu Lys
 515 520 525
 Leu Met Ile Arg Leu Gly Leu Phe Thr Val Leu Tyr Thr Val Pro Ala

530 535 540
Ala Val Val Val Ala Cys Leu Phe Tyr Glu Gln His Asn Arg Pro Arg
545 550 555 560
Trp Glu Ala Thr His Asn Cys Pro Cys Leu Arg Asp Leu Gln Pro Asp

565 570 575
Gln Ala Arg Arg Pro Asp Tyr Ala Val Phe Met Leu Lys Tyr Phe Met
580 585 590

Cys Leu Val Val Gly Ile Thr Ser Gly Val Trp Val Trp Ser Gly Lys
595 600 605

Thr Leu Glu Ser Trp Arg Ser Leu Cys Thr Arg Cys Cys Trp Ala Ser
610 615 620

Lys Gly Ala Ala Val Gly Gly Gly Ala Gly Ala Thr Ala Ala Gly Gly
625 630 635 640

Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly
645 650 655

Gly Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Leu Tyr Ser Asp Val Ser Thr Gly
660 665 670

Leu Thr Trp Arg Ser Gly Thr Ala Ser Ser Val Ser Tyr Pro Lys Gln
675 680 685

Met Pro Leu Ser Gln Val
690

<210> 21
<211> 1615
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 21

Met Glu Ala Ala Pro Pro Gly Pro Pro Trp Pro Leu Leu Leu Leu Leu

1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Ala Leu Cys Gly Cys Pro Ala Pro Ala Ala Ala Ser

20 25 30
Pro Leu Leu Leu Phe Ala Asn Arg Arg Asp Val Arg Leu Val Asp Ala

35 40 45

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

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

 Val Asp Asp Ile Arg His Ala Ile Ala Ile Asp Tyr Asp Pro Leu Glu
 370 375 380
 Gly Tyr Val Tyr Trp Thr Asp Asp Glu Val Arg Ala Ile Arg Arg Ala
 385 390 395 400
 Tyr Leu Asp Gly Ser Gly Ala Gln Thr Leu Val Asn Thr Glu Ile Asn
 405 410 415
 Asp Pro Asp Gly Ile Ala Val Asp Trp Val Ala Arg Asn Leu Tyr Trp
 420 425 430
 Thr Asp Thr Gly Thr Asp Arg Ile Glu Val Thr Arg Leu Asn Gly Thr

 435 440 445
 Ser Arg Lys Ile Leu Val Ser Glu Asp Leu Asp Glu Pro Arg Ala Ile
 450 455 460
 Ala Leu His Pro Val Met Gly Leu Met Tyr Trp Thr Asp Trp Gly Glu
 465 470 475 480
 Asn Pro Lys Ile Glu Cys Ala Asn Leu Asp Gly Gln Glu Arg Arg Val
 485 490 495
 Leu Val Asn Ala Ser Leu Gly Trp Pro Asn Gly Leu Ala Leu Asp Leu
 500 505 510

 Gln Glu Gly Lys Leu Tyr Trp Gly Asp Ala Lys Thr Asp Lys Ile Glu
 515 520 525
 Val Ile Asn Val Asp Gly Thr Lys Arg Arg Thr Leu Leu Glu Asp Lys
 530 535 540
 Leu Pro His Ile Phe Gly Phe Thr Leu Leu Gly Asp Phe Ile Tyr Trp

545 550 555 560
 Thr Asp Trp Gln Arg Arg Ser Ile Glu Arg Val His Lys Val Lys Ala
 565 570 575
 Ser Arg Asp Val Ile Ile Asp Gln Leu Pro Asp Leu Met Gly Leu Lys

 580 585 590
 Ala Val Asn Val Ala Lys Val Val Gly Thr Asn Pro Cys Ala Asp Arg
 595 600 605
 Asn Gly Gly Cys Ser His Leu Cys Phe Phe Thr Pro His Ala Thr Arg
 610 615 620
 Cys Gly Cys Pro Ile Gly Leu Glu Leu Leu Ser Asp Met Lys Thr Cys
 625 630 635 640
 Ile Val Pro Glu Ala Phe Leu Val Phe Thr Ser Arg Ala Ala Ile His
 645 650 655

 Arg Ile Ser Leu Glu Thr Asn Asn Asn Asp Val Ala Ile Pro Leu Thr
 660 665 670
 Gly Val Lys Glu Ala Ser Ala Leu Asp Phe Asp Val Ser Asn Asn His
 675 680 685
 Ile Tyr Trp Thr Asp Val Ser Leu Lys Thr Ile Ser Arg Ala Phe Met
 690 695 700
 Asn Gly Ser Ser Val Glu His Val Val Glu Phe Gly Leu Asp Tyr Pro
 705 710 715 720
 Glu Gly Met Ala Val Asp Trp Met Gly Lys Asn Leu Tyr Trp Ala Asp

 725 730 735
 Thr Gly Thr Asn Arg Ile Glu Val Ala Arg Leu Asp Gly Gln Phe Arg
 740 745 750
 Gln Val Leu Val Trp Arg Asp Leu Asp Asn Pro Arg Ser Leu Ala Leu
 755 760 765
 Asp Pro Thr Lys Gly Tyr Ile Tyr Trp Thr Glu Trp Gly Gly Lys Pro
 770 775 780
 Arg Ile Val Arg Ala Phe Met Asp Gly Thr Asn Cys Met Thr Leu Val
 785 790 795 800

Asp Lys Val Gly Arg Ala Asn Asp Leu Thr Ile Asp Tyr Ala Asp Gln
 805 810 815
 Arg Leu Tyr Trp Thr Asp Leu Asp Thr Asn Met Ile Glu Ser Ser Asn
 820 825 830
 Met Leu Gly Gln Glu Arg Val Val Ile Ala Asp Asp Leu Pro His Pro
 835 840 845
 Phe Gly Leu Thr Gln Tyr Ser Asp Tyr Ile Tyr Trp Thr Asp Trp Asn
 850 855 860
 Leu His Ser Ile Glu Arg Ala Asp Lys Thr Ser Gly Arg Asn Arg Thr
 865 870 875 880
 Leu Ile Gln Gly His Leu Asp Phe Val Met Asp Ile Leu Val Phe His
 885 890 895
 Ser Ser Arg Gln Asp Gly Leu Asn Asp Cys Met His Asn Asn Gly Gln
 900 905 910
 Cys Gly Gln Leu Cys Leu Ala Ile Pro Gly Gly His Arg Cys Gly Cys
 915 920 925
 Ala Ser His Tyr Thr Leu Asp Pro Ser Ser Arg Asn Cys Ser Pro Pro
 930 935 940
 Thr Thr Phe Leu Leu Phe Ser Gln Lys Ser Ala Ile Ser Arg Met Ile
 945 950 955 960
 Pro Asp Asp Gln His Ser Pro Asp Leu Ile Leu Pro Leu His Gly Leu
 965 970 975
 Arg Asn Val Lys Ala Ile Asp Tyr Asp Pro Leu Asp Lys Phe Ile Tyr
 980 985 990
 Trp Val Asp Gly Arg Gln Asn Ile Lys Arg Ala Lys Asp Asp Gly Thr
 995 1000 1005
 Gln Pro Phe Val Leu Thr Ser Leu Ser Gln Gly Gln Asn Pro Asp Arg
 1010 1015 1020
 Gln Pro His Asp Leu Ser Ile Asp Ile Tyr Ser Arg Thr Leu Phe Trp
 1025 1030 1035 1040
 Thr Cys Glu Ala Thr Asn Thr Ile Asn Val His Arg Leu Ser Gly Glu
 1045 1050 1055

Ala Met Gly Val Val Leu Arg Gly Asp Arg Asp Lys Pro Arg Ala Ile
1060 1065 1070

Val Val Asn Ala Glu Arg Gly Tyr Leu Tyr Phe Thr Asn Met Gln Asp
1075 1080 1085

Arg Ala Ala Lys Ile Glu Arg Ala Ala Leu Asp Gly Thr Glu Arg Glu
1090 1095 1100

Val Leu Phe Thr Thr Gly Leu Ile Arg Pro Val Ala Leu Val Val Asp
1105 1110 1115 1120

Asn Thr Leu Gly Lys Leu Phe Trp Val Asp Ala Asp Leu Lys Arg Ile
1125 1130 1135

Glu Ser Cys Asp Leu Ser Gly Ala Asn Arg Leu Thr Leu Glu Asp Ala
1140 1145 1150

Asn Ile Val Gln Pro Leu Gly Leu Thr Ile Leu Gly Lys His Leu Tyr
1155 1160 1165

Trp Ile Asp Arg Gln Gln Gln Met Ile Glu Arg Val Glu Lys Thr Thr
1170 1175 1180

Gly Asp Lys Arg Thr Arg Ile Gln Gly Arg Val Ala His Leu Thr Gly
1185 1190 1195 1200

Ile His Ala Val Glu Glu Val Ser Leu Glu Glu Phe Ser Ala His Pro
1205 1210 1215

Cys Ala Arg Asp Asn Gly Gly Cys Ser His Ile Cys Ile Ala Lys Gly
1220 1225 1230

Asp Gly Thr Pro Arg Cys Ser Cys Pro Val His Leu Val Leu Leu Gln
1235 1240 1245

Asn Leu Leu Thr Cys Gly Glu Pro Pro Thr Cys Ser Pro Asp Gln Phe
1250 1255 1260

Ala Cys Ala Thr Gly Glu Ile Asp Cys Ile Pro Gly Ala Trp Arg Cys
1265 1270 1275 1280

Asp Gly Phe Pro Glu Cys Asp Asp Gln Ser Asp Glu Glu Gly Cys Pro
1285 1290 1295

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

1300 1305 1310
 Leu Arg Leu Arg Cys Asp Gly Glu Ala Asp Cys Gln Asp Arg Ser Asp
 1315 1320 1325
 Glu Ala Asp Cys Asp Ala Ile Cys Leu Pro Asn Gln Phe Arg Cys Ala
 1330 1335 1340
 Ser Gly Gln Cys Val Leu Ile Lys Gln Gln Cys Asp Ser Phe Pro Asp
 1345 1350 1355 1360
 Cys Ile Asp Gly Ser Asp Glu Leu Met Cys Glu Ile Thr Lys Pro Pro
 1365 1370 1375

 Ser Asp Asp Ser Pro Ala His Ser Ser Ala Ile Gly Pro Val Ile Gly
 1380 1385 1390
 Ile Ile Leu Ser Leu Phe Val Met Gly Gly Val Tyr Phe Val Cys Gln
 1395 1400 1405
 Arg Val Val Cys Gln Arg Tyr Ala Gly Ala Asn Gly Pro Phe Pro His
 1410 1415 1420
 Glu Tyr Val Ser Gly Thr Pro His Val Pro Leu Asn Phe Ile Ala Pro
 1425 1430 1435 1440
 Gly Gly Ser Gln His Gly Pro Phe Thr Gly Ile Ala Cys Gly Lys Ser

 1445 1450 1455
 Met Met Ser Ser Val Ser Leu Met Gly Gly Arg Gly Gly Val Pro Leu
 1460 1465 1470
 Tyr Asp Arg Asn His Val Thr Gly Ala Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser
 1475 1480 1485
 Thr Lys Ala Thr Leu Tyr Pro Pro Ile Leu Asn Pro Pro Pro Ser Pro
 1490 1495 1500
 Ala Thr Asp Pro Ser Leu Tyr Asn Met Asp Met Phe Tyr Ser Ser Asn
 1505 1510 1515 1520

 Ile Pro Ala Thr Ala Arg Pro Tyr Arg Pro Tyr Ile Ile Arg Gly Met
 1525 1530 1535
 Ala Pro Pro Thr Thr Pro Cys Ser Thr Asp Val Cys Asp Ser Asp Tyr
 1540 1545 1550
 Ser Ala Ser Arg Trp Lys Ala Ser Lys Tyr Tyr Leu Asp Leu Asn Ser

1555 1560 1565
 Asp Ser Asp Pro Tyr Pro Pro Pro Pro Thr Pro His Ser Gln Tyr Leu
 1570 1575 1580
 Ser Ala Glu Asp Ser Cys Pro Pro Ser Pro Ala Thr Glu Arg Ser Tyr

 1585 1590 1595 1600
 Phe His Leu Phe Pro Pro Pro Pro Ser Pro Cys Thr Asp Ser Ser
 1605 1610 1615
 <210> 22
 <211> 1613
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 22
 Met Gly Ala Val Leu Arg Ser Leu Leu Ala Cys Ser Phe Cys Val Leu
 1 5 10 15
 Leu Arg Ala Ala Pro Leu Leu Leu Tyr Ala Asn Arg Arg Asp Leu Arg
 20 25 30

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

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

Pro Lys Ile Glu Arg Ala Gly Met Asp Gly Ser Ser Arg Phe Ile Ile
165 170 175

Ile Asn Ser Glu Ile Tyr Trp Pro Asn Gly Leu Thr Leu Asp Tyr Glu
180 185 190

Glu Gln Lys Leu Tyr Trp Ala Asp Ala Lys Leu Asn Phe Ile His Lys
195 200 205

Ser Asn Leu Asp Gly Thr Asn Arg Gln Ala Val Val Lys Gly Ser Leu
210 215 220

Pro His Pro Phe Ala Leu Thr Leu Phe Glu Asp Ile Leu Tyr Trp Thr
225 230 235 240

Asp Trp Ser Thr His Ser Ile Leu Ala Cys Asn Lys Tyr Thr Gly Glu

245 250 255

Gly Leu Arg Glu Ile His Ser Asp Ile Phe Ser Pro Met Asp Ile His
260 265 270

Ala Phe Ser Gln Gln Arg Gln Pro Asn Ala Thr Asn Pro Cys Gly Ile
275 280 285

Asp Asn Gly Gly Cys Ser His Leu Cys Leu Met Ser Pro Val Lys Pro
290 295 300

Phe Tyr Gln Cys Ala Cys Pro Thr Gly Val Lys Leu Leu Glu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Thr Cys Lys Asp Gly Ala Thr Glu Leu Leu Leu Leu Ala Arg Arg
325 330 335

Thr Asp Leu Arg Arg Ile Ser Leu Asp Thr Pro Asp Phe Thr Asp Ile
340 345 350

Val Leu Gln Leu Glu Asp Ile Arg His Ala Ile Ala Ile Asp Tyr Asp
355 360 365

Pro Val Glu Gly Tyr Ile Tyr Trp Thr Asp Asp Glu Val Arg Ala Ile
370 375 380

Arg Arg Ser Phe Ile Asp Gly Ser Gly Ser Gln Phe Val Val Thr Ala

385 390 395 400

Gln Ile Ala His Pro Asp Gly Ile Ala Val Asp Trp Val Ala Arg Asn

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

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

 530 535 540
 Val Tyr Trp Thr Asp Trp Gln Arg Arg Ser Ile Glu Arg Val His Lys
 545 550 555 560
 Arg Ser Ala Glu Arg Glu Val Ile Ile Asp Gln Leu Pro Asp Leu Met
 565 570 575
 Gly Leu Lys Ala Thr Asn Val His Arg Val Ile Gly Ser Asn Pro Cys
 580 585 590
 Ala Glu Glu Asn Gly Gly Cys Ser His Leu Cys Leu Tyr Arg Pro Gln
 595 600 605

 Gly Leu Arg Cys Ala Cys Pro Ile Gly Phe Glu Leu Ile Ser Asp Met
 610 615 620
 Lys Thr Cys Ile Val Pro Glu Ala Phe Leu Leu Phe Ser Arg Arg Ala
 625 630 635 640
 Asp Ile Arg Arg Ile Ser Leu Glu Thr Asn Asn Asn Asn Val Ala Ile
 645 650 655
 Pro Leu Thr Gly Val Lys Glu Ala Ser Ala Leu Asp Phe Asp Val Thr

660 665 670
Asp Asn Arg Ile Tyr Trp Thr Asp Ile Ser Leu Lys Thr Ile Ser Arg

675 680 685
Ala Phe Met Asn Gly Ser Ala Leu Glu His Val Val Glu Phe Gly Leu

690 695 700
Asp Tyr Pro Glu Gly Met Ala Val Asp Trp Leu Gly Lys Asn Leu Tyr

705 710 715 720
Trp Ala Asp Thr Gly Thr Asn Arg Ile Glu Val Ser Lys Leu Asp Gly

725 730 735
Gln His Arg Gln Val Leu Val Trp Lys Asp Leu Asp Ser Pro Arg Ala

740 745 750
Leu Ala Leu Asp Pro Ala Glu Gly Phe Met Tyr Trp Thr Glu Trp Gly

755 760 765
Gly Lys Pro Lys Ile Asp Arg Ala Ala Met Asp Gly Ser Glu Arg Thr

770 775 780
Thr Leu Val Pro Asn Val Gly Arg Ala Asn Gly Leu Thr Ile Asp Tyr

785 790 795 800
Ala Lys Arg Arg Leu Tyr Trp Thr Asp Leu Asp Thr Asn Leu Ile Glu

805 810 815
Ser Ser Asn Met Leu Gly Leu Asn Arg Glu Val Ile Ala Asp Asp Leu

820 825 830
Pro His Pro Phe Gly Leu Thr Gln Tyr Gln Asp Tyr Ile Tyr Trp Thr

835 840 845
Asp Trp Ser Arg Arg Ser Ile Glu Arg Ala Asn Lys Thr Ser Gly Gln

850 855 860
Asn Arg Thr Ile Ile Gln Gly His Leu Asp Tyr Val Met Asp Ile Leu

865 870 875 880
Val Phe His Ser Ser Arg Gln Ser Gly Trp Asn Glu Cys Ala Ser Ser

885 890 895
Asn Gly His Cys Ser His Leu Cys Leu Ala Val Pro Val Gly Gly Phe

900 905 910
Asn Gly His Cys Ser His Leu Cys Leu Ala Val Pro Val Gly Gly Phe

Val Cys Gly Cys Pro Ala His Tyr Ser Leu Asn Ala Asp Asn Arg Thr
915 920 925

Cys Ser Ala Pro Thr Thr Phe Leu Leu Phe Ser Gln Lys Ser Ala Ile
930 935 940

Asn Arg Met Val Ile Asp Glu Gln Gln Ser Pro Asp Ile Ile Leu Pro
945 950 955 960

Ile His Ser Leu Arg Asn Val Arg Ala Ile Asp Tyr Asp Pro Leu Asp
965 970 975

Lys Gln Leu Tyr Trp Ile Asp Ser Arg Gln Asn Met Ile Arg Lys Ala
980 985 990

Gln Glu Asp Gly Ser Gln Gly Phe Thr Val Val Val Ser Ser Val Pro
995 1000 1005

Ser Gln Asn Leu Glu Ile Gln Pro Tyr Asp Leu Ser Ile Asp Ile Tyr
1010 1015 1020

Ser Arg Tyr Ile Tyr Trp Thr Cys Glu Ala Thr Asn Val Ile Asn Val
1025 1030 1035 1040

Thr Arg Leu Asp Gly Arg Ser Val Gly Val Val Leu Lys Gly Glu Gln
1045 1050 1055

Asp Arg Pro Arg Ala Val Val Val Asn Pro Glu Lys Gly Tyr Met Tyr
1060 1065 1070

Phe Thr Asn Leu Gln Glu Arg Ser Pro Lys Ile Glu Arg Ala Ala Leu
1075 1080 1085

Asp Gly Thr Glu Arg Glu Val Leu Phe Phe Ser Gly Leu Ser Lys Pro
1090 1095 1100

Ile Ala Leu Ala Leu Asp Ser Arg Leu Gly Lys Leu Phe Trp Ala Asp
1105 1110 1115 1120

Ser Asp Leu Arg Arg Ile Glu Ser Ser Asp Leu Ser Gly Ala Asn Arg
1125 1130 1135

Ile Val Leu Glu Asp Ser Asn Ile Leu Gln Pro Val Gly Leu Thr Val
1140 1145 1150

Phe Glu Asn Trp Leu Tyr Trp Ile Asp Lys Gln Gln Gln Met Ile Glu
1155 1160 1165

Lys Ile Asp Met Thr Gly Arg Glu Gly Arg Thr Lys Val Gln Ala Arg

1170 1175 1180

Ile Ala Gln Leu Ser Asp Ile His Ala Val Lys Glu Leu Asn Leu Gln

1185 1190 1195 1200

Glu Tyr Arg Gln His Pro Cys Ala Gln Asp Asn Gly Gly Cys Ser His

1205 1210 1215

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

1220 1225 1230

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

1235 1240 1245

Cys Ser Pro Gln Gln Phe Thr Cys Phe Thr Gly Glu Ile Asp Cys Ile

1250 1255 1260

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

1265 1270 1275 1280

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

1285 1290 1295

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

1300 1305 1310

Cys Gln Asp Lys Ser Asp Glu Lys Asn Cys Glu Val Leu Cys Leu Ile

1315 1320 1325

Asp Gln Phe Arg Cys Ala Asn Gly Gln Cys Ile Gly Lys His Lys Lys

1330 1335 1340

Cys Asp His Asn Val Asp Cys Ser Asp Lys Ser Asp Glu Leu Asp Cys

1345 1350 1355 1360

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

1365 1370 1375

Val Ile Gly Val Ile Val Thr Ile Phe Val Ser Gly Thr Val Tyr Phe

1380 1385 1390

Ile Cys Gln Arg Met Leu Cys Pro Arg Met Lys Gly Asp Gly Glu Thr

1395 1400 1405

Met Thr Asn Asp Tyr Val Val His Gly Pro Ala Ser Val Pro Leu Gly

1410 1415 1420
 Tyr Val Pro His Pro Ser Ser Leu Ser Gly Ser Leu Pro Gly Met Ser
 1425 1430 1435 1440
 Arg Gly Lys Ser Met Ile Ser Ser Leu Ser Ile Met Gly Gly Ser Ser
 1445 1450 1455
 Gly Pro Pro Tyr Asp Arg Ala His Val Thr Gly Ala Ser Ser Ser Ser
 1460 1465 1470

 Ser Ser Ser Thr Lys Gly Thr Tyr Phe Pro Ala Ile Leu Asn Pro Pro
 1475 1480 1485
 Pro Ser Pro Ala Thr Glu Arg Ser His Tyr Thr Met Glu Phe Gly Tyr
 1490 1495 1500
 Ser Ser Asn Ser Pro Ser Thr His Arg Ser Tyr Ser Tyr Arg Pro Tyr
 1505 1510 1515 1520
 Ser Tyr Arg His Phe Ala Pro Pro Thr Thr Pro Cys Ser Thr Asp Val
 1525 1530 1535
 Cys Asp Ser Asp Tyr Ala Pro Ser Arg Arg Met Thr Ser Val Ala Thr

 1540 1545 1550
 Ala Lys Gly Tyr Thr Ser Asp Leu Asn Tyr Asp Ser Glu Pro Val Pro
 1555 1560 1565
 Pro Pro Pro Thr Pro Arg Ser Gln Tyr Leu Ser Ala Glu Glu Asn Tyr
 1570 1575 1580
 Glu Ser Cys Pro Pro Ser Pro Tyr Thr Glu Arg Ser Tyr Ser His His
 1585 1590 1595 1600
 Leu Tyr Pro Pro Pro Pro Ser Pro Cys Thr Asp Ser Ser
 1605 1610

<210> 23

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 23

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

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

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

115 120
 <210> 24
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 24

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

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

85 90 95
His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 25
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 25

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

Gly Gln Ile Leu Pro Gly Thr Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp 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 Phe Asp Gly Asn Tyr Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120
<210> 26
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 26
Ser Gly Val Asp Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr

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

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

Val Leu Gly

115

<210> 27

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 27

Arg Gly Tyr Trp Ile Glu

1 5

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 28

Gln Ile Leu Pro Gly Thr Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 29
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 29
 Phe Asp Gly Asn Tyr Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 30
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 30
 Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
 1 5 10
 <210> 31
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 31
 Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro
 1 5
 <210> 32
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 32
 Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 1 5 10 15

<210> 33

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 33

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 Phe Thr Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Ala Ser Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 34

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Phe Pro
 85 90 95
 Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105
 <210> 35
 <211> 6
 <212>
 > PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 35
 Ser Ser Ser Gly Met Ser
 1 5
 <210> 36
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 36
 Val Ile Ala Ser Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 <210> 37
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 37
 Ser Ile Phe Tyr Thr Thr

1 5

<210> 38

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 38

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn Tyr Leu

1 5 10

<210> 39

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 39

Gly Ala Ser Ser Arg Ala

1 5

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 40

Gln Gln Tyr Ser Asn Phe Pro Ile

1 5

<210> 41

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 41

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 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Arg Ile Asn Pro Pro Asn Arg Ser Asn Gln Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr 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 Gly Ser Gly Phe Arg Trp Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 42

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 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 Val Ser Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Tyr Thr Thr Pro Ser
 85 90 95

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

100

105

<210> 43

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 43

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Ile His

1

5

10

<210> 44

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 44

Ala Arg Ile Asn Pro Ser Asn Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

1

5

10

15

Lys Gly

<210> 45

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 45

Ala Arg Ile Asn Pro Ser Asn Gly Ser Ala His Tyr Ala Asp Ser Val

1

5

10

15

Lys Gly

<210> 46

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 46

Ala Arg Ile Asn Pro Ser Asn Arg Ser Asn Gln Tyr Ala Asp Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 47

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 47

Ala Arg Ile Asn Pro Ser Asn Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 48

Arg Gly Ser Gly Phe Arg Trp Val Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 49

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 50
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 50
 Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
 1 5
 <210> 51
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 51
 Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
 1 5
 <210> 52
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 52
 Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Ala Thr
 1 5
 <210> 53
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 53
 Gln Gln Phe Tyr Thr Thr Pro Ser Thr
 1 5
 <210> 54

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 54
 Gln Gln Ser Phe Ser Thr Pro Ala Thr
 1 5
 <210> 55
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 55
 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 Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr 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 His Ser Gly Tyr Tyr Arg Ile Ser Ser Ala Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120
 <210> 56
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 56

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 Asn Ile Lys Arg Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Arg Ser Pro His

85 90 95

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

100 105

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 57

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 58

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 58

Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser

1 5 10

<210> 59
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 59
 Ser Tyr Ile Tyr Pro Tyr Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Gly

<210> 60
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 60
 His Ser Gly Tyr Tyr Arg Ile Ser Ser Ala Met Asp Val
 1 5 10

<210> 61
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 61
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 62
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 62
 Arg Ala Ser Gln Ser Asn Arg Arg Phe Leu Ala

1 5 10
 <210> 63
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 63

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Phe Leu Ala

1 5 10
 <210> 64
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 64
 Arg Ala Ser Gln Asn Ile Lys Arg Phe Leu Ala

1 5 10
 <210> 65
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 65

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser

1 5
 <210> 66
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 66

Arg Ala Ser Ile Arg Ala Ser

1 5

<210> 67
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 67
 Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5
 <210> 68
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 68
 Gln Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 69
 <211>
 > 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 69
 Gln Gln Tyr Tyr Ile Ser Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 70
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 70
 Gln Gln Tyr Tyr Ile Ser Pro Trp Thr
 1 5
 <210> 71
 <211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 71

Gln Gln Tyr Tyr Arg Ser Pro His Thr

1 5

<210> 72

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 72

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Asn Gly Gly Gly Arg Thr Asp Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 73

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 73

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

1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro

100 105 110

Thr Val

<210> 74

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 74

Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Tyr Met Ser

1 5 10

<210> 75

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 75

Ile Ser Asn Gly Gly Gly Arg Thr Asp

1 5

<210> 76

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 76

Tyr Ile Asn Ser Gly Gly Gly Arg Thr Asp

1 5 10

<210> 77

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 77

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

1 5 10

<210> 78

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 78

Leu Asp Tyr Tyr Gly Gly Ser Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 79

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 79

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 80

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 80

Glu Ile Ser Lys Leu Ala Ser

1 5

<210> 81

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 81

Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Leu Ile Thr

1 5

<210>

82

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 82

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu

35 40 45

Trp Met Gly Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Thr Leu Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 83

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 83

Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu

1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Asp Ile Ser Asn

20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala

100 105 110

Ala Pro Thr Val

115

<210> 84

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 84

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp

1 5 10

<210> 85

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 85

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 86

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 86

Leu Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 87

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 87

Arg Thr Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 88

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 88

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 89

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 89

Gln Gln Gly Asn Ala Leu Pro Thr

1 5

<210> 90

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 90

Cys Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Asp Asp Leu Val Lys Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Gly His Ile Gly Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Gln Leu Ser Ser Leu Ser Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe

85 90 95

Cys Val Leu Thr Arg Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120

<210> 91

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 91

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Arg Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Trp Ser

20 25 30

Val Asn Gln Asn Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Asn Val His Val Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His

85 90 95

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

100 105 110

Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val

115 120

<210> 92

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 92

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Asn

1 5 10

<210> 93

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 93

His Ile Gly Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn

1 5 10

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 94

Thr Arg Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 95

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 95

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Trp Ser Val Asn Gln Asn Asn Tyr Leu

1 5 10 15

<210> 96

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 96

Gly Ala Ser Ile Arg Glu Ser

1 5

<210> 97

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 97

Gln His Asn His Gly Ser Phe Leu Pro Leu Thr

1 5 10

<210> 98

<211> 121

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 98

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Thr Ile Asn Pro Ser Asn Asp Phe Thr Asp Cys Asn Gln Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala

115 120

<210> 99

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 99

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

1 5 10 15

Tyr Ser Tyr Met His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys

20 25 30

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

35 40 45

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro

50 55 60

Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Phe Tyr Cys Gln His Ser Trp Glu

65 70 75 80

Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys Arg Ala

85 90 95

Asp Ala Ala Pro Thr Val

100

<210> 100

<211> 11

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 100

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr His Trp Met Asn Trp

1 5 10

<210> 101

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 101

Ile Asn Pro Ser Asn Asp Phe Thr Asp Cys Asn

1 5 10

<210> 102

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 102

Thr Ala Arg Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 103

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 103

Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ser Tyr Met His

1 5 10 15

<210> 104

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 104

Tyr Ala Ser Asn Leu Asp Ser Gly

1 5

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 105

Gln His Ser Trp Glu Ile Pro Tyr Thr

1 5

<210> 106

<211> 116

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 106

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 Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Thr Gly Asn Gly Gly Tyr Ser Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 107

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 107

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

<210> 108
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 108
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Ile His
1 5 10
<210> 109
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 109
Trp Ile Thr Gly Asn Gly Gly Tyr Ser Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 110
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 110

Ala Gly Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 111

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 111

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 112

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 112

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 113

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 114

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 114

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 Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Gly Ile Ser Pro Ala Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Ala Asn Ser Val

50 55 60

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 115

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 115

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 116

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 116

Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Ile His

1 5 10

<210> 117

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 117

Gly Ile Ser Pro Ala Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Ala Asn Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 118

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 118

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

1 5 10

<210> 119

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 119

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 120

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 120

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 121

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 121

Gln Gln Ser Phe Thr Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 122

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 122

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 Phe Thr Phe Thr Asn Ser

20 25 30

Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Ala Asp Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr 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 Tyr Trp Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ala Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 123

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 123

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 124

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 124

Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ser Asp Ile His

1 5 10

<210> 125

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 125

Gly Ile Thr Pro Ala Asp Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 126

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 126

Ser Tyr Trp Ser Ser Ser Pro Gly Ser Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 127

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 127

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 128

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 128

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 129

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 129

Gln Gln Ser Tyr Ile Ser Pro Ser Thr

1 5

<210> 130

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 130

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 131

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 131

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 Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Val Val Ala Pro Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 132

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 132

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Lys Tyr Asp Ile Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 133

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 133

Asp Ile Arg 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 Gly Ile Ser Asn Asp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Ala Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 134

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 134

Ser Tyr Ala Met His

1

5

<210> 135

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 135

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1

5

10

15

Gly

<210> 136

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 136

Asp Lys Tyr Asp Ile Pro Asp Ala Phe Asp Ile

1

5

10

<210> 137

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 137

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 138

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 138

Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 139

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 139

Gln Gln Ser Tyr Asn Ala Pro Ile

1 5

<210> 140

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 140

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Tyr Pro Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Lys Tyr Asp Ile Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 115
 <210> 141
 <211>
 > 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 141
 Asp Ile Arg 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 Gly Ile Ser Asn Asp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

 Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Ala Pro Ile
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 142
 <211> 5
 <212> PRT
 <213>

> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 142

Ser Tyr Ala Met His

1 5

<210> 143

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 143

Ala Ile Tyr Pro Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 144

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 144

Asp Lys Tyr Asp Ile Pro Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 145

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 145

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 146

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 146

Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 147

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 147

Gln Gln Ser Tyr Asn Ala Pro Ile

1 5

<210> 148

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 148

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Ser Pro Glu Ala Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Lys Tyr Asp Ile Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115

<210> 149

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 149

Asp Ile Arg 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 Gly Ile Ser Asn Asp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Ala Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 150

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 150

Ser Tyr Ala Met His

1 5

<210> 151

<

211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 151

Ala Ile Ser Pro Glu Ala Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 152

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 152

Asp Lys Tyr Asp Ile Pro Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 153

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 153

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 154

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 154

Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 155

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 155

Gln Gln Ser Tyr Asn Ala Pro Ile

1 5

<210> 156

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 156

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ala Ile Tyr Pro Ala Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Lys Tyr Asp Ile Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115

<210> 157

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 157

Asp Ile Arg 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 Gly Ile Ser Asn Asp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Ala Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 158

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 158

Ser Tyr Ala Met His

1 5

<210> 159

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 159

Ala Ile Tyr Pro Ala Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 160

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 160

Asp Lys Tyr Asp Ile Pro Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 161

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 161

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 162

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 162

Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 163

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 163

Gln Gln Ser Tyr Asn Ala Pro Ile

1 5

<210>

164

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 164

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Lys Gln Arg Ser Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Gly Ile Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Lys Asn Gly Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 165

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 165

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

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

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

<210> 166

<211

> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 166

Ser Tyr Trp Ile His

1 5

<210> 167

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 167

Arg Ile Tyr Pro Gly Ile Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 168

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 168
 Asn Gly Gly Phe Phe Asp Tyr
 1 5
 <210> 169
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 169
 Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His
 1 5 10 15
 <210> 170

 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 170
 Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5
 <210> 171
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 171
 Gln Gln Ser Asn Asp Pro Trp Thr
 1 5
 <210> 172
 <211> 120
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 172

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Pro Gly Ile Gly Ala Ala Lys Phe Asp Ser Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 173

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 173

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro

35 40 45

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

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Ile Asp Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 174

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 174

Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5

<210> 175

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 175

Glu Ile Phe His Gly Glu Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 176

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 176

Asn Pro Gly Ile Gly Ala Ala Lys Phe Asp Ser

1 5 10

<210> 177

<211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 177

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
 1 5 10 15

<210> 178
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 178

Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
 1 5

<210> 179
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 179

Met Gln His Ile Asp Phe Pro
 1 5

<210> 180
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 180

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 Phe Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr 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 Asp Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val

<210> 181

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 181

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr Val
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 182
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 182
 Gly Phe Thr Phe Thr Asp Asn Trp Ile Ser
 1 5 10

<210> 183
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 183
 Gly Tyr Ile Ser Pro Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Gly

<210> 184
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 184
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Phe Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10 15

<210> 185
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 185
 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10
 <210> 186
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 186
 Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
 1 5
 <210> 187
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 187

Gln Gln Ser Tyr Thr Gly Thr Val Thr
 1 5
 <210> 188
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 188
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

[illegible]

<400> 190

Thr Ala Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 191

<211> 17

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 191

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

1 5 10 15

Gly

<210> 192

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 192

Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 193

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 193

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Lys

1 5 10 15

<210> 194

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 194

Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1 5

<210> 195

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 195

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

1 5 10

<210> 196

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 196

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 Phe Thr Phe Gly Tyr Tyr

20 25 30

Tyr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Glu Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln

115

<210> 197

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 197

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 198

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 198

Tyr Tyr Tyr Ile Ser

1 5

<210> 199

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 199

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

1 5 10 15

Gly

<210> 200

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 200

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

1 5 10

<210> 201

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 201

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 202

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 202

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 203

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 203

Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 204

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 204

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 Phe Thr Phe Thr Asn Ser

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Trp Ile Thr Pro Tyr Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

100 105 110

Met Asp Tyr Trp Gly Gln

115

<210> 205

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 205

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 206

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 206

Asn Ser Tyr Ile

1

<210> 207

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 207

Trp Ile Thr Pro Tyr Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

<210> 208
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 208
 Gly Ser Gly His Val Asn Ala Val Lys Asn Tyr Gly Tyr Val
 1 5 10
 <210> 209
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 209
 Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
 1 5 10
 <210> 210
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 210
 Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
 1 5
 <210> 211
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 211
 Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
 1 5
 <210> 212
 <211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 212

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 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Arg Ile Ser Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Trp Ile Pro Gln Ser Tyr Pro Phe Ala Ser Tyr Lys Ser Gly

100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

115

<210> 213

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 213

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 Val Met Gly Tyr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 214

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 214

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His

1 5 10

<210> 215

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 215

Ser Arg Ile Ser Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 216

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 216

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 217

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 217

Arg Ala Ser Gln Val Met Gly Tyr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 218

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 218

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 219

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 219

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 220

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 220

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Arg Tyr

20 25 30

Ser Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Leu Gly Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ala

115

<210> 221

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 221

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 222

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 222

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 Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Ser Gly Asp Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Asn Phe Ile Lys Tyr Val Phe Ala Asn Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115
<210> 223

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 223

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Asp Lys Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ala Asn Thr Leu Ser Leu

85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105

<210> 224

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 224

Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Thr Leu Ser

1 5 10

<210> 225

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 225

Val Ile Ser Gly Asp Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 226

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 226

Asn Phe Ile Lys Tyr Val Phe Ala Asn

1 5

<210> 227

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 227

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Phe Tyr Val His

1 5 10

<210> 228

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 228

Asp Lys Ser Asn Arg Pro Ser Gly

1 5

<210> 229

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 229

Gln Ser Tyr Ala Asn Thr Leu Ser Leu

1 5

<210> 230

<211> 126

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 230

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 Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

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

35 40 45

Ala Gly Ile Asp Asp Asp Gly Ser Tyr Pro Asn Tyr Gly Ser Ala Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ser Gly Tyr Gly Gly Ser Trp Gly Gly Tyr Ile Ala Asp Asp

100 105 110

Ile Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 231

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 231

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Thr Leu Ile Tyr
35 40 45

Tyr Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Leu Ser Gly Ser Thr Asn Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Ala Asp Asn Ser Gly Ala Ala
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 232

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 232

Ser Phe Asn Met Phe

1 5

<210> 233

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 233

Gly Ile Asp Asp Asp Gly Ser Tyr Pro Asn Tyr Gly Ser Ala Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 234

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 234

Ser Gly Tyr Gly Gly Ser Trp Gly Gly Tyr Ile Ala Asp Asp Ile Asp

1 5 10 15

Ala

<210> 235

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 235

Ser Gly Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly

1 5 10

<210>

> 236

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 236

Tyr Asn Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 237

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 237

Gly Ser Ala Asp Asn Ser Gly Ala Ala

1 5

<210> 238

<211> 112

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 238

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

1 5 10 15

Thr Ile Leu Pro Asn Leu Leu Gly His Thr Asn Gln Glu Asp Ala Gly

20 25 30

Leu Glu Val His Gln Phe Tyr Pro Leu Val Lys Val Gln Cys Ser Pro

35 40 45

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

50 55 60

Leu Asp Gln Ala Ile Pro Pro Cys Arg Ser Leu Cys Glu Arg Ala Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Leu Arg Cys Glu Asn Phe Pro Val His Gly Ala Gly Glu Ile Cys

100 105 110

<210> 239

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 239

Cys Gln Glu Ile Thr Val Pro Leu Cys Lys Gly Ile Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10 15

Thr Tyr Met Pro Asn Gln Phe Asn His Asp Thr Gln Asp Glu Ala Gly

20 25 30

Leu Glu Val His Gln Phe Trp Pro Leu Val Glu Ile Gln Cys Ser Pro

35 40 45

Asp Leu Lys Phe Phe Leu Cys Ser Met Tyr Thr Pro Ile Cys Leu Glu

50 55 60

Asp Tyr Lys Lys Pro Leu Pro Pro Cys Arg Ser Val Cys Glu Arg Ala

65 70 75 80
 Lys Ala Gly Cys Ala Pro Leu Met Arg Gln Tyr Gly Phe Ala Trp Pro
 85 90 95
 Asp Arg Met Arg Cys Asp Arg Leu Pro Glu Gln Gly Asn Pro Asp Thr
 100 105 110
 <210> 240
 <211> 363
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 ><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 240
 Ala Ser Ala Lys Glu Leu Ala Cys Gln Glu Ile Thr Val Pro Leu Cys
 1 5 10 15
 Lys Gly Ile Gly Tyr Asn Tyr Thr Tyr Met Pro Asn Gln Phe Asn His
 20 25 30
 Asp Thr Gln Asp Glu Ala Gly Leu Glu Val His Gln Phe Trp Pro Leu
 35 40 45
 Val Glu Ile Gln Cys Ser Pro Asp Leu Lys Phe Phe Leu Cys Ser Met
 50 55 60
 Tyr Thr Pro Ile Cys Leu Glu Asp Tyr Lys Lys Pro Leu Pro Pro Cys
 65 70 75 80
 Arg Ser Val Cys Glu Arg Ala Lys Ala Gly Cys Ala Pro Leu Met Arg
 85 90 95
 Gln Tyr Gly Phe Ala Trp Pro Asp Arg Met Arg Cys Asp Arg Leu Pro
 100 105 110
 Glu Gln Gly Asn Pro Asp Thr Leu Cys Met Asp Tyr Asn Arg Thr Asp
 115 120 125
 130 135 140
 Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 145 150 155 160
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

165 170 175
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

180 185 190
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

195 200 205
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

210 215 220
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

225 230 235 240
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

245 250 255
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

260 265 270

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
275 280 285

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
290 295 300

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
305 310 315 320

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
325 330 335

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

340 345 350
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

355 360

<210> 241

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 241

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30
Trp Met Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Arg Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe

50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80
Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Phe His Ser Ser Ala Tyr Tyr Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Arg Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 242

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 242

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn

85

90

95

His Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 243

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 243

Asn Tyr Trp Met Glu

1

5

<210> 244

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 244

Glu Ile Leu Pro Gly Arg Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe Lys

1

5

10

15

<210> 245

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 245

Phe His Ser Ser Ala Tyr Tyr Tyr Thr Met Asp Tyr

1

5

10

<210> 246

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 246

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn

1 5 10

<210> 247

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 247

Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro

1 5

<210> 248

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 248

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn His Trp Val

1 5

<210> 249

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 249

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

115
<210> 250
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 250

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

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

<210> 251
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 251

Thr Ala Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 252

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 252

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

1 5 10 15

<210> 253

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 253

Arg Asp Tyr Asp Tyr Asp Val Gly Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 254

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 254

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Lys

1 5 10 15

<210> 255

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 255

Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1 5

<210> 256

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 256

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

1 5 10

<210> 257

<211

> 391

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 257

Met Glu Trp Gly Tyr Leu Leu Glu Val Thr Ser Leu Leu Ala Ala Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Cys Gln Glu Ile Thr Val Pro Leu Cys Lys Gly Ile Gly Tyr

35 40 45

Asn Tyr Thr Tyr Met Pro Asn Gln Phe Asn His Asp Thr Gln Asp Glu

50 55 60

Ala Gly Leu Glu Val His Gln Phe Trp Pro Leu Val Glu Ile Gln Cys

65 70 75 80

Ser Pro Asp Leu Lys Phe Phe Leu Cys Ser Met Tyr Thr Pro Ile Cys

85 90 95

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

100 105 110

Arg Ala Lys Ala Gly Cys Ala Pro Leu Met Arg Gln Tyr Gly Phe Ala

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

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

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

 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 340 345 350
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 355 360 365
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

370 375 380

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

385 390

<210> 258

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 258

Asp Tyr Ala Ile His

1 5

<210> 259

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 259

Asn Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Lys Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp

1 5 10 15

<210> 260

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 260

Asn Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly

1 5 10 15

<210> 261

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 261

Gly Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr

1 5

<210> 262

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 262

Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Thr

1 5 10

<210> 263

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 263

Asn Ala Lys Ile Leu Ala Ala Gly Val

1 5

<210> 264

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 264

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Ser Gly Val

1 5

<210> 265

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 265

Asn Ala Lys Ile Leu Asp Ser Gly Val

1 5
 <210> 266
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 266

His Ala Lys Ile Leu Asp Ser Gly Val

1 5
 <210> 267
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 267

Gln His His Tyr Asp Ile Pro Trp Thr

1 5
 <210> 268
 <211> 129
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
 <400> 268

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

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

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

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

<210> 269

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 269

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

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

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

<210> 270

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 270

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

1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asp Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

115 120 125

Thr

<210> 271

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 271

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

1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn
35 40 45

Ile Tyr Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
50 55 60

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr
100 105 110

Asp Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
115 120 125

Thr

<210> 272

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 272

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn
35 40 45

Ile Tyr Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
50 55 60

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

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

115 120 125
Thr

<210> 273

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 273

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

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

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

<210> 274

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 274

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Ala Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Ala Ile His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Lys Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
130 135 140

<210> 275

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 275

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

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

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

<210> 276

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 276

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

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

115 120 125
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
130 135 140

<210> 277

<211> 141

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 277

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15
Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys

20 25 30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45
Thr Asp Tyr Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

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

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

<210> 278
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 278

Asp Tyr Glu Met His

1 5
 <210> 279
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 279

Gln Pro Gly Gly Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly

1 5 10 15
 <210> 280
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 280

Gln Pro Gly Gly Gly Gly Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe Lys Gly

1 5 10 15
 <210> 281
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 281

Gln Pro Gly Gly Gly Gly Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly

1 5 10 15
 <210> 282

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 282

Arg Gly Tyr Asp Asp Tyr Pro Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 283
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 283

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 284
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 284

Arg Ala Ser Gln Gly Ile His Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 285
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 285

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Asp Ile

1 5

<210> 286
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 286
 Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Asp Val
 1 5

<210> 287
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 287
 Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Ala Val
 1 5

<210> 288
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 288
 Gln His Phe Trp Ser Ala Pro Trp Thr
 1 5

<210> 289
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 289
 Gln Gln Phe Trp Ser Ala Pro Trp Thr
 1 5

<210> 290
 <211> 128
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 290

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

1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Leu Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala

20 25 30

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

35 40 45

His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln

50 55 60

Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Asp Ile Pro Ser Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser

100 105 110

Ala Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr

115 120 125

<210> 291

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 291

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

1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Asp Val Pro Ser
65 70 75 80

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

<210> 292

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 292

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

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

115 120 125
Thr

<210> 293

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 293

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

1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp

100 105 110

Ser Ala Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

115 120 125

Thr

<210> 294

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 294

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

1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser Ala Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

115 120 125

Thr

<210> 295

<211> 144

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 295

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Thr Asp Tyr Glu Met His Trp Val Lys Glu Thr Pro Val His Gly Leu

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

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

<210> 296

<211> 144

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 296

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
 1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys
 20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45

Thr Asp Tyr Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Met Gly Ala Ile Gln Pro Gly Gly Gly Gly Thr Ala Tyr Asn
 65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Thr Arg Arg Gly Tyr Asp Asp Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp

115 120 125
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
130 135 140

<210> 297

<211> 144

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 297

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Ala Ile Gln Pro Gly Gly Gly Gly Thr Ala Tyr Ala

65 70 75 80
Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Thr Arg Arg Gly Tyr Asp Asp Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
130 135 140

<210> 298

<211> 144

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 298

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Thr Asp Tyr Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Met Gly Ala Ile Gln Pro Gly Gly Gly Gly Thr Ala Tyr Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Thr Arg Arg Gly Tyr Asp Asp Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp

115 120 125

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

130 135 140

<210> 299

<211> 144

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 299

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Thr Asp Tyr Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

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

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

<210> 300
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 300
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ser
 1 5 10

<210> 301
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 301
 Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Asp Ser

1 5
 <210> 302
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 302

Ala Thr Tyr Phe Ala Asn Asn Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 303

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 303

Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met

1 5 10

<210> 304

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 304

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 305

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 305

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Leu Thr

1 5

<210> 306

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 306

Gln 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 Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Asp Ser Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Phe Ala Asn Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 307

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 307

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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Gln Ala Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg

100 105 110

Thr

<210> 308

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 308

Thr Gly Tyr Thr Met His

1 5

<210> 309

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 309

Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 310

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 310

Lys Glu Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Phe Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 311

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 311
 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ile Phe Ala Val Ala
 1 5 10

<210> 312
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 312
 Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
 1 5

<210> 313
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 313
 Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp

1 5
 <210> 314
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 314
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser His Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 315

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 315

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Asn Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ile Phe Ala

20 25 30

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

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

100 105

<210> 316
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 316
 Ser Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5
 <210> 317
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 317
 Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15
 <210> 318
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 318
 Arg Gly Gly Asp Pro Gly Val Tyr Asn Gly Asp Tyr Glu Asp Ala Met
 1 5 10 15
 Asp Tyr
 <210> 319
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
 <400> 319

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ser Ala Val Ala

1 5 10

<210> 320

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 320

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 321

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 321

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro

1 5

<210> 322

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 322

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Phe Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

50 55 60

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

115 120 125

<210> 323

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 323

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

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

<210> 324

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic 6xHis tag"

<400> 324

His His His His His His

1

5