



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0084524
(43) 공개일자 2023년06월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/725 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/32 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01) C12N 5/0783 (2010.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 14/7051 (2013.01)
A61K 39/4611 (2023.05)
- (21) 출원번호 10-2023-7014854
(22) 출원일자(국제) 2021년10월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년04월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/053060
(87) 국제공개번호 WO 2022/072760
국제공개일자 2022년04월07일
(30) 우선권주장
63/086,674 2020년10월02일 미국(US)

- (71) 출원인
더 유나이티드 스테이츠 오브 어메리카, 애즈 리
프리젠티드 바이 더 세크러테리, 디파트먼트 오브
헬쓰 앤드 휴먼 서비씨즈
미국, 메릴랜드 20892, 베서스다, 엠에스 7788,
스위트 700, 6701 록리지 드라이브, 내셔널 인스
티튜츠 오브 헬스, 오피스 오브 테크놀로지 트랜
스퍼
- (72) 발명자
레빈 노암
미국 메릴랜드주 20852 락빌 콩그레셔널 레인 357
로워리 3세 프랭크 제이
미국 메릴랜드주 20871 클라크스버그 마르츠 스트
리트 13052
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

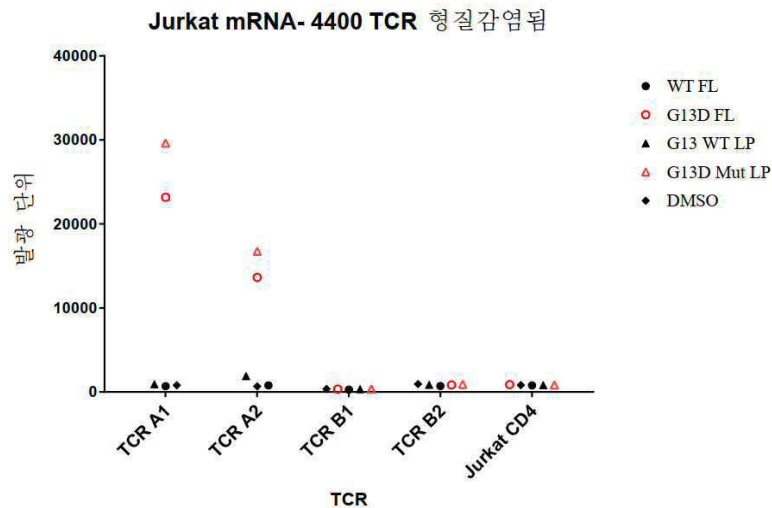
전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 G13D 돌연변이를 갖는 RAS에 대한 HLA 클래스 II-제한된 DQ T 세포 수용체

(57) 요약

단리되거나 정제된 T 세포 수용체(TCR)(이때, 상기 TCR은 위치 13에서의 글리신의 아스파르트산에 의한 치환을 갖는 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열에 대한 특이성을 가짐)가 개시된다. 상기 TCR은 HLA-DQ 이중이량체에 의해 제시되는 G13D RAS를 인식한다. 관련된 폴리펩티드 및 단백질, 및 관련된 핵산, 제조합 발현 벡터, 숙주 세포, 세포 집단 및 약학 조성물이 또한 제공된다. 또한, 포유동물에서 암의 존재를 검출하는 방법 및 포유동물에서 암을 치료 또는 예방하는 방법이 개시된다.

대표도 - 도5



(52) CPC특허분류

A61K 39/4631 (2023.05)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/32 (2013.01)
C07K 16/40 (2013.01)
C12N 5/0636 (2023.05)
A61K 2039/5156 (2023.05)
C07K 2319/02 (2013.01)
C07K 2319/03 (2013.01)
C12N 2510/00 (2013.01)

(72) 발명자

파리아 비덴 씨

미국 메릴랜드주 20874 저먼타운 페어레이디 웨이
17831

로젠버그 스티븐 에이

미국 메릴랜드주 20854 포토맥 아이언 게이트 로드
10104

요셉 라미

미국 메릴랜드주 20878 게이터스버그 랜드센트 드
라이브 14

명세서

청구범위

청구항 1

위치 13에서의 글리신의 아스파르트산에 의한 치환을 갖는 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 단리되거나 정제된 T 세포 수용체(TCR)로서,

상기 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열이 돌연변이된 인간 키르스텐 래트(Kirsten rat) 육종 바이러스 종양 형성 유전자 동족체(KRAS), 돌연변이된 인간 하비 래트(Harvey rat) 육종 바이러스 종양 형성 유전자 동족체(HRAS), 또는 돌연변이된 인간 신경아세포종 래트 육종 바이러스 종양 형성 유전자 동족체(NRAS) 아미노산 서열이고,

상기 위치 13이 각각 야생형 인간 KRAS, 야생형 인간 HRAS 또는 야생형 인간 NRAS 단백질을 참조하여 정의되는, 단리되거나 정제된 T 세포 수용체.

청구항 2

제1항에 있어서,

- (a) 서열번호 1 내지 3 모두,
- (b) 서열번호 4 내지 6 모두,
- (c) 서열번호 1 내지 6 모두,
- (d) 서열번호 11 내지 13 모두,
- (e) 서열번호 14 내지 16 모두,
- (f) 서열번호 11 내지 16 모두,
- (g) 서열번호 21 내지 23 모두,
- (h) 서열번호 24 내지 26 모두,
- (i) 서열번호 21 내지 26 모두,
- (j) 서열번호 31 내지 33 모두,
- (k) 서열번호 34 내지 36 모두,
- (l) 서열번호 31 내지 36 모두,
- (m) 서열번호 41 내지 43 모두,
- (n) 서열번호 44 내지 46 모두,
- (o) 서열번호 41 내지 46 모두,
- (p) 서열번호 119 내지 121 모두,
- (q) 서열번호 122 내지 124 모두,
- (r) 서열번호 119 내지 124 모두,
- (s) 서열번호 129 내지 131 모두,
- (t) 서열번호 132 내지 134 모두,
- (u) 서열번호 129 내지 134 모두,
- (v) 서열번호 139 내지 141 모두,

(w) 서열번호 142 내지 144 모두,
 (x) 서열번호 139 내지 144 모두,
 (y) 서열번호 149 내지 151 모두,
 (z) 서열번호 152 내지 154 모두,
 (aa) 서열번호 149 내지 154 모두,
 (bb) 서열번호 159 내지 161 모두,
 (cc) 서열번호 162 내지 164 모두,
 (dd) 서열번호 159 내지 164 모두,
 (ee) 서열번호 169 내지 171 모두,
 (ff) 서열번호 172 내지 174 모두,
 (gg) 서열번호 169 내지 174 모두,
 (hh) 서열번호 179 내지 181 모두,
 (ii) 서열번호 182 내지 184 모두, 또는
 (jj) 서열번호 179 내지 184 모두
 의 아미노산 서열을 포함하는 단리되거나 정제된 T 세포 수용체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,
 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열이 MTEYKLVVVGAGDVGKSALTIQLIQ(서열번호 252)인, T 세포 수용체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
 MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQ(서열번호 253)의 야생형 인간 RAS 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖지 않는 T 세포 수용체.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,
 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열이 인간 백혈구 항원(HLA) 클래스 II 분자에 의해 제시되는, T 세포 수용체.

청구항 6

제5항에 있어서,
 HLA 클래스 II 분자가 HLA-DQ 이중이량체인, T 세포 수용체.

청구항 7

제5항에 있어서,
 HLA 클래스 II 분자가 HLA-DQA1:HLA-DQB1 이중이량체인, T 세포 수용체.

청구항 8

제5항에 있어서,
 HLA 클래스 II 분자가 HLA-DQA1*05:01:HLA-DQB1*03:01 이중이량체인, T 세포 수용체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

- (1) 서열번호 7,
- (2) 서열번호 8,
- (3) 서열번호 9,
- (4) 서열번호 10,
- (5) 서열번호 17,
- (6) 서열번호 18,
- (7) 서열번호 19,
- (8) 서열번호 20,
- (9) 서열번호 27,
- (10) 서열번호 28,
- (11) 서열번호 29,
- (12) 서열번호 30,
- (13) 서열번호 37,
- (14) 서열번호 38,
- (15) 서열번호 39,
- (16) 서열번호 40,
- (17) 서열번호 47,
- (18) 서열번호 48,
- (19) 서열번호 49,
- (20) 서열번호 50,
- (21) 서열번호 125,
- (22) 서열번호 126,
- (23) 서열번호 127,
- (24) 서열번호 128,
- (25) 서열번호 135,
- (26) 서열번호 136,
- (27) 서열번호 137,
- (28) 서열번호 138,
- (29) 서열번호 145,
- (30) 서열번호 146,
- (31) 서열번호 147,
- (32) 서열번호 148,
- (33) 서열번호 155,

- (34) 서열번호 156,
- (35) 서열번호 157,
- (36) 서열번호 158,
- (37) 서열번호 165,
- (38) 서열번호 166,
- (39) 서열번호 167,
- (40) 서열번호 168,
- (41) 서열번호 175,
- (42) 서열번호 176,
- (43) 서열번호 177,
- (44) 서열번호 178,
- (45) 서열번호 185,
- (46) 서열번호 186,
- (47) 서열번호 187,
- (48) 서열번호 188,
- (49) 서열번호 7 및 8 둘 다,
- (50) 서열번호 9 및 10 둘 다,
- (51) 서열번호 17 및 18 둘 다,
- (52) 서열번호 19 및 20 둘 다,
- (53) 서열번호 27 및 28 둘 다,
- (54) 서열번호 29 및 30 둘 다,
- (55) 서열번호 37 및 38 둘 다,
- (56) 서열번호 39 및 40 둘 다,
- (57) 서열번호 47 및 48 둘 다,
- (58) 서열번호 49 및 50 둘 다,
- (59) 서열번호 125 및 126 둘 다,
- (60) 서열번호 127 및 128 둘 다,
- (61) 서열번호 135 및 136 둘 다,
- (62) 서열번호 137 및 138 둘 다,
- (63) 서열번호 145 및 146 둘 다,
- (64) 서열번호 147 및 148 둘 다,
- (65) 서열번호 155 및 156 둘 다,
- (66) 서열번호 157 및 158 둘 다,
- (67) 서열번호 165 및 166 둘 다,
- (68) 서열번호 167 및 168 둘 다,
- (69) 서열번호 175 및 176 둘 다,

- (70) 서열번호 177 및 178 둘 다,
 - (71) 서열번호 185 및 186 둘 다, 또는
 - (72) 서열번호 187 및 188 둘 다
- 의 아미노산 서열을 포함하는 T 세포 수용체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 서열번호 59의 아미노산 서열로서,
 - (i) 서열번호 59의 위치 48의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 - (ii) 서열번호 59의 위치 112의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 - (iii) 서열번호 59의 위치 114의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 - (iv) 서열번호 59의 위치 115의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (b) 서열번호 60의 아미노산 서열로서, 서열번호 60의 위치 57의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열; 또는
- (c) (a) 및 (b) 둘 다

를 추가로 포함하는 T 세포 수용체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 서열번호 65의 아미노산 서열로서,
 - (i) 서열번호 65의 위치 180의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 - (ii) 서열번호 65의 위치 244의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 - (iii) 서열번호 65의 위치 246의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 - (iv) 서열번호 65의 위치 247의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (b) 서열번호 66의 아미노산 서열로서, 서열번호 66의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (c) (a) 및 (b) 둘 다;
- (d) 서열번호 67의 아미노산 서열로서,
 - (i) 서열번호 67의 위치 158의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 - (ii) 서열번호 67의 위치 222의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 - (iii) 서열번호 67의 위치 224의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 - (iv) 서열번호 67의 위치 225의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (e) 서열번호 68의 아미노산 서열로서, 서열번호 68의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (f) (d) 및 (e) 둘 다;
- (g) 서열번호 69의 아미노산 서열;
- (h) 서열번호 70의 아미노산 서열;
- (i) 서열번호 71의 아미노산 서열;
- (j) 서열번호 72의 아미노산 서열;
- (k) (g) 및 (h) 둘 다;

- (l) (i) 및 (j) 둘 다;
- (m) 서열번호 73의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 73의 위치 180의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 73의 위치 244의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 73의 위치 246의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 73의 위치 247의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (n) 서열번호 74의 아미노산 서열로서, 서열번호 74의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (o) (m) 및 (n) 둘 다;
- (p) 서열번호 75의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 75의 위치 158의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 75의 위치 222의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 75의 위치 224의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 75의 위치 225의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (q) 서열번호 76의 아미노산 서열로서, 서열번호 76의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (r) (p) 및 (q) 둘 다;
- (s) 서열번호 77의 아미노산 서열;
- (t) 서열번호 78의 아미노산 서열;
- (u) 서열번호 79의 아미노산 서열;
- (v) 서열번호 80의 아미노산 서열;
- (w) (s) 및 (t) 둘 다;
- (x) (u) 및 (v) 둘 다;
- (y) 서열번호 81의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 81의 위치 177의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 81의 위치 241의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 81의 위치 243의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 81의 위치 244의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (z) 서열번호 82의 아미노산 서열로서, 서열번호 82의 위치 189의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (aa) (y) 및 (z) 둘 다;
- (bb) 서열번호 83의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 83의 위치 160의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 83의 위치 224의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 83의 위치 226의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 83의 위치 227의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (cc) 서열번호 84의 아미노산 서열로서, 서열번호 84의 위치 170의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (dd) (bb) 및 (cc) 둘 다;
- (ee) 서열번호 85의 아미노산 서열;

- (ff) 서열번호 86의 아미노산 서열;
- (gg) 서열번호 87의 아미노산 서열;
- (hh) 서열번호 88의 아미노산 서열;
- (ii) (ee) 및 (ff) 둘 다;
- (jj) (gg) 및 (hh) 둘 다;
- (kk) 서열번호 89의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 89의 위치 183의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 89의 위치 247의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 89의 위치 249의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 89의 위치 250의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (ll) 서열번호 90의 아미노산 서열로서, 서열번호 90의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (mm) (kk) 및 (ll) 둘 다;
- (nn) 서열번호 91의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 91의 위치 161의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 91의 위치 225의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 91의 위치 227의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 91의 위치 228의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (oo) 서열번호 92의 아미노산 서열로서, 서열번호 92의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (pp) (nn) 및 (oo) 둘 다;
- (qq) 서열번호 93의 아미노산 서열;
- (rr) 서열번호 94의 아미노산 서열;
- (ss) 서열번호 95의 아미노산 서열;
- (tt) 서열번호 96의 아미노산 서열;
- (uu) (qq) 및 (rr) 둘 다;
- (vv) (ss) 및 (tt) 둘 다;
- (ww) 서열번호 97의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 97의 위치 178의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 97의 위치 242의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 97의 위치 244의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 97의 위치 245의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (xx) 서열번호 98의 아미노산 서열로서, 서열번호 98의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (yy) (ww) 및 (xx) 둘 다;
- (zz) 서열번호 99의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 99의 위치 157의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 99의 위치 221의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 99의 위치 223의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

- (iv) 서열번호 99의 위치 224의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (aaa) 서열번호 100의 아미노산 서열로서, 서열번호 100의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (bbb) (zz) 및 (aaa) 둘 다;
- (ccc) 서열번호 101의 아미노산 서열;
- (ddd) 서열번호 102의 아미노산 서열;
- (eee) 서열번호 103의 아미노산 서열;
- (fff) 서열번호 104의 아미노산 서열;
- (ggg) (ccc) 및 (ddd) 둘 다;
- (hhh) (eee) 및 (fff) 둘 다;
- (iii) 서열번호 189의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 189의 위치 176의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 189의 위치 240의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 189의 위치 242의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 189의 위치 243의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (jjj) 서열번호 190의 아미노산 서열로서, 서열번호 190의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (kkk) (iii) 및 (jjj) 둘 다;
- (lll) 서열번호 191의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 191의 위치 157의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 191의 위치 221의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 191의 위치 223의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 191의 위치 224의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (mmm) 서열번호 192의 아미노산 서열로서, 서열번호 192의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (nnn) (lll) 및 (mmm) 둘 다;
- (ooo) 서열번호 193의 아미노산 서열;
- (ppp) 서열번호 194의 아미노산 서열;
- (qqq) 서열번호 195의 아미노산 서열;
- (rrr) 서열번호 196의 아미노산 서열;
- (sss) (ooo) 및 (ppp) 둘 다;
- (ttt) (qqq) 및 (rrr) 둘 다;
- (uuu) 서열번호 197의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 197의 위치 181의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 197의 위치 245의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 197의 위치 247의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 197의 위치 248의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (vvv) 서열번호 198의 아미노산 서열로서, 서열번호 198의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (www) (uuu) 및 (vvv) 둘 다;

- (xxx) 서열번호 199의 아미노산 서열로서,
 (i) 서열번호 199의 위치 161의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 (ii) 서열번호 199의 위치 225의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 (iii) 서열번호 199의 위치 227의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 (iv) 서열번호 199의 위치 228의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
 (yyy) 서열번호 200의 아미노산 서열로서, 서열번호 200의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
 (zzz) (xxx) 및 (yyy) 둘 다;
 (aaaa) 서열번호 201의 아미노산 서열;
 (bbbb) 서열번호 202의 아미노산 서열;
 (cccc) 서열번호 203의 아미노산 서열;
 (dddd) 서열번호 204의 아미노산 서열;
 (eeee) (aaaa) 및 (bbbb) 둘 다;
 (ffff) (cccc) 및 (dddd) 둘 다;
 (gggg) 서열번호 205의 아미노산 서열로서,
 (i) 서열번호 205의 위치 184의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 (ii) 서열번호 205의 위치 248의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 (iii) 서열번호 205의 위치 250의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 (iv) 서열번호 205의 위치 251의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
 (hhhh) 서열번호 206의 아미노산 서열로서, 서열번호 206의 위치 190의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
 (iiii) (gggg) 및 (hhhh) 둘 다;
 (jjjj) 서열번호 207의 아미노산 서열로서,
 (i) 서열번호 207의 위치 163의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 (ii) 서열번호 207의 위치 227의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 (iii) 서열번호 207의 위치 229의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 (iv) 서열번호 207의 위치 230의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
 (kkkk) 서열번호 208의 아미노산 서열로서, 서열번호 208의 위치 164의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
 (llll) (jjjj) 및 (kkkk) 둘 다;
 (mmmm) 서열번호 209의 아미노산 서열;
 (nnnn) 서열번호 210의 아미노산 서열;
 (oooo) 서열번호 211의 아미노산 서열;
 (pppp) 서열번호 212의 아미노산 서열;
 (qqqq) (mmmm) 및 (nnnn) 둘 다;
 (rrrr) (oooo) 및 (pppp) 둘 다;
 (ssss) 서열번호 213의 아미노산 서열로서,
 (i) 서열번호 213의 위치 183의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 (ii) 서열번호 213의 위치 247의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열번호 213의 위치 249의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열번호 213의 위치 250의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;

(tttt) 서열번호 214의 아미노산 서열로서, 서열번호 214의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;

(uuuu) (ssss) 및 (tttt) 둘 다;

(vvvv) 서열번호 215의 아미노산 서열로서,

(i) 서열번호 215의 위치 161의 X가 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열번호 215의 위치 225의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열번호 215의 위치 227의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열번호 215의 위치 228의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;

(www) 서열번호 216의 아미노산 서열로서, 서열번호 216의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;

(xxxx) (vvvv) 및 (www) 둘 다;

(yyyy) 서열번호 217의 아미노산 서열;

(zzzz) 서열번호 218의 아미노산 서열;

(aaaaa) 서열번호 219의 아미노산 서열;

(bbbbb) 서열번호 220의 아미노산 서열;

(ccccc) (yyyy) 및 (zzzz) 둘 다;

(ddddd) (aaaaa) 및 (bbbbb) 둘 다;

(eeee) 서열번호 221의 아미노산 서열로서,

(i) 서열번호 221의 위치 180의 X가 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열번호 221의 위치 244의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열번호 221의 위치 246의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열번호 221의 위치 247의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;

(fffff) 서열번호 222의 아미노산 서열로서, 서열번호 222의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;

(ggggg) (eeee) 및 (fffff) 둘 다;

(hhhhh) 서열번호 223의 아미노산 서열로서,

(i) 서열번호 223의 위치 158의 X가 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열번호 223의 위치 222의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열번호 223의 위치 224의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열번호 223의 위치 225의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;

(iiii) 서열번호 224의 아미노산 서열로서, 서열번호 224의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;

(jjjjj) (hhhhh) 및 (iiii) 둘 다;

(kkkkk) 서열번호 225의 아미노산 서열;

(lllll) 서열번호 226의 아미노산 서열;

(mmmm) 서열번호 227의 아미노산 서열;

(nnnnn) 서열번호 228의 아미노산 서열;

(oooo) (kkkkk) 및 (lllll) 둘 다;

(ppppp) (mmmmm) 및 (nnnnn) 둘 다;
 (qqqqq) 서열번호 229의 아미노산 서열로서,
 (i) 서열번호 229의 위치 184의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 (ii) 서열번호 229의 위치 248의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 (iii) 서열번호 229의 위치 250의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 (iv) 서열번호 229의 위치 251의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
 (rrrrr) 서열번호 230의 아미노산 서열로서, 서열번호 230의 위치 189의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
 (sssss) (qqqqq) 및 (rrrrr) 둘 다;
 (ttttt) 서열번호 231의 아미노산 서열로서,
 (i) 서열번호 231의 위치 163의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 (ii) 서열번호 231의 위치 227의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 (iii) 서열번호 231의 위치 229의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 (iv) 서열번호 231의 위치 230의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
 (uuuuu) 서열번호 232의 아미노산 서열로서, 서열번호 232의 위치 170의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
 (vvvvv) (ttttt) 및 (uuuuu) 둘 다;
 (wwwww) 서열번호 233의 아미노산 서열;
 (xxxxx) 서열번호 234의 아미노산 서열;
 (yyyyy) 서열번호 235의 아미노산 서열;
 (zzzzz) 서열번호 236의 아미노산 서열;
 (aaaaa) (wwwww) 및 (xxxxx) 둘 다;
 (bbbbbb) (yyyyy) 및 (zzzzz) 둘 다;
 (ccccc) 서열번호 237의 아미노산 서열로서,
 (i) 서열번호 237의 위치 184의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 (ii) 서열번호 237의 위치 248의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 (iii) 서열번호 237의 위치 250의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 (iv) 서열번호 237의 위치 251의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
 (ddddd) 서열번호 238의 아미노산 서열로서, 서열번호 238의 위치 189의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
 (eeeeee) (ccccc) 및 (ddddd) 둘 다;
 (ffffff) 서열번호 239의 아미노산 서열로서,
 (i) 서열번호 239의 위치 163의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 (ii) 서열번호 239의 위치 227의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 (iii) 서열번호 239의 위치 229의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 (iv) 서열번호 239의 위치 230의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
 (ggggg) 서열번호 240의 아미노산 서열로서, 서열번호 240의 위치 170의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
 (hhhhh) (ffffff) 및 (ggggg) 둘 다;
 (iiiiii) 서열번호 241의 아미노산 서열;

(jjjjjj) 서열번호 242의 아미노산 서열;
 (kkkkkk) 서열번호 243의 아미노산 서열;
 (llllll) 서열번호 244의 아미노산 서열;
 (mmmmm) (iiiiii) 및 (jjjjjj) 둘 다; 또는
 (nnnnn) (kkkkkk) 및 (llllll) 둘 다
 를 포함하는 단리되거나 정제된 T 세포 수용체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 T 세포 수용체의 기능성 부분을 포함하는 단리되거나 정제된 폴리펩티드로서, 상기 기능성 부분이

- (a) 서열번호 1 내지 3 모두,
- (b) 서열번호 4 내지 6 모두,
- (c) 서열번호 1 내지 6 모두,
- (d) 서열번호 11 내지 13 모두,
- (e) 서열번호 14 내지 16 모두,
- (f) 서열번호 11 내지 16 모두,
- (g) 서열번호 21 내지 23 모두,
- (h) 서열번호 24 내지 26 모두,
- (i) 서열번호 21 내지 26 모두,
- (j) 서열번호 31 내지 33 모두,
- (k) 서열번호 34 내지 36 모두,
- (l) 서열번호 31 내지 36 모두,
- (m) 서열번호 41 내지 43 모두,
- (n) 서열번호 44 내지 46 모두,
- (o) 서열번호 41 내지 46 모두,
- (p) 서열번호 119 내지 121 모두,
- (q) 서열번호 122 내지 124 모두,
- (r) 서열번호 119 내지 124 모두,
- (s) 서열번호 129 내지 131 모두,
- (t) 서열번호 132 내지 134 모두,
- (u) 서열번호 129 내지 134 모두,
- (v) 서열번호 139 내지 141 모두,
- (w) 서열번호 142 내지 144 모두,
- (x) 서열번호 139 내지 144 모두,
- (y) 서열번호 149 내지 151 모두,
- (z) 서열번호 152 내지 154 모두,
- (aa) 서열번호 149 내지 154 모두,

- (bb) 서열번호 159 내지 161 모두,
- (cc) 서열번호 162 내지 164 모두,
- (dd) 서열번호 159 내지 164 모두,
- (ee) 서열번호 169 내지 171 모두,
- (ff) 서열번호 172 내지 174 모두,
- (gg) 서열번호 169 내지 174 모두,
- (hh) 서열번호 179 내지 181 모두,
- (ii) 서열번호 182 내지 184 모두, 또는
- (jj) 서열번호 179 내지 184 모두

의 아미노산 서열을 포함하는 단리되거나 정제된 폴리펩티드.

청구항 13

제12항에 있어서,

기능성 부분이

- (1) 서열번호 7,
- (2) 서열번호 8,
- (3) 서열번호 9,
- (4) 서열번호 10,
- (5) 서열번호 17,
- (6) 서열번호 18,
- (7) 서열번호 19,
- (8) 서열번호 20,
- (9) 서열번호 27,
- (10) 서열번호 28,
- (11) 서열번호 29,
- (12) 서열번호 30,
- (13) 서열번호 37,
- (14) 서열번호 38,
- (15) 서열번호 39,
- (16) 서열번호 40,
- (17) 서열번호 47,
- (18) 서열번호 48,
- (19) 서열번호 49,
- (20) 서열번호 50,
- (21) 서열번호 125,
- (22) 서열번호 126,

- (23) 서열번호 127,
- (24) 서열번호 128,
- (25) 서열번호 135,
- (26) 서열번호 136,
- (27) 서열번호 137,
- (28) 서열번호 138,
- (29) 서열번호 145,
- (30) 서열번호 146,
- (31) 서열번호 147,
- (32) 서열번호 148,
- (33) 서열번호 155,
- (34) 서열번호 156,
- (35) 서열번호 157,
- (36) 서열번호 158,
- (37) 서열번호 165,
- (38) 서열번호 166,
- (39) 서열번호 167,
- (40) 서열번호 168,
- (41) 서열번호 175,
- (42) 서열번호 176,
- (43) 서열번호 177,
- (44) 서열번호 178,
- (45) 서열번호 185,
- (46) 서열번호 186,
- (47) 서열번호 187,
- (48) 서열번호 188,
- (49) 서열번호 7 및 8 둘 다,
- (50) 서열번호 9 및 10 둘 다,
- (51) 서열번호 17 및 18 둘 다,
- (52) 서열번호 19 및 20 둘 다,
- (53) 서열번호 27 및 28 둘 다,
- (54) 서열번호 29 및 30 둘 다,
- (55) 서열번호 37 및 38 둘 다,
- (56) 서열번호 39 및 40 둘 다,
- (57) 서열번호 47 및 48 둘 다,
- (58) 서열번호 49 및 50 둘 다,

- (59) 서열번호 125 및 126 둘 다,
- (60) 서열번호 127 및 128 둘 다,
- (61) 서열번호 135 및 136 둘 다,
- (62) 서열번호 137 및 138 둘 다,
- (63) 서열번호 145 및 146 둘 다,
- (64) 서열번호 147 및 148 둘 다,
- (65) 서열번호 155 및 156 둘 다,
- (66) 서열번호 157 및 158 둘 다,
- (67) 서열번호 165 및 166 둘 다,
- (68) 서열번호 167 및 168 둘 다,
- (69) 서열번호 175 및 176 둘 다,
- (70) 서열번호 177 및 178 둘 다,
- (71) 서열번호 185 및 186 둘 다, 또는
- (72) 서열번호 187 및 188 둘 다

의 아미노산 서열을 포함하는 단리되거나 정제된 폴리펩티드.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서,

- (a) 서열번호 59의 아미노산 서열로서,
 - (i) 서열번호 59의 위치 48의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 - (ii) 서열번호 59의 위치 112의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 - (iii) 서열번호 59의 위치 114의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 - (iv) 서열번호 59의 위치 115의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (b) 서열번호 60의 아미노산 서열로서, 서열번호 60의 위치 57의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열; 또는
- (c) (a) 및 (b) 둘 다

를 추가로 포함하는 단리되거나 정제된 폴리펩티드.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 서열번호 65의 아미노산 서열로서,
 - (i) 서열번호 65의 위치 180의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 - (ii) 서열번호 65의 위치 244의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 - (iii) 서열번호 65의 위치 246의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 - (iv) 서열번호 65의 위치 247의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (b) 서열번호 66의 아미노산 서열로서, 서열번호 66의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (c) (a) 및 (b) 둘 다;
- (d) 서열번호 67의 아미노산 서열로서,

- (i) 서열번호 67의 위치 158의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 67의 위치 222의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 67의 위치 224의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 67의 위치 225의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (e) 서열번호 68의 아미노산 서열로서, 서열번호 68의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (f) (d) 및 (e) 둘 다;
- (g) 서열번호 69의 아미노산 서열;
- (h) 서열번호 70의 아미노산 서열;
- (i) 서열번호 71의 아미노산 서열;
- (j) 서열번호 72의 아미노산 서열;
- (k) (g) 및 (h) 둘 다;
- (l) (i) 및 (j) 둘 다;
- (m) 서열번호 73의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 73의 위치 180의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 73의 위치 244의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 73의 위치 246의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 73의 위치 247의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (n) 서열번호 74의 아미노산 서열로서, 서열번호 74의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (o) (m) 및 (n) 둘 다;
- (p) 서열번호 75의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 75의 위치 158의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 75의 위치 222의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 75의 위치 224의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 75의 위치 225의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (q) 서열번호 76의 아미노산 서열로서, 서열번호 76의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (r) (p) 및 (q) 둘 다;
- (s) 서열번호 77의 아미노산 서열;
- (t) 서열번호 78의 아미노산 서열;
- (u) 서열번호 79의 아미노산 서열;
- (v) 서열번호 80의 아미노산 서열;
- (w) (s) 및 (t) 둘 다;
- (x) (u) 및 (v) 둘 다;
- (y) 서열번호 81의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 81의 위치 177의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 81의 위치 241의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 81의 위치 243의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

- (iv) 서열번호 81의 위치 244의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (z) 서열번호 82의 아미노산 서열로서, 서열번호 82의 위치 189의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (aa) (y) 및 (z) 둘 다;
- (bb) 서열번호 83의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 83의 위치 160의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 83의 위치 224의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 83의 위치 226의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 83의 위치 227의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (cc) 서열번호 84의 아미노산 서열로서, 서열번호 84의 위치 170의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (dd) (bb) 및 (cc) 둘 다;
- (ee) 서열번호 85의 아미노산 서열;
- (ff) 서열번호 86의 아미노산 서열;
- (gg) 서열번호 87의 아미노산 서열;
- (hh) 서열번호 88의 아미노산 서열;
- (ii) (ee) 및 (ff) 둘 다;
- (jj) (gg) 및 (hh) 둘 다;
- (kk) 서열번호 89의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 89의 위치 183의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 89의 위치 247의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 89의 위치 249의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 89의 위치 250의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (ll) 서열번호 90의 아미노산 서열로서, 서열번호 90의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (mm) (kk) 및 (ll) 둘 다;
- (nn) 서열번호 91의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 91의 위치 161의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 91의 위치 225의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 91의 위치 227의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 91의 위치 228의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (oo) 서열번호 92의 아미노산 서열로서, 서열번호 92의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (pp) (nn) 및 (oo) 둘 다;
- (qq) 서열번호 93의 아미노산 서열;
- (rr) 서열번호 94의 아미노산 서열;
- (ss) 서열번호 95의 아미노산 서열;
- (tt) 서열번호 96의 아미노산 서열;
- (uu) (qq) 및 (rr) 둘 다;
- (vv) (ss) 및 (tt) 둘 다;

- (ww) 서열번호 97의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 97의 위치 178의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 97의 위치 242의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 97의 위치 244의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 97의 위치 245의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (xx) 서열번호 98의 아미노산 서열로서, 서열번호 98의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (yy) (ww) 및 (xx) 둘 다;
- (zz) 서열번호 99의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 99의 위치 157의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 99의 위치 221의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 99의 위치 223의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 99의 위치 224의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (aaa) 서열번호 100의 아미노산 서열로서, 서열번호 100의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (bbb) (zz) 및 (aaa) 둘 다;
- (ccc) 서열번호 101의 아미노산 서열;
- (ddd) 서열번호 102의 아미노산 서열;
- (eee) 서열번호 103의 아미노산 서열;
- (fff) 서열번호 104의 아미노산 서열;
- (ggg) (ccc) 및 (ddd) 둘 다;
- (hhh) (eee) 및 (fff) 둘 다;
- (iii) 서열번호 189의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 189의 위치 176의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 189의 위치 240의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 189의 위치 242의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 189의 위치 243의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (jjj) 서열번호 190의 아미노산 서열로서, 서열번호 190의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (kkk) (iii) 및 (jjj) 둘 다;
- (lll) 서열번호 191의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 191의 위치 157의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 191의 위치 221의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 191의 위치 223의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 191의 위치 224의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (mmm) 서열번호 192의 아미노산 서열로서, 서열번호 192의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (nnn) (lll) 및 (mmm) 둘 다;
- (ooo) 서열번호 193의 아미노산 서열;
- (ppp) 서열번호 194의 아미노산 서열;

(qqq) 서열번호 195의 아미노산 서열;
 (rrr) 서열번호 196의 아미노산 서열;
 (sss) (ooo) 및 (ppp) 둘 다;
 (ttt) (qqq) 및 (rrr) 둘 다;
 (uuu) 서열번호 197의 아미노산 서열로서,
 (i) 서열번호 197의 위치 181의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 (ii) 서열번호 197의 위치 245의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 (iii) 서열번호 197의 위치 247의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 (iv) 서열번호 197의 위치 248의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
 (vvv) 서열번호 198의 아미노산 서열로서, 서열번호 198의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
 (www) (uuu) 및 (vvv) 둘 다;
 (xxx) 서열번호 199의 아미노산 서열로서,
 (i) 서열번호 199의 위치 161의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 (ii) 서열번호 199의 위치 225의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 (iii) 서열번호 199의 위치 227의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 (iv) 서열번호 199의 위치 228의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
 (yyy) 서열번호 200의 아미노산 서열로서, 서열번호 200의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
 (zzz) (xxx) 및 (yyy) 둘 다;
 (aaaa) 서열번호 201의 아미노산 서열;
 (bbbb) 서열번호 202의 아미노산 서열;
 (cccc) 서열번호 203의 아미노산 서열;
 (dddd) 서열번호 204의 아미노산 서열;
 (eeee) (aaaa) 및 (bbbb) 둘 다;
 (ffff) (cccc) 및 (dddd) 둘 다;
 (gggg) 서열번호 205의 아미노산 서열로서,
 (i) 서열번호 205의 위치 184의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 (ii) 서열번호 205의 위치 248의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 (iii) 서열번호 205의 위치 250의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 (iv) 서열번호 205의 위치 251의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
 (hhhh) 서열번호 206의 아미노산 서열로서, 서열번호 206의 위치 190의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
 (iiii) (gggg) 및 (hhhh) 둘 다;
 (jjjj) 서열번호 207의 아미노산 서열로서,
 (i) 서열번호 207의 위치 163의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 (ii) 서열번호 207의 위치 227의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 (iii) 서열번호 207의 위치 229의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 (iv) 서열번호 207의 위치 230의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;

(kkkk) 서열번호 208의 아미노산 서열로서, 서열번호 208의 위치 164의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
 (llll) (jjjj) 및 (kkkk) 둘 다;
 (mmmm) 서열번호 209의 아미노산 서열;
 (nnnn) 서열번호 210의 아미노산 서열;
 (oooo) 서열번호 211의 아미노산 서열;
 (pppp) 서열번호 212의 아미노산 서열;
 (qqqq) (mmmm) 및 (nnnn) 둘 다;
 (rrrr) (oooo) 및 (pppp) 둘 다;
 (ssss) 서열번호 213의 아미노산 서열로서,
 (i) 서열번호 213의 위치 183의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 (ii) 서열번호 213의 위치 247의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 (iii) 서열번호 213의 위치 249의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 (iv) 서열번호 213의 위치 250의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
 (tttt) 서열번호 214의 아미노산 서열로서, 서열번호 214의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
 (uuuu) (ssss) 및 (tttt) 둘 다;
 (vvvv) 서열번호 215의 아미노산 서열로서,
 (i) 서열번호 215의 위치 161의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 (ii) 서열번호 215의 위치 225의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 (iii) 서열번호 215의 위치 227의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 (iv) 서열번호 215의 위치 228의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
 (www) 서열번호 216의 아미노산 서열로서, 서열번호 216의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
 (xxxx) (vvvv) 및 (www) 둘 다;
 (yyyy) 서열번호 217의 아미노산 서열;
 (zzzz) 서열번호 218의 아미노산 서열;
 (aaaaa) 서열번호 219의 아미노산 서열;
 (bbbbb) 서열번호 220의 아미노산 서열;
 (ccccc) (yyyy) 및 (zzzz) 둘 다;
 (ddddd) (aaaaa) 및 (bbbbb) 둘 다;
 (eeee) 서열번호 221의 아미노산 서열로서,
 (i) 서열번호 221의 위치 180의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 (ii) 서열번호 221의 위치 244의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 (iii) 서열번호 221의 위치 246의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 (iv) 서열번호 221의 위치 247의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
 (fffff) 서열번호 222의 아미노산 서열로서, 서열번호 222의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
 (ggggg) (eeee) 및 (fffff) 둘 다;
 (hhhhh) 서열번호 223의 아미노산 서열로서,

- (i) 서열번호 223의 위치 158의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 223의 위치 222의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 223의 위치 224의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 223의 위치 225의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (iiiiii) 서열번호 224의 아미노산 서열로서, 서열번호 224의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (jjjjjj) (hhhhh) 및 (iiiiii) 둘 다;
- (kkkkkk) 서열번호 225의 아미노산 서열;
- (llllll) 서열번호 226의 아미노산 서열;
- (mmmmm) 서열번호 227의 아미노산 서열;
- (nnnnn) 서열번호 228의 아미노산 서열;
- (ooooo) (kkkkk) 및 (lllll) 둘 다;
- (ppppp) (mmmmm) 및 (nnnnn) 둘 다;
- (qqqqq) 서열번호 229의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 229의 위치 184의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 229의 위치 248의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 229의 위치 250의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 229의 위치 251의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (rrrrr) 서열번호 230의 아미노산 서열로서, 서열번호 230의 위치 189의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (sssss) (qqqqq) 및 (rrrrr) 둘 다;
- (ttttt) 서열번호 231의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 231의 위치 163의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 231의 위치 227의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 231의 위치 229의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 231의 위치 230의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
- (uuuuu) 서열번호 232의 아미노산 서열로서, 서열번호 232의 위치 170의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
- (vvvvv) (ttttt) 및 (uuuuu) 둘 다;
- (wwwww) 서열번호 233의 아미노산 서열;
- (xxxxx) 서열번호 234의 아미노산 서열;
- (yyyyy) 서열번호 235의 아미노산 서열;
- (zzzzz) 서열번호 236의 아미노산 서열;
- (aaaaa) (wwwww) 및 (xxxxx) 둘 다;
- (bbbbbb) (yyyyy) 및 (zzzzz) 둘 다;
- (cccccc) 서열번호 237의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 237의 위치 184의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 237의 위치 248의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 237의 위치 250의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열번호 237의 위치 251의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
 (ddddd) 서열번호 238의 아미노산 서열로서, 서열번호 238의 위치 189의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
 (eeeeee) (ccccc) 및 (ddddd) 둘 다;
 (ffffff) 서열번호 239의 아미노산 서열로서,
 (i) 서열번호 239의 위치 163의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 (ii) 서열번호 239의 위치 227의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 (iii) 서열번호 239의 위치 229의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 (iv) 서열번호 239의 위치 230의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열;
 (ggggg) 서열번호 240의 아미노산 서열로서, 서열번호 240의 위치 170의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열;
 (hhhhh) (ffffff) 및 (ggggg) 둘 다;
 (iiiiii) 서열번호 241의 아미노산 서열;
 (jjjjj) 서열번호 242의 아미노산 서열;
 (kkkkk) 서열번호 243의 아미노산 서열;
 (lllll) 서열번호 244의 아미노산 서열;
 (mmmmm) (iiiiii) 및 (jjjjj) 둘 다; 또는
 (nnnnn) (kkkkk) 및 (lllll) 둘 다
 를 포함하는 단리되거나 정제된 폴리펩티드.

청구항 16

(a) 서열번호 1 내지 3의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열번호 4 내지 6의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
 (b) 서열번호 11 내지 13의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열번호 14 내지 16의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
 (c) 서열번호 21 내지 23의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열번호 24 내지 26의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
 (d) 서열번호 31 내지 33의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열번호 34 내지 36의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
 (e) 서열번호 41 내지 43의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열번호 44 내지 46의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
 (f) 서열번호 119 내지 121 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열번호 122 내지 124 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
 (g) 서열번호 129 내지 131 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열번호 132 내지 134 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
 (h) 서열번호 139 내지 141 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열번호 142 내지 144 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
 (i) 서열번호 149 내지 151 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열번호 152 내지 154 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
 (j) 서열번호 159 내지 161 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열번호 162 내지 164 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄;
 (k) 서열번호 169 내지 171 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄 및 서열번호 172 내지 174 모

두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; 또는

(1) 서열번호 179 내지 181 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 182 내지 184 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠

를 포함하는 단리되거나 정제된 단백질.

청구항 17

제16항에 있어서,

(i) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하거나;

(ii) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하거나;

(iii) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하거나;

(iv) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하거나;

(v) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하거나;

(vi) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하거나;

(vii) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하거나;

(viii) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 39의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하거나;

(ix) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하거나;

(x) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하거나;

(xi) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 125의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 126의 아미노산 서열을 포함하거나;

(xii) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함하거나;

(xiii) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 135의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 136의 아미노산 서열을 포함하거나;

(xiv) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 137의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하거나;

(xv) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 145의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 146의 아미노산 서열을 포함하거나;

(xvi) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 147의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 148의 아미노산 서열을 포함하거나;

(xvii) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 155의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 156의 아미노산 서열을 포함하거나;

(xviii) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 157의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 158의

아미노산 서열을 포함하거나;

(xix) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 166의 아미노산 서열을 포함하거나;

(xx) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 167의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 168의 아미노산 서열을 포함하거나;

(xxi) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 175의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 176의 아미노산 서열을 포함하거나;

(xxii) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 177의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 178의 아미노산 서열을 포함하거나;

(xxiii) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 185의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 186의 아미노산 서열을 포함하거나;

(xxiv) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 188의 아미노산 서열을 포함하는,

단리되거나 정제된 단백질.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서,

(a) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 59의 아미노산 서열로서,

(i) 서열번호 59의 위치 48의 X가 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열번호 59의 위치 112의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열번호 59의 위치 114의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열번호 59의 위치 115의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 추가로 포함하거나;

(b) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 60의 아미노산 서열로서, 서열번호 60의 위치 57의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 추가로 포함하거나;

(c) (a) 및 (b) 둘 다인,

단리되거나 정제된 단백질.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 65의 아미노산 서열로서,

(i) 서열번호 65의 위치 180의 X가 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열번호 65의 위치 244의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열번호 65의 위치 246의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열번호 65의 위치 247의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;

(b) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 66의 아미노산 서열로서, 서열번호 66의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;

(c) (a) 및 (b) 둘 다이거나;

(d) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 67의 아미노산 서열로서,

- (i) 서열번호 67의 위치 158의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 67의 위치 222의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 67의 위치 224의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 67의 위치 225의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (e) 제2 폴리펩티드쇄가 서열번호 68의 아미노산 서열로서, 서열번호 68의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (f) (d) 및 (e) 둘 다이거나;
- (g) 제1 폴리펩티드쇄가 서열번호 69의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (h) 제2 폴리펩티드쇄가 서열번호 70의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (i) 제1 폴리펩티드쇄가 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (j) 제2 폴리펩티드쇄가 서열번호 72의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (k) (g) 및 (h) 둘 다이거나;
- (l) (i) 및 (j) 둘 다이거나;
- (m) 제1 폴리펩티드쇄가 서열번호 73의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 73의 위치 180의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 73의 위치 244의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 73의 위치 246의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 73의 위치 247의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (n) 제2 폴리펩티드쇄가 서열번호 74의 아미노산 서열로서, 서열번호 74의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (o) (m) 및 (n) 둘 다이거나;
- (p) 제1 폴리펩티드쇄가 서열번호 75의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 75의 위치 158의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 75의 위치 222의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 75의 위치 224의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 75의 위치 225의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (q) 제2 폴리펩티드쇄가 서열번호 76의 아미노산 서열로서, 서열번호 76의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (r) (p) 및 (q) 둘 다이거나;
- (s) 제1 폴리펩티드쇄가 서열번호 77의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (t) 제2 폴리펩티드쇄가 서열번호 78의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (u) 제1 폴리펩티드쇄가 서열번호 79의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (v) 제2 폴리펩티드쇄가 서열번호 80의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (w) (s) 및 (t) 둘 다이거나;

- (x) (u) 및 (v) 둘 다이거나;
- (y) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 81의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 81의 위치 177의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 81의 위치 241의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 81의 위치 243의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 81의 위치 244의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (z) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 82의 아미노산 서열로서, 서열번호 82의 위치 189의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (aa) (y) 및 (z) 둘 다이거나;
- (bb) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 83의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 83의 위치 160의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 83의 위치 224의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 83의 위치 226의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 83의 위치 227의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (cc) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 84의 아미노산 서열로서, 서열번호 84의 위치 170의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (dd) (bb) 및 (cc) 둘 다이거나;
- (ee) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 85의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (ff) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 86의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (gg) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 87의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (hh) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 88의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (ii) (ee) 및 (ff) 둘 다이거나;
- (jj) (gg) 및 (hh) 둘 다이거나;
- (kk) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 89의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 89의 위치 183의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 89의 위치 247의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 89의 위치 249의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 89의 위치 250의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (ll) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 90의 아미노산 서열로서, 서열번호 90의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (mm) (kk) 및 (ll) 둘 다이거나;
- (nn) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 91의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 91의 위치 161의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 91의 위치 225의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

- (iii) 서열번호 91의 위치 227의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 91의 위치 228의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (oo) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 92의 아미노산 서열로서, 서열번호 92의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (pp) (nn) 및 (oo) 둘 다이거나;
- (qq) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 93의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (rr) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 94의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (ss) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (tt) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 96의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (uu) (qq) 및 (rr) 둘 다이거나;
- (vv) (ss) 및 (tt) 둘 다이거나;
- (ww) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 97의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 97의 위치 178의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 97의 위치 242의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 97의 위치 244의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 97의 위치 245의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (xx) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 98의 아미노산 서열로서, 서열번호 98의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (yy) (ww) 및 (xx) 둘 다이거나;
- (zz) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 99의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 99의 위치 157의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 99의 위치 221의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 99의 위치 223의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 99의 위치 224의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (aaa) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 100의 아미노산 서열로서, 서열번호 100의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (bbb) (zz) 및 (aaa) 둘 다이거나;
- (ccc) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 101의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (ddd) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 102의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (eee) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 103의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (fff) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 104의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (ggg) (ccc) 및 (ddd) 둘 다이거나;
- (hhh) (eee) 및 (fff) 둘 다이거나;
- (iii) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 189의 아미노산 서열로서,

- (i) 서열번호 189의 위치 176의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 189의 위치 240의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 189의 위치 242의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 189의 위치 243의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (jjj) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 190의 아미노산 서열로서, 서열번호 190의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (kkk) (iii) 및 (jjj) 둘 다이거나;
- (lll) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 191의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 191의 위치 157의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 191의 위치 221의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 191의 위치 223의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 191의 위치 224의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (mmm) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 192의 아미노산 서열로서, 서열번호 192의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (nnn) (lll) 및 (mmm) 둘 다이거나;
- (ooo) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 193의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (ppp) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 194의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (qqq) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (rrr) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 196의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (sss) (ooo) 및 (ppp) 둘 다이거나;
- (ttt) (qqq) 및 (rrr) 둘 다이거나;
- (uuu) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 197의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 197의 위치 181의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 197의 위치 245의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 197의 위치 247의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 197의 위치 248의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (vvv) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 198의 아미노산 서열로서, 서열번호 198의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (www) (uuu) 및 (vvv) 둘 다이거나;
- (xxx) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 199의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 199의 위치 161의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 199의 위치 225의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 199의 위치 227의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 199의 위치 228의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;

(yyy) 제2 폴리펩티드 쇄가 서열번호 200의 아미노산 서열로서, 서열번호 200의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;

(zzz) (xxx) 및 (yyy) 둘 다이거나;

(aaaa) 제1 폴리펩티드 쇄가 서열번호 201의 아미노산 서열을 포함하거나;

(bbbb) 제2 폴리펩티드 쇄가 서열번호 202의 아미노산 서열을 포함하거나;

(cccc) 제1 폴리펩티드 쇄가 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하거나;

(dddd) 제2 폴리펩티드 쇄가 서열번호 204의 아미노산 서열을 포함하거나;

(eeee) (aaaa) 및 (bbbb) 둘 다이거나;

(ffff) (cccc) 및 (dddd) 둘 다이거나;

(gggg) 제1 폴리펩티드 쇄가 서열번호 205의 아미노산 서열로서,

(i) 서열번호 205의 위치 184의 X가 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열번호 205의 위치 248의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열번호 205의 위치 250의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열번호 205의 위치 251의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;

(hhhh) 제2 폴리펩티드 쇄가 서열번호 206의 아미노산 서열로서, 서열번호 206의 위치 190의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;

(iiii) (gggg) 및 (hhhh) 둘 다이거나;

(jjjj) 제1 폴리펩티드 쇄가 서열번호 207의 아미노산 서열로서,

(i) 서열번호 207의 위치 163의 X가 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열번호 207의 위치 227의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열번호 207의 위치 229의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열번호 207의 위치 230의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;

(kkkk) 제2 폴리펩티드 쇄가 서열번호 208의 아미노산 서열로서, 서열번호 208의 위치 164의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;

(llll) (jjjj) 및 (kkkk) 둘 다이거나;

(mmmm) 제1 폴리펩티드 쇄가 서열번호 209의 아미노산 서열을 포함하거나;

(nnnn) 제2 폴리펩티드 쇄가 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하거나;

(oooo) 제1 폴리펩티드 쇄가 서열번호 211의 아미노산 서열을 포함하거나;

(pppp) 제2 폴리펩티드 쇄가 서열번호 212의 아미노산 서열을 포함하거나;

(qqqq) (mmmm) 및 (nnnn) 둘 다이거나;

(rrrr) (oooo) 및 (pppp) 둘 다이거나;

(ssss) 제1 폴리펩티드 쇄가 서열번호 213의 아미노산 서열로서,

(i) 서열번호 213의 위치 183의 X가 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열번호 213의 위치 247의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열번호 213의 위치 249의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

- (iv) 서열번호 213의 위치 250의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (tttt) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 214의 아미노산 서열로서, 서열번호 214의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (uuuu) (ssss) 및 (tttt) 둘 다이거나;
- (vvvv) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 215의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 215의 위치 161의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 215의 위치 225의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 215의 위치 227의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 215의 위치 228의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (www) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 216의 아미노산 서열로서, 서열번호 216의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (xxxx) (vvvv) 및 (www) 둘 다이거나;
- (yyyy) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 217의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (zzzz) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 218의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (aaaaa) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (bbbbb) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 220의 아미노산 서열을 포함하거나;
- (ccccc) (yyyy) 및 (zzzz) 둘 다이거나;
- (ddddd) (aaaaa) 및 (bbbbb) 둘 다이거나;
- (eeee) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 221의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 221의 위치 180의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 221의 위치 244의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 221의 위치 246의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 221의 위치 247의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (ffff) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 222의 아미노산 서열로서, 서열번호 222의 위치 188의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (ggggg) (eeee) 및 (ffff) 둘 다이거나;
- (hhhhh) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 223의 아미노산 서열로서,
- (i) 서열번호 223의 위치 158의 X가 Thr 또는 Cys이고;
- (ii) 서열번호 223의 위치 222의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
- (iii) 서열번호 223의 위치 224의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
- (iv) 서열번호 223의 위치 225의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (iiii) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 224의 아미노산 서열로서, 서열번호 224의 위치 169의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;
- (jjjjj) (hhhhh) 및 (iiii) 둘 다이거나;

(kkkkk) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 225의 아미노산 서열을 포함하거나;
 (lllll) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 226의 아미노산 서열을 포함하거나;
 (mmmm) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 227의 아미노산 서열을 포함하거나;
 (nnnn) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 228의 아미노산 서열을 포함하거나;
 (oooo) (kkkkk) 및 (lllll) 둘 다이거나;
 (ppppp) (mmmm) 및 (nnnn) 둘 다이거나;
 (qqqqq) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 229의 아미노산 서열로서,
 (i) 서열번호 229의 위치 184의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 (ii) 서열번호 229의 위치 248의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 (iii) 서열번호 229의 위치 250의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 (iv) 서열번호 229의 위치 251의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;
 (rrrrr) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 230의 아미노산 서열로서, 서열번호 230의 위치 189의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;
 (sssss) (qqqqq) 및 (rrrrr) 둘 다이거나;
 (ttttt) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 231의 아미노산 서열로서,
 (i) 서열번호 231의 위치 163의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 (ii) 서열번호 231의 위치 227의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 (iii) 서열번호 231의 위치 229의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 (iv) 서열번호 231의 위치 230의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;
 (uuuuu) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 232의 아미노산 서열로서, 서열번호 232의 위치 170의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;
 (vvvvv) (ttttt) 및 (uuuuu) 둘 다이거나;
 (wwwww) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 233의 아미노산 서열을 포함하거나;
 (xxxxx) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 234의 아미노산 서열을 포함하거나;
 (yyyyy) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 235의 아미노산 서열을 포함하거나;
 (zzzzz) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 236의 아미노산 서열을 포함하거나;
 (aaaaa) (wwwww) 및 (xxxxx) 둘 다이거나;
 (bbbbbb) (yyyyy) 및 (zzzzz) 둘 다이거나;
 (cccccc) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 237의 아미노산 서열로서,
 (i) 서열번호 237의 위치 184의 X가 Thr 또는 Cys이고;
 (ii) 서열번호 237의 위치 248의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;
 (iii) 서열번호 237의 위치 250의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;
 (iv) 서열번호 237의 위치 251의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;
 (dddddd) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 238의 아미노산 서열로서, 서열번호 238의 위치 189의 X가 Ser 또는

Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;

(eeeeee) (cccccc) 및 (ddddd) 둘 다이거나;

(ffffff) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 239의 아미노산 서열로서,

(i) 서열번호 239의 위치 163의 X가 Thr 또는 Cys이고;

(ii) 서열번호 239의 위치 227의 X가 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고;

(iii) 서열번호 239의 위치 229의 X가 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열번호 239의 위치 230의 X가 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp인, 아미노산 서열을 포함하거나;

(gggggg) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 240의 아미노산 서열로서, 서열번호 240의 위치 170의 X가 Ser 또는 Cys인, 아미노산 서열을 포함하거나;

(hhhhhh) (ffffff) 및 (gggggg) 둘 다이거나;

(iiiiii) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 241의 아미노산 서열을 포함하거나;

(jjjjjj) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 242의 아미노산 서열을 포함하거나;

(kkkkkk) 제1 폴리펩티드 쇠가 서열번호 243의 아미노산 서열을 포함하거나;

(llllll) 제2 폴리펩티드 쇠가 서열번호 244의 아미노산 서열을 포함하거나;

(mmmmm) (iiiiii) 및 (jjjjjj) 둘 다이거나;

(nnnnn) (kkkkkk) 및 (llllll) 둘 다인,

단리되거나 정제된 단백질.

청구항 20

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 T 세포 수용체, 제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드, 또는 제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리되거나 정제된 핵산.

청구항 21

5'으로부터 3'으로, 제1 뉴클레오티드 서열 및 제2 뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리되거나 정제된 핵산으로서, 상기 제1 뉴클레오티드 서열 및 제2 뉴클레오티드 서열이 각각 서열번호 7 및 8; 8 및 7; 9 및 10; 10 및 9; 17 및 18; 18 및 17; 19 및 20; 20 및 19; 27 및 28; 28 및 27; 29 및 30; 30 및 29; 37 및 38; 38 및 37; 39 및 40; 40 및 39; 47 및 48; 48 및 47; 49 및 50; 50 및 49; 125 및 126; 126 및 125; 127 및 128; 128 및 127; 135 및 136; 136 및 135; 137 및 138; 138 및 137; 145 및 146; 146 및 145; 147 및 148; 148 및 147; 155 및 156; 156 및 155; 157 및 158; 158 및 157; 165 및 166; 166 및 165; 167 및 168; 168 및 167; 175 및 176; 176 및 175; 177 및 178; 178 및 177; 185 및 186; 186 및 185; 187 및 188; 188 및 187; 65 및 66; 66 및 65; 67 및 68; 68 및 67; 69 및 70; 70 및 69; 71 및 72; 72 및 71; 73 및 74; 74 및 73; 75 및 76; 76 및 75; 77 및 78; 78 및 77; 79 및 80; 80 및 79; 81 및 82; 82 및 81; 83 및 84; 84 및 83; 85 및 86; 86 및 85; 87 및 88; 88 및 87; 89 및 90; 90 및 89; 91 및 92; 92 및 91; 93 및 94; 94 및 93; 95 및 96; 96 및 95; 97 및 98; 98 및 97; 99 및 100; 100 및 99; 101 및 102; 102 및 101; 103 및 104; 104 및 103; 189 및 190; 190 및 189; 191 및 192; 192 및 191; 193 및 194; 194 및 193; 195 및 196; 196 및 195; 197 및 198; 198 및 197; 199 및 200; 200 및 199; 201 및 202; 202 및 201; 203 및 204; 204 및 203; 205 및 206; 206 및 205; 207 및 208; 208 및 207; 209 및 210; 210 및 209; 211 및 212; 212 및 211; 213 및 214; 214 및 213; 215 및 216; 216 및 215; 217 및 218; 218 및 217; 219 및 220; 220 및 219; 221 및 222; 222 및 221; 223 및 224; 224 및 223; 225 및 226; 226 및 225; 227 및 228; 228 및 227; 229 및 230; 230 및 229; 231 및 232; 232 및 231; 233 및 234; 234 및 233; 235 및 236; 236 및 235; 237 및 238; 238 및 237; 239 및 240; 240 및 239; 241 및 242; 242 및 241; 243 및 244; 또는 244 및 243의 아미노산 서열을 인코딩하는, 단리되거나 정제된 핵산.

청구항 22

제21항에 있어서,

제1 뉴클레오티드 서열과 제2 뉴클레오티드 서열 사이에 개재된 제3 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하는 단리되거나 정제된 핵산으로서, 상기 제3 뉴클레오티드 서열이 절단가능한 링커 펩티드를 인코딩하는, 단리되거나 정제된 핵산.

청구항 23

제22항에 있어서,

절단가능한 링커 펩티드가 RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP(서열번호 105)의 아미노산 서열을 포함하는, 단리되거나 정제된 핵산.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터.

청구항 25

제24항에 있어서,

트랜스포존(transposon) 또는 렌티바이러스 벡터인 재조합 발현 벡터.

청구항 26

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 핵산 또는 제24항 또는 제25항에 따른 벡터에 의해 인코딩되는 단리되거나 정제된 T 세포 수용체, 폴리펩티드 또는 단백질.

청구항 27

세포 내에서 제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 핵산 또는 제24항 또는 제25항에 따른 벡터의 발현으로부터 생성되는 단리되거나 정제된 T 세포 수용체, 폴리펩티드 또는 단백질.

청구항 28

MTEYKLVVVGAGDVGKSALTIQLIQ(서열번호 252)의 펩티드에 대한 항원 특이성을 갖는 T 세포 수용체를 발현하는 숙주 세포의 시험관 내 제조 방법으로서, 세포를 제24항 또는 제25항에 따른 벡터와, 상기 벡터가 상기 세포로 도입되게 하는 조건하에 접촉시키는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 29

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 핵산 또는 제24항 또는 제25항에 따른 재조합 발현 벡터를 포함하는 단리되거나 정제된 숙주 세포.

청구항 30

제29항에 있어서,

인간 림프구인 숙주 세포.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서,

T 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 불변 자연 살해 T(iNKT) 세포 및 자연 살해(NK) 세포로 이루어진 군으로부터 선택되는 숙주 세포.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 숙주 세포를 포함하는 단리되거나 정제된 세포 집단.

청구항 33

제1항 내지 제11항, 제26항 및 제27항 중 어느 한 항에 따른 T 세포 수용체, 제12항 내지 제15항, 제26항 및 제27항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드, 또는 제16항 내지 제19항, 제26항 및 제27항 중 어느 한 항에 따른 단백질의 제조 방법으로서, 제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 숙주 세포, 또는 제32항에 따른 세포 집단을 배양하여 상기 T 세포 수용체, 폴리펩티드 또는 단백질을 제조하는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 34

(a) 제1항 내지 제11항, 제26항 및 제27항 중 어느 한 항에 따른 T 세포 수용체, 제12항 내지 제15항, 제26항 및 제27항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드, 제16항 내지 제19항, 제26항 및 제27항 중 어느 한 항에 따른 단백질, 제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 핵산, 제24항 또는 제25항에 따른 재조합 발현 벡터, 제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 숙주 세포, 또는 제32항에 따른 세포 집단; 및

(b) 약학적으로 허용되는 담체

를 포함하는 약학 조성물.

청구항 35

포유동물에서 암의 존재를 검출하는 방법으로서,

(a) 암의 세포를 포함하는 샘플을 제1항 내지 제11항, 제26항 및 제27항 중 어느 한 항에 따른 T 세포 수용체, 제12항 내지 제15항, 제26항 및 제27항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드, 제16항 내지 제19항, 제26항 및 제27항 중 어느 한 항에 따른 단백질, 제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 핵산, 제24항 또는 제25항에 따른 재조합 발현 벡터, 제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 숙주 세포, 제32항에 따른 세포 집단, 또는 제34항에 따른 약학 조성물과 접촉시켜 복합체를 형성하는 단계; 및

(b) 복합체를 검출하는 단계로서, 상기 복합체의 검출이 포유동물에서 암의 존재를 나타내는, 단계

를 포함하는 방법.

청구항 36

포유동물에서 암에 대한 면역 반응의 유도에 사용하기 위한 제1항 내지 제11항, 제26항 및 제27항 중 어느 한 항에 따른 T 세포 수용체, 제12항 내지 제15항, 제26항 및 제27항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드, 제16항 내지 제19항, 제26항 및 제27항 중 어느 한 항에 따른 단백질, 제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 핵산, 제24항 또는 제25항에 따른 재조합 발현 벡터, 제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 숙주 세포, 제32항에 따른 세포 집단, 또는 제34항에 따른 약학 조성물.

청구항 37

포유동물에서 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제1항 내지 제11항, 제26항 및 제27항 중 어느 한 항에 따른 T 세포 수용체, 제12항 내지 제15항, 제26항 및 제27항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드, 제16항 내지 제19항, 제26항 및 제27항 중 어느 한 항에 따른 단백질, 제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 핵산, 제24항 또는 제25항에 따른 재조합 발현 벡터, 제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 숙주 세포, 제32항에 따른 세포 집단, 또는 제34항에 따른 약학 조성물.

청구항 38

암이 위치 13의 글리신의 아스파르트산에 의한 치환을 갖는 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열을 발현하고,

상기 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열이 돌연변이된 인간 키르스텐 래트 육종 바이러스 종양 형성 유전자 동족체(KRAS), 돌연변이된 인간 하비 래트 육종 바이러스 종양 형성 유전자 동족체(HRAS), 또는 돌연변이된 인간 신경아세포종 래트 육종 바이러스 종양 형성 유전자 동족체(NRAS) 아미노산 서열이고,

상기 위치 13이 각각 야생형 인간 KRAS, 야생형 인간 HRAS 또는 야생형 인간 NRAS 단백질을 참조하여 정의되는,

제35항에 따른 방법, 또는 제36항 또는 제37항에 따른 T 세포 수용체, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 세포 집단 또는 약학 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서,

돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열이 돌연변이된 인간 키르스텐 래트 육종 바이러스 종양 형성 유전자 동족체 (KRAS) 아미노산 서열인, 방법, T 세포 수용체, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 세포 집단 또는 약학 조성물.

청구항 40

제38항에 있어서,

돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열이 돌연변이된 인간 신경아세포종 래트 육종 바이러스 종양 형성 유전자 동족체(NRAS) 아미노산 서열인, 방법, T 세포 수용체, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 세포 집단 또는 약학 조성물.

청구항 41

제38항에 있어서,

돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열이 돌연변이된 인간 하비 래트 육종 바이러스 종양 형성 유전자 동족체 (HRAS) 아미노산 서열인, 방법, T 세포 수용체, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 세포 집단 또는 약학 조성물.

청구항 42

암이 췌장암, 대장암, 폐암, 자궁내막암, 난소암 또는 전립선암인 제35항에 따른 방법, 또는 제36항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 T 세포 수용체, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 세포 집단 또는 약학 조성물.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 특허 출원은 2020년 10월 2일 출원된 US 63/086,674를 우선권 주장하고, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 혼입된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 미국 국립보건원의 국립 암 연구소에 의해 프로젝트 번호 ZIABC010984하의 미국 정부 지원으로 이루어졌다. 미국 정부는 본 발명에 대한 특정 권리를 갖는다.

[0005] 전자 제출물의 참조에 의한 혼입

[0006] 본원과 함께 동시 제출되고 하기로서 확인되는 컴퓨터로 판독가능한 뉴클레오티드/아미노산 서열목록은 그 전체가 본원에 참조로 혼입된다: 2021년 9월 23일자 "757694_ST25.txt" 파일명의 1개의 411,856 바이트 크기의 ASCII(텍스트) 파일.

배경 기술

[0007] 일부 암은, 특히 암이 전이성이고 절제불가능해질 때, 매우 제한된 치료 선택지를 가질 수 있다. 치료, 예컨대 수술, 화학치료 및 방사선 치료에서의 진전에도 불구하고, 다수의 암, 예컨대 췌장암, 대장암, 폐암, 자궁내막암, 난소암 및 전립선암에 대한 예후는 좋지 않을 수 있다. 따라서, 암을 위한 추가적인 치료에 대한 미충족된 필요가 존재한다.

발명의 내용

[0008] 본 발명의 한 양태는 위치 13에서의 글리신의 아스파르트산에 의한 치환을 갖는 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 단리되거나 정제된 T 세포 수용체(TCR)를 제공하고, 이때, 상기 돌연변이된 인간

RAS 아미노산 서열은 돌연변이된 인간 키르스텐 래트(Kirsten rat) 육종 바이러스 종양 형성 유전자 동족체(KRAS), 돌연변이된 인간 하비 래트(Harvey rat) 육종 바이러스 종양 형성 유전자 동족체(HRAS), 또는 돌연변이된 인간 신경아세포종 래트 육종 바이러스 종양 형성 유전자 동족체(NRAS) 아미노산 서열이고, 이때, 위치 13은 각각 야생형 인간 KRAS, 야생형 인간 HRAS 또는 야생형 인간 NRAS 단백질을 참조하여 정의된다

[0009] 본 발명의 또다른 양태는 본 발명의 TCR의 기능성 부분을 포함하는 단리되거나 정제된 폴리펩티드를 제공하고, 이때 상기 기능성 부분은 하기 아미노산 서열을 포함한다: (a) 서열번호 1 내지 3 모두, (b) 서열번호 4 내지 6 모두, (c) 서열번호 1 내지 6 모두, (d) 서열번호 11 내지 13 모두, (e) 서열번호 14 내지 16 모두, (f) 서열번호 11 내지 16 모두, (g) 서열번호 21 내지 23 모두, (h) 서열번호 24 내지 26 모두, (i) 서열번호 21 내지 26 모두, (j) 서열번호 31 내지 33 모두, (k) 서열번호 34 내지 36 모두, (l) 서열번호 31 내지 36 모두, (m) 서열번호 41 내지 43 모두, (n) 서열번호 44 내지 46 모두, (o) 서열번호 41 내지 46 모두, (p) 서열번호 119 내지 121 모두, (q) 서열번호 122 내지 124 모두, (r) 서열번호 119 내지 124 모두, (s) 서열번호 129 내지 131 모두, (t) 서열번호 132 내지 134 모두, (u) 서열번호 129 내지 134 모두, (v) 서열번호 139 내지 141 모두, (w) 서열번호 142 내지 144 모두, (x) 서열번호 139 내지 144 모두, (y) 서열번호 149 내지 151 모두, (z) 서열번호 152 내지 154 모두, (aa) 서열번호 149 내지 154 모두, (bb) 서열번호 159 내지 161 모두, (cc) 서열번호 162 내지 164 모두, (dd) 서열번호 159 내지 164 모두, (ee) 서열번호 169 내지 171 모두, (ff) 서열번호 172 내지 174 모두, (gg) 서열번호 169 내지 174 모두, (hh) 서열번호 179 내지 181 모두, (ii) 서열번호 182 내지 184 모두, 또는 (jj) 서열번호 179 내지 184 모두.

[0010] 본 발명의 또다른 양태는 하기를 포함하는 단리되거나 정제된 단백질을 제공한다: (a) 서열번호 1 내지 3의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 4 내지 6의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (b) 서열번호 11 내지 13의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 14 내지 16의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (c) 서열번호 21 내지 23의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 24 내지 26의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (d) 서열번호 31 내지 33의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 34 내지 36의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (e) 서열번호 41 내지 43의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 44 내지 46의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (f) 서열번호 119 내지 121 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 122 내지 124 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (g) 서열번호 129 내지 131 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 132 내지 134 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (h) 서열번호 139 내지 141 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 142 내지 144 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (i) 서열번호 149 내지 151 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 152 내지 154 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (j) 서열번호 159 내지 161 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 162 내지 164 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (k) 서열번호 169 내지 171 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 172 내지 174 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; 또는 (l) 서열번호 179 내지 181 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 182 내지 184 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠.

[0011] 본 발명의 추가 양태는 본 발명의 TCR, 폴리펩티드 및 단백질과 관련하여 관련된 핵산, 제조합 발현 벡터, 숙주 세포, 세포의 집단, 및 약학 조성물을 제공한다.

[0012] 본 발명의 한 양태는 5'으로부터 3'으로 제1 뉴클레오타이드 서열 및 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 단리되거나 정제된 핵산을 제공하고, 이때, 제1 뉴클레오타이드 서열 및 제2 뉴클레오타이드 서열은 각각 서열번호 7 및 8; 8 및 7; 9 및 10; 10 및 9; 17 및 18; 18 및 17; 19 및 20; 20 및 19; 27 및 28; 28 및 27; 29 및 30; 30 및 29; 37 및 38; 38 및 37; 39 및 40; 40 및 39; 47 및 48; 48 및 47; 49 및 50; 50 및 49; 125 및 126; 126 및 125; 127 및 128; 128 및 127; 135 및 136; 136 및 135; 137 및 138; 138 및 137; 145 및 146; 146 및 145; 147 및 148; 148 및 147; 155 및 156; 156 및 155; 157 및 158; 158 및 157; 165 및 166; 166 및 165; 167 및 168; 168 및 167; 175 및 176; 176 및 175; 177 및 178; 178 및 177; 185 및 186; 186 및 185; 187 및 188; 188 및 187; 65 및 66; 66 및 65; 67 및 68; 68 및 67; 69 및 70; 70 및 69; 71 및 72; 72 및 71; 73 및 74; 74 및 73; 75 및 76; 76 및 75; 77 및 78; 78 및 77; 79 및 80; 80 및 79; 81 및 82; 82 및 81; 83 및 84; 84 및 83; 85 및 86; 86 및 85; 87 및 88; 88 및 87; 89 및 90; 90 및 89; 91 및 92; 92 및 91; 93 및 94; 94 및 93; 95 및 96; 96 및 95; 97 및 98; 98 및 97; 99 및 100; 100 및 99; 101 및 102; 102 및 101; 103 및 104; 104 및 103; 189 및 190; 190 및 189; 191 및 192; 192 및 191; 193 및 194; 194 및 193; 195 및 196; 196 및

195; 197 및 198; 198 및 197; 199 및 200; 200 및 199; 201 및 202; 202 및 201; 203 및 204; 204 및 203; 205 및 206; 206 및 205; 207 및 208; 208 및 207; 209 및 210; 210 및 209; 211 및 212; 212 및 211; 213 및 214; 214 및 213; 215 및 216; 216 및 215; 217 및 218; 218 및 217; 219 및 220; 220 및 219; 221 및 222; 222 및 221; 223 및 224; 224 및 223; 225 및 226; 226 및 225; 227 및 228; 228 및 227; 229 및 230; 230 및 229; 231 및 232; 232 및 231; 233 및 234; 234 및 233; 235 및 236; 236 및 235; 237 및 238; 238 및 237; 239 및 240; 240 및 239; 241 및 242; 242 및 241; 243 및 244; 또는 244 및 243의 아미노산 서열을 인코딩한다.

[0013] 본 발명의 또다른 양태는 MTEYKLVVVGAGDVGKSALTIQLIQ(서열번호 252)의 펩티드에 대한 항원 특이성을 갖는 TCR을 발현하는 숙주 세포를 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 세포를 본 발명의 제조합 발현 벡터와 상기 벡터가 상기 세포로 도입되게 하는 조건하에 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0014] 본 발명의 또다른 양태는 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 발명의 숙주 세포 또는 숙주 세포의 집단을 배양하여 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 생성하는 단계를 포함한다.

[0015] 본 발명의 또다른 양태는 포유동물에서 암의 존재를 검출하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 하기를 포함한다: (a) 암의 세포를 포함하는 샘플을 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 제조합 발현 벡터, 숙주 세포, 집단, 또는 약학 조성물과 접촉시켜 복합체를 형성하는 단계; 및 (b) 상기 복합체를 검출하는 단계로서, 상기 복합체의 검출이 포유동물에서 암의 존재를 나타내는, 단계.

[0016] 본 발명의 또다른 양태는 포유동물에서 암에 대한 면역 반응을 유도하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 포유동물에게 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 제조합 발현 벡터, 숙주 세포, 집단, 또는 약학 조성물을 상기 포유동물에서 상기 암에 대한 면역 반응을 유도하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0017] 본 발명의 또다른 양태는 포유동물에서 암을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 포유동물에게 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 제조합 발현 벡터, 숙주 세포, 집단, 또는 약학 조성물을 상기 포유동물에서 암을 치료 또는 예방하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 효과기 세포와 표적 세포의 공동-배양 후 ELISPOT 분석에 의해 측정된 IFN- γ 분비(반점/3e4개 세포)를 나타내는 그래프이다. 효과기 세포는 환자 4400으로부터의 종양 단편(F1 내지 F8, F10 내지 F16, 및 F18 내지 F22로 넘버링됨)으로부터의 TIL이었다. 표적 세포는 (i) 전장(FL) G13D KRAS 또는 상응하는 FL 야생형(WT) KRAS를 인코딩하는 mRNA로 형질감염되거나; (ii) G13D 25-량체 펩티드(G13D LP) 또는 상응하는 WT 25-량체 펩티드(WT LP)에 의해 펠싱되거나; (iii) G13D ME "믹스"(돌연변이된 펩티드로부터의 3개의 예측된 최소 에피토프의 조합을 함유함)에 의해 펠싱된 수지상 세포(DC)였다. (i) DMSO로 처리된 DC와 공동-배양되거나, (ii) 단독 배양된(T 세포 단독) 효과기 세포를 음성 대조군으로서 사용하였다. 항-CD3/CD28 항체로 처리된 효과기 세포를 양성 대조군으로서 사용하였다.

도 2a 및 2b는 효과기 세포와 표적 세포의 공동-배양 후 CD4+ 세포(도 2a) 또는 CD8+ 세포(도 2b)에 게이팅(gating)된 FACS에 의해 측정된 4-1BB 및 OX40 중 하나 또는 둘 다를 발현하는 세포의 %를 나타내는 그래프이다. 효과기 세포, 표적 세포, 및 대조군은 도 1에 기재된 바와 같다.

도 3은 효과기 세포와 표적 세포의 공동-배양 후 ELISPOT 분석에 의해 측정된 IFN- γ 분비(반점/3e4개 세포)를 나타내는 그래프이다. 효과기 세포는 (i) 미처리되거나, (a) F16 TIL을 G13D 25-량체 펩티드에 의해 펠싱된 DC에 의해 시험관 내 자극(IVS)하거나, (b) F15 및 F16 TIL을 조합하고 활성화시키고(도 1, 및 2a 및 2b에 대해 기재된 바와 같음) CD4+/41BB+/OX40+ 발현에 대해 분류되고 REP를 거쳐 처리된 종양 단편 F15 및 F16으로부터의 TIL, 또는 (ii) 조합되고 CD4+/41BB+/OX40+ 또는 CD8+/41BB+/OX40+ 발현에 대해 분류되고 REP를 거친 종양 단편 F21 및 F22로부터의 TIL이었다. 표적 세포 및 대조군은 도 1에 기재된 바와 같다. 반응성 세포는 FACS에 의해 96-웰 플레이트로 분류되고 시퀀싱되어 TCR α 및 TCR β 채를 제공하는 단일-세포였다.

도 4a 및 4b는 효과기 세포와 표적 세포의 공동-배양 후 ELISPOT 분석에 의해 측정된 IFN- γ 분비(반점/3e4개 세포)를 나타내는 그래프이다. 표적 세포는 제시된 농도(ng/mL)의 G13D 25-량체 펩티드 또는 상응하는 WT 25-량체 펩티드에 의해 펠싱된 DC였다. 효과기 세포는 도 3으로부터의 반응성 세포였다: G13D IVS 후 종양 단편 F16으로부터의 TIL(도 4a), 또는 활성화, CD4+/41BB+/OX40+에 대한 분류 및 REP 후 종양 단편 F15 및 F16으로부터

의 TIL(도 4b).

도 5는 효과기 세포와 표적 세포의 공동-배양시 발광 단위에 의해 측정된 루시페라제 발현을 나타내는 그래프이다. 효과기 세포는 NFAT 프로모터의 전사 제어하에 루시페라제를 안정하게 발현하고 CD4 공-수용체 또한 안정하게 발현하는 Jurkat 세포주였고; 상기 세포를 도 3에 대해 기재된 시퀀싱에 따라 생성된 TCR α 및 β 쌍을 인코딩하는 mRNA에 의해 바이러스 형질도입하였다. TCR은 실시예 2의 4400 TCR-A1 또는 4400 TCR-A2, 또는 4400 TCR-B1 또는 4400 TCR-B2였다. 표적 세포는 (i) 전장 G13D KRAS mRNA(G13D FL) 또는 상응하는 전장 WT KRAS mRNA(WT FL)에 의해 형질감염되거나; (ii) 실시예 1의 G13D 25-량체 펩티드(G13D Mut LP) 또는 상응하는 WT 25-량체 펩티드(G13 WT LP)에 의해 펠싱된 DC였다. TCR 형질감염 없이 DMSO 및 Jurkat 세포로 처리한 DC와 공동-배양된 형질감염된 세포를 음성 대조군으로서 사용하였다.

도 6은 효과기 세포와 표적 세포의 공동-배양 후 ELISPOT 분석에 의해 측정된 IFN- γ 분비(반점/3e4개 세포)를 나타내는 그래프이다. 효과기 세포는 실시예 2의 4400 TCR-A1, 4400 TCR-A2, 4400 TCR-E, 4400 TCR-J 또는 4400 TCR-N, 또는 4400 TCR-B1 또는 4400 TCR-B2를 인코딩하는 레트로바이러스 벡터에 의해 독립적으로 형질도입된 건강한 공여자 PBL이었다. 표적 세포는 (i) 전장 G13D KRAS mRNA(G13D FL) 또는 상응하는 전장 WT KRAS 단백질(WT FL)에 의해 형질도입되거나; (ii) 실시예 1의 G13D 25-량체 펩티드(G13D Mut LP) 또는 상응하는 WT 25-량체 펩티드(G13 WT LP)에 의해 펠싱되거나; (iii) G12D 25-량체 펩티드(G12D Mut LP) 또는 G12V 25-량체 펩티드(G12V Mut LP)에 의해 펠싱된 DC였다. DMSO로 처리된 DC와 공동-배양된 효과기 세포를 음성 대조군으로서 사용하였다. 항-CD3/항-CD28 항체로 처리된 효과기 세포를 양성 대조군으로서 사용하였다.

도 7a 및 7b는 효과기 세포와 표적 세포의 공동-배양 후 CD8+ 세포(도 7a) 또는 CD4+ 세포(도 7b)에서 게이팅된 FACS에 의해 측정된 4-1BB 및 OX40 중 하나 또는 둘 다를 발현하는 세포의 %를 나타내는 그래프이다. 효과기 세포, 표적 세포, 및 대조군은 도 6에 기재된 바와 같다.

도 8은 효과기 세포와 표적 세포의 공동-배양 후 ELISPOT 분석에 의해 측정된 IFN- γ 분비(반점/3e4개 세포)를 나타내는 그래프이다. HEK 세포(표적 세포)를 형질감염시키지 않거나(대조군) 제시된 HLA 이종이량체(α 및 β)에 의해 독립적으로 형질감염시킨 후, 실시예 1의 G13D 25-량체 펩티드에 의해 펠싱하였다. 효과기 세포는 실시예 2의 4400 TCR-A1, 4400 TCR-A2, 4400 TCR-E, 4400 TCR-J 또는 4400 TCR-N을 인코딩하는 레트로바이러스 벡터에 의해 독립적으로 형질도입된 건강한 공여자 PBL이었다. 항-CD3/항-CD28 Dynabeads의 존재하에 배양된 효과기 세포를 양성 대조군으로서 사용하였다.

도 9는 효과기 세포와 표적 세포의 공동-배양 후 CD4+/mTCR+ 세포에서 게이팅된 FACS에 의해 측정된 4-1BB 및 OX40 중 하나 또는 둘 다를 발현하는 세포의 %를 나타내는 그래프이다. 효과기 세포, 표적 세포, 및 대조군은 도 8에 기재된 바와 같다.

도 10a 내지 10c는 효과기 세포와 표적 세포의 공동-배양 후 ELISPOT 분석에 의해 측정된 IFN- γ 분비(반점/3e4개 세포)(도 10a) 및 CD4+/mTCR+ 세포(도 10b) 또는 CD8+/mTCR+ 세포(도 10c)에서 게이팅된 FACS에 의해 측정된 4-1BB 및 OX40 중 하나 또는 둘 다를 발현하는 세포의 %를 나타내는 그래프이다. 효과기 세포는 4400 TCR-A1을 인코딩하는 실시예 2의 레트로바이러스 벡터에 의해 형질도입된 건강한 공여자 PBL이었다. 표적 세포는 제시된 농도(ng/mL)의 G13D 25-량체 펩티드 또는 상응하는 WT 25-량체 펩티드에 의해 펠싱된 DC였다. 단독(T 단독)으로 배양된 효과기 세포를 음성 대조군으로서 사용하였다. 항-CD3/항-CD28 항체로 처리된 효과기 세포를 양성 대조군으로서 사용하였다.

도 11a 내지 11c는 효과기 세포와 표적 세포의 공동-배양 후 ELISPOT 분석에 의해 측정된 IFN- γ 분비(반점/3e4개 세포)(도 11a) 및 CD4+/mTCR+ 세포(도 11b) 또는 CD8+/mTCR+ 세포(도 11c)에서 게이팅된 FACS에 의해 측정된 4-1BB 및 OX40 중 하나 또는 둘 다를 발현하는 세포의 %를 나타내는 그래프이다. 효과기 세포는 4400 TCR-A2를 인코딩하는 실시예 2의 레트로바이러스 벡터에 의해 형질도입된 건강한 공여자 PBL이었다. 표적 세포 및 대조군은 도 10a 내지 10c에 대해 기재된 바와 같다.

도 12a 내지 12c는 효과기 세포와 표적 세포의 공동-배양 후 ELISPOT 분석에 의해 측정된 IFN- γ 분비(반점/3e4개 세포)(도 12a) 및 CD4+/mTCR+ 세포(도 12b) 또는 CD8+/mTCR+ 세포(도 12c)에서 게이팅된 FACS에 의해 측정된 4-1BB 및 OX40 중 하나 또는 둘 다를 발현하는 세포의 %를 나타내는 그래프이다. 효과기 세포는 4400 TCR-E를 인코딩하는 실시예 2의 레트로바이러스 벡터에 의해 형질도입된 건강한 공여자 PBL이었다. 표적 세포 및 대조군은 도 10a 내지 10c에 대해 기재된 바와 같다.

도 13a 내지 13c는 효과기 세포와 표적 세포의 공동-배양 후 ELISPOT 분석에 의해 측정된 IFN- γ 분비(반점/3e4

개 세포)(도 13a) 및 CD4+/mTCR+ 세포(도 13b) 또는 CD8+/mTCR+ 세포(도 13c)에서 게이팅된 FACS에 의해 측정된 4-1BB 및 OX40 중 하나 또는 둘 다를 발현하는 세포의 %를 나타내는 그래프이다. 효과기 세포는 4400 TCR-J를 인코딩하는 실시예 2의 레트로바이러스 벡터에 의해 형질도입된 건강한 공여자 PBL이었다. 표적 세포 및 대조군은 도 10a 내지 10c에 대해 기재된 바와 같다.

도 14a 내지 14c는 효과기 세포와 표적 세포의 공동-배양 후 ELISPOT 분석에 의해 측정된 IFN- γ 분비(반점/3e4 개 세포)(도 14a) 및 CD4+/mTCR+ 세포(도 14b) 또는 CD8+/mTCR+ 세포(도 14c)에서 게이팅된 FACS에 의해 측정된 4-1BB 및 OX40 중 하나 또는 둘 다를 발현하는 세포의 %를 나타내는 그래프이다. 효과기 세포는 4400 TCR-N을 인코딩하는 실시예 2의 레트로바이러스 벡터에 의해 형질도입된 건강한 공여자 PBL이었다. 표적 세포 및 대조군은 도 10a 내지 10c에 대해 기재된 바와 같다.

도 15는 효과기 세포와 표적 세포의 공동-배양시 수득된 발광 비를 나타내는 그래프이다. 효과기 세포는 NFAT 프로모터의 전사 제어하에 루시페라제를 안정하게 발현하고 CD4 공-수용체 또한 안정하게 발현하는 Jurkat 세포주였고; 상기 세포는 하기 TCR 중 하나에 의해 바이러스 형질도입되었다: 4400 TCR-A1, 4400 TCR-A2, 4400 TCR-A3, 4400 TCR-J, 4400 TCR-J2, 4400 TCR-E, 4400 TCR-N, 4400 TCR-N4, 4400 TCR-N12, 또는 4400 TCR-N13. 표적 세포는 (i) 전장 G13D KRAS mRNA 또는 상응하는 전장 WT KRAS mRNA에 의해 형질감염되거나; (ii) 실시예 1의 G13D 25-량체 펩티드 또는 상응하는 WT 25-량체 펩티드에 의해 펄싱된 DC였다. 가(mock) 형질도입을 음성 대조군으로서 사용하였다. 발광 비는 WT FL에 의해 수득된 발광 값에 대한 G13D 전장 유전자(FL)에 의해 수득된 발광 값의 비 또는 G13 WT LP에 의해 수득된 발광 값에 대한 G13D 긴 펩티드(LP)에 의해 수득된 발광 값의 비이다.

도 16은 효과기 세포와 표적 세포의 공동-배양 후 수득된 발광 비를 나타내는 그래프이다. COS7 세포(표적 세포)를 도 16에 제시된 HLA 이중이량체(α 및 β)에 의해, 또는 HLA DRA1 단독에 의해 독립적으로 형질감염시킨 후, 실시예 1의 G13D 25-량체 펩티드에 의해 펄싱하였다. 효과기 세포는 도 15에 기재된 바와 동일한 것이었다. 동일한 표적 세포와 공동-배양된 미형질도입된 Jurkat 세포를 음성 대조군으로서 사용하였다. 발광 비는 대조군에 의해 수득된 평균 발광 판독 값에 대한 실험에서 수득된 발광 판독 값의 비이다.

도 17a 내지 17j는 효과기 세포와 표적 세포의 공동-배양 후 수득된 발광 비를 나타내는 그래프이다. 효과기 세포는 독립적으로 하기 TCR 중 하나에 의해 바이러스 형질도입된 Jurkat-NFAT-반딧불 루시페라제 CD4+/CD8+ 세포주였다: 4400 TCR-A1(17a), 4400 TCR-A2(17b), 4400 TCR-A3(17c), 4400 TCR-J(17d), 4400 TCR-J2(17e), 4400 TCR-E(17f), 4400 TCR-N(17g), 4400 TCR-N4(17h), 4400 TCR-N12(17i), 또는 4400 TCR-N13(17j). 표적 세포는, 제시된 농도(ng/mL) 중 하나로 G13D 25-량체 펩티드(삼각형) 또는 상응하는 WT 25-량체 펩티드(원)로 로딩된 DC였다. 발광 비는 DMSO 단독으로 로딩된 DC와 공동-배양된 동일한 세포에 의해 수득된 발광 판독 값에 대한 실험에서 수득된 발광 판독 값의 비이다.

도 17k는 대조군 실험(즉, Jurkat-NFAT-반딧불 루시페라제 세포주를, 대조군 플라스미드(TCR을 인코딩하는 유전자가 없는 백본(backbone) 플라스미드)에 의해 바이러스 형질도입한 것을 제외하고는, 도 17a 내지 17j에 대해 수행한 실험과 동일한 실험) 후 수득된 발광 비를 나타내는 그래프이다. PMA로 처리된 효과기 세포를 추가적인 대조군(별)으로서 사용하였다. 발광 비는 도 17a 내지 17j에 정의된 바와 같다.

도 18은 효과기 세포와 표적 세포의 공동-배양 후 수득된 발광 비를 나타내는 그래프이다. COS7 세포(표적 세포)를 HLA-DQA1*05:01 및 HLA-DQB1*03:01 이중이량체에 의해 형질감염시킨 후, 실시예 1의 G13D 25-량체 펩티드에 의해 펄싱하였다. 효과기 세포는 독립적으로 4400 TCR-C 또는 4400 TCR-20에 의해 바이러스 형질도입된 Jurkat-NFAT-반딧불 루시페라제 CD4+/CD8+ 세포주였다. 효과기 세포를 음성 대조군으로서 G13D 25-량체 펩티드로 로딩된 미형질감염된 COS7과 공동-배양하였다. 발광 비는 관련된 대조군의 발광 판독 값에 대한 실험의 발광 판독 값의 비이다.

도 19a 내지 19d는 효과기 세포와 표적 세포의 공동-배양 후 CD8+ 세포(도 19b 및 19d) 또는 CD4+ 세포(도 19a 및 19c)에서 게이팅된 FACS에 의해 측정된 4-1BB 및 OX40 중 하나 또는 둘 다를 발현하는 세포의 %를 나타내는 그래프이다. 효과기 세포는 4400 TCR-C(도 19a 및 19b) 또는 4400 TCR-20(도 19c 및 19d)에 의해 독립적으로 형질도입된 PBL이었다. 표적 세포는 G13D 25-량체 펩티드(G13D) 또는 상응하는 WT 25-량체 펩티드(WT)에 의해 제시된 다양한 농도 중 하나로 예비-로딩된 DC였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019]

RAS 패밀리 단백질은 소형(small) GTPases의 라지 패밀리(large family)에 속한다. 특정 이론 또는 메커니즘에

업메이려는 것은 아니지만, 돌연변이될 때, RAS 단백질이 다수의 인간 암의 종양 형성에서의 조기 신호 형질도 입에 관여할 수 있는 것으로 여겨진다. 단일 아미노산 치환은 단백질을 활성화시킬 수 있다. 돌연변이된 RAS 단백질 생성물이 구성적으로 활성화될 수 있다. 돌연변이된 RAS 단백질은 임의의 다양한 인간 암, 예컨대 췌장암(예를 들어 췌장 암종), 대장암, 폐암(예를 들어 폐 선암종), 자궁내막암, 난소암(예를 들어 상피 난소암), 및 전립선암에서 발현될 수 있다. 인간 RAS 패밀리는 KRAS, HRAS 및 NRAS를 포함한다.

[0020] KRAS는 GTPase KRas, V-Ki-Ras2 키르스텐 래트(Kirsten rat) 육종 바이러스 종양 형성 유전자, 또는 KRAS2로도 지칭된다. KRAS의 2개의 전자 변이체가 존재한다: KRAS 변이체 A 및 KRAS 변이체 B. 야생형(WT) KRAS 변이체 A는 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는다. WT KRAS 변이체 B는 서열번호 52의 아미노산 서열을 갖는다. 이후로, "KRAS"(돌연변이된 또는 미돌연변이된(WT))에 대한 지칭은 달리 특징이 없는 한 변이체 A 및 변이체 B 둘 다를 지칭한다. 활성화될 때, 돌연변이된 KRAS는 구아노신-5'-트라이포스페이트(GTP)에 결합하고 상기 GTP를 구아노신 5'-다이포스페이트(GDP)로 전환시킨다.

[0021] HRAS는 RAS 단백질 패밀리의 또다른 구성원이다. HRAS는 하비 래트(Harvey rat) 육종 바이러스 종양단백질, V-Ha-Ras 하비 래트(Harvey rat) 육종 바이러스 종양 형성 유전자 동족체, 또는 Ras 패밀리 소형 GTP 결합 단백질 H-Ras로도 지칭된다. WT HRAS는 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖는다.

[0022] NRAS도 RAS 단백질 패밀리의 또다른 구성원이다. NRAS는 GTPase NRas, V-Ras 신경아세포종 RAS 바이러스 종양 형성 유전자 동족체, 또는 NRAS1로도 지칭된다. WT NRAS는 서열번호 54의 아미노산 서열을 갖는다.

[0023] 본 발명의 한 양태는 단리되거나 정제된 TCR을 제공하고, 이때, 상기 TCR은 위치 13에서의 글리신의 아스파르트산에 의한 치환을 갖는 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖고, 이때, 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열은 돌연변이된 인간 KRAS, 돌연변이된 인간 HRAS, 또는 돌연변이된 인간 NRAS 아미노산 서열이고, 이때, 위치 13은 각각 WT 인간 KRAS, WT 인간 HRAS, 또는 WT 인간 NRAS 단백질을 참조하여 정의된다. 이후로, "TCR"에 대한 참조는 달리 특징이 없는 한 TCR의 기능성 부분 및 기능성 변이체를 지칭한다.

[0024] 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열은 돌연변이된 인간 KRAS 아미노산 서열, 돌연변이된 인간 HRAS 아미노산 서열, 또는 돌연변이된 인간 NRAS 아미노산 서열일 수 있다. WT 인간 KRAS, NRAS, 및 HRAS 단백질의 아미노산 서열은 각각 188 또는 189개의 아미노산 잔기의 길이를 갖고 서로에 대해 높은 동일성 정도를 갖는다. 예컨대, WT 인간 NRAS 단백질의 아미노산 서열은 WT 인간 KRAS 단백질의 아미노산 서열과 86.8% 동일하다. WT 인간 NRAS 단백질 및 WT 인간 KRAS 단백질의 아미노산 잔기 1 내지 86은 100% 동일하다. WT 인간 HRAS 단백질의 아미노산 서열은 WT 인간 KRAS 단백질의 아미노산 서열과 86.3% 동일하다. WT 인간 HRAS 단백질 및 WT 인간 KRAS 단백질의 아미노산 잔기 1 내지 94는 100% 동일하다. 이후로, "RAS"(돌연변이된 또는 미돌연변이된(WT))에 대한 지칭은 달리 특징이 없는 한 KRAS, HRAS, 및 NRAS를 총칭한다.

[0025] 본 발명의 한 양태에서, 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열은 위치 13의 글리신의 아스파르트산에 의한 치환을 갖는 인간 RAS 아미노산 서열을 포함하고, 이때, 위치 13은 상응하는 WT RAS 단백질을 참조하여 정의된다. WT RAS 단백질은 WT KRAS 단백질(서열번호 51 또는 52), WT HRAS 단백질(서열번호 53) 및 WT NRAS 단백질(서열번호 54) 중 어느 하나일 수 있는데, 이는 상기 설명한 바와 같이 WT 인간 NRAS 단백질 및 WT 인간 KRAS 단백질의 아미노산 잔기 1 내지 86이 100% 동일하고, WT 인간 HRAS 단백질 및 WT 인간 KRAS 단백질의 아미노산 잔기 1 내지 94가 100% 동일하기 때문이다. 따라서, WT KRAS, WT HRAS, 및 WT NRAS 단백질의 위치 13의 아미노산 잔기는 동일한 것, 즉 글리신이다.

[0026] 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열은 위치 13의 글리신의 아스파르트산에 의한 치환을 갖는다. 이와 관련하여, 본 발명의 양태는 G13D 돌연변이를 갖는 임의의 인간 RAS 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는 TCR을 제공한다.

[0027] RAS의 돌연변이 및 치환은 상응하는 WT RAS 단백질의 아미노산 서열을 참조하여 본원에 정의된다. 따라서, RAS의 돌연변이 및 치환은 WT RAS 단백질 내의 특정 위치(즉 위치 13)에 존재하는 아미노산 잔기, 이어서 위치 번호, 이어서 논의되는 특정 돌연변이 또는 치환 내의 잔기를 대체한 아미노산 잔기를 참조로 하여 본원에 기재된다. RAS 아미노산 서열(예컨대 RAS 펩티드)은 전장 WT RAS 단백질의 아미노산 잔기 전부 보다 적은 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 따라서, 위치 13은 RAS 아미노산 서열의 특정 예에서 상응하는 잔기의 실제 위치가 상이할 수 있음을 이해함에 의해, WT 전장 RAS 단백질(즉 서열번호 51 내지 54 중 어느 하나)을 참조로 하여 본원에 정의된다. 위치가 서열번호 51 내지 54 중 어느 하나에 의해 정의될 때, 용어 "G13"은 서열번호 51 내지 54 중 어느 하나의 위치 13에 통상적으로 존재하는 글리신을 지칭하고, "G13D"는 서열번호 51 내지 54 중 어느 하나의

위치 13에 통상적으로 존재하는 글리신이 아스파르트산으로 대체됨을 표시한다. 예컨대, RAS 아미노산 서열의 특정 예가, 예컨대 TEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLI(서열번호 113)(서열번호 51의 인접하는 아미노산 잔기 2 내지 24에 상응하는 예시적인 WT KRAS 펩티드)일 때, "G13D"는 서열번호 113 내의 밑줄 친 글리신의 아스파르트산에 의한 치환을 지칭하지만, 서열번호 113 내의 밑줄 친 글리신의 실제 위치는 12이다. G13D 돌연변이를 갖는 인간 RAS 아미노산 서열은 이후로 "G13D RAS"로 지칭된다.

[0028] G13D 돌연변이를 갖는 전장 RAS 단백질의 예가 표 1에 제시된다.

[0029] [표 1]

돌연변이된 전장 RAS 단백질	서열번호
G13D KRAS 변이체 A	55
G13D KRAS 변이체 B	56
G13D HRAS	57
G13D NRAS	58

[0030]

[0031] 본 발명의 한 양태에서, TCR은 전술한 G13D 돌연변이를 갖는 RAS 펩티드에 대한 항원 특이성을 갖고, 이때, G13D RAS 펩티드는 임의의 길이를 갖는다. 본 발명의 한 양태에서, G13D RAS 펩티드는 본원에 기재된 임의의 HLA 클래스 II 분자에 대한 결합에 적합한 임의의 길이를 갖는다. 예컨대, TCR은 G13D 돌연변이를 갖는 RAS 펩티드(약 11 내지 약 30개의 아미노산 잔기, 약 12 내지 약 24개의 아미노산 잔기, 또는 약 18 내지 약 20개의 아미노산 잔기의 길이를 갖는 RAS 펩티드)에 대한 항원 특이성을 가질 수 있다. G13D RAS 펩티드는 G13D 돌연변이를 포함하는 돌연변이된 RAS 단백질의 임의의 인접한 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, TCR은 G13D 돌연변이를 갖는 RAS 펩티드(상기 돌연변이된 RAS 펩티드는 약 30개의 아미노산 잔기, 약 29개의 아미노산 잔기, 약 28개의 아미노산 잔기, 약 27개의 아미노산 잔기, 약 26개의 아미노산 잔기, 약 25개의 아미노산 잔기, 약 24개의 아미노산 잔기, 약 23개의 아미노산 잔기, 약 22개의 아미노산 잔기, 약 21개의 아미노산 잔기, 약 20개의 아미노산 잔기, 약 19개의 아미노산 잔기, 약 18개의 아미노산 잔기, 약 17개의 아미노산 잔기, 약 16개의 아미노산 잔기, 약 15개의 아미노산 잔기, 약 14개의 아미노산 잔기, 약 13개의 아미노산 잔기, 약 12개의 아미노산 잔기, 약 11개의 아미노산 잔기, 또는 전술한 값 중 임의의 2개의 범위의 길이를 가짐)에 대한 항원 특이성을 가질 수 있다. 본 발명의 TCR에 의해 인식될 수 있는 G13D 돌연변이를 갖는 특정 펩티드의 예는 MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLI(서열번호 106)이다. 본 발명의 TCR에 의해 인식될 수 있는 G13D 돌연변이를 갖는 특정 펩티드의 또다른 예는 MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQ(서열번호 252)이다. 본 발명의 한 양태에서, TCR은 서열번호 106의 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는다. 본 발명의 또다른 양태에서, TCR은 서열번호 252의 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는다. 본 발명의 한 양태에서, TCR은 MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLI(서열번호 107)의 야생형 인간 RAS 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖지 않는다. 본 발명의 또다른 양태에서, TCR은 MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQ(서열번호 253)의 야생형 인간 RAS 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖지 않는다.

[0032] 본 발명의 한 양태에서, 본 발명의 TCR은 HLA 클래스 II 분자에 의해 제시되는 G13D RAS를 인식할 수 있다. 이와 관련하여, TCR은 HLA 클래스 II 분자의 맥락 내에서 G13D RAS에 결합 시 면역 반응을 유도할 수 있다. 본 발명의 TCR은 HLA 클래스 II 분자에 의해 제시되는 G13D RAS를 인식할 수 있고, G13D RAS 외에도 HLA 클래스 II 분자에 결합할 수 있다.

[0033] 본 발명의 한 양태에서, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DQ 이종이량체이다. HLA-DQ 이종이량체는 α 채 및 β 채를 포함하는 세포 표면 수용체이다. HLA-DQ α 채는 HLA-DQA1 유전자에 의해 인코딩된다. HLA-DQA1 대립유전자는 DQA1*01:01, DQA1*01:02, DQA1*01:03, DQA1*01:04, DQA1*02:01, DQA1*03:01, DQA1*03:02, DQA1*03:03, DQA1*04:01, DQA1*05:01, DQA1*05:05, 및 DQA1*06:01을 포함할 수 있다. HLA-DQ β 채는 HLA-DQB1 유전자에 의해 인코딩된다. HLA-DQB1 대립유전자는 HLA-DQB1*02:01, HLA-DQB1*02:02, HLA-DQB1*02:03, HLA-DQB1*03:01, HLA-DQB1*03:02, HLA-DQB1*03:03, HLA-DQB1*03:04, HLA-DQB1*03:05, HLA-DQB1*04:01, HLA-DQB1*04:02, HLA-DQB1*05:01, HLA-DQB1*05:02, HLA-DQB1*05:03, HLA-DQB1*05:04, HLA-DQB1*06:01, HLA-DQB1*06:02, HLA-DQB1*06:03, HLA-DQB1*06:04, HLA-DQB1*06:05, 및 HLA-DQB1*06:09를 포함할 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DQA1:HLA-DQB1 이종이량체이다. 특히 바람직한 양태에서, HLA 클래스 II 분자는 HLA-DQA1*05:01:HLA-DQB1*03:01 대립유전자(즉 HLA-DQA1*05:01:HLA-DQB1*03:01 이종이량체)에 의해 발현된다.

[0034] 본 발명의 TCR은 임상 세포 전달에 사용되는 세포에 의해 발현될 때를 비롯하여 임의의 하나 이상의 다양한 장점을 제공할 수 있다. G13D RAS는 암 세포에 의해 발현되고 정상적인 비암(noncancerous) 세포에 의해 발현되지

않는다. 특정 이론 또는 메커니즘에 얽매어는 것은 아니지만, 본 발명의 TCR이 암 세포의 파괴를 유리하게 표적으로 하는 한편, 정상적인 비암 세포의 파괴를 최소화 또는 제거하여, 독성을 감소, 예컨대 최소화 또는 제거하는 것으로 여겨진다. 또한, G13D 돌연변이가 종양 형성의 초기 단계에 발생할 수 있음에 기인하여, G13D RAS 돌연변이는 실질적으로 환자의 암 세포 모두에 발현될 수 있다. 본 발명의 TCR은 다른 유형의 치료, 예컨대 화학치료, 수술 또는 방사선에 반응하지 않는 G13D RAD-양성 암을 유리하게 성공적으로 치료 또는 예방할 수 있다. 추가적으로, 본 발명의 TCR은 G13D RAS의 높은 결합 인식을 제공할 수 있고, 이는 비조작된 종양 세포(예컨대 인터페론(IFN)- γ 로 처리되지 않거나, 본원에 기재된 G13D RAS 및 임의의 HLA-DQ 중 하나 또는 둘 다를 인코딩하는 벡터로 형질감염되지 않거나, G13D RAS 펩티드에 의해 펠싱되지 않거나, 이들의 조합에 해당하지 않는 종양 세포)를 인식하는 능력을 제공할 수 있다. KRAS 돌연변이는 모든 암 환자의 약 30%에서 발견된다. G13D RAS 돌연변이는 KRAS 돌연변이를 갖는 암 환자의 약 13%에서 발견된다. 또한, HLA-DQA1*05:01:HLA-DQB1*03:01 대립유전자 조합은 미국 내 백인의 약 35%에 의해 발현되고, 다른 인종에 의해 흔히 발현된다. 따라서, 본 발명의 TCR은 면역치료-적격 암 환자의 수를 증가시켜, 다른 MHC 분자에 의해 제시된 RAS를 인식하는 TCR을 사용하는 면역치료에 적격이 아닐 수 있는 HLA-DQA1*05:01:HLA-DQB1*03:01 대립유전자 조합을 발현하는 환자를 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 TCR, 폴리펩티드 및 단백질은 인간 CDR 및 가변 영역 아미노산 서열을 포함하고, 이는 마우스 CDR 및 가변 영역 아미노산 서열을 포함하는 TCR, 폴리펩티드 및 단백질에 비해 인간 면역 체계에 의한 거부 위험을 감소시킬 수 있다.

[0035] 본원에 사용된 어구 "항원 특이성"은 TCR이 G13D RAS에 높은 결합력에 의해 특이적으로 결합하고 이를 면역학적으로 인식할 수 있음을 의미한다. 예컨대, TCR은, TCR을 발현하는 약 1×10^4 내지 약 1×10^5 개의 T 세포가, (a) 저농도의 G13D RAS 펩티드로 펠싱된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포(예컨대 약 0.05 ng/mL 내지 약 10 ng/mL, 1 ng/mL, 2 ng/mL, 5 ng/mL, 8 ng/mL, 10 ng/mL, 또는 전술한 값 중 임의의 2개에 의해 정의되는 범위) 또는 (b) 표적 세포가 G13D RAS를 발현하도록 G13D RAS를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열이 도입된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포와 공동-배양 시 적어도 약 200 pg/mL 이상(예컨대 200 pg/mL 이상, 300 pg/mL 이상, 400 pg/mL 이상, 500 pg/mL 이상, 600 pg/mL 이상, 700 pg/mL 이상, 1000 pg/mL 이상, 5,000 pg/mL 이상, 7,000 pg/mL 이상, 10,000 pg/mL 이상, 20,000 pg/mL 이상, 또는 전술한 값 중 임의의 2개에 의해 정의되는 범위)의 IFN- γ 를 분비하는 경우, G13D RAS에 대해 "항원 특이성"을 갖는 것으로 간주될 수 있다. 본 발명의 TCR을 발현하는 세포는 또한 더 고농도의 G13D RAS 펩티드에 의해 펠싱된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포와 공동-배양 시 IFN- γ 를 분비할 수 있다.

[0036] 다르게는 또는 추가적으로, TCR은, TCR을 발현하는 T 세포가, (a) 저농도의 G13D RAS 펩티드로 펠싱된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포 또는 (b) 표적 세포가 G13D RAS를 발현하도록 G13D RAS를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열이 도입된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포와 공동-배양 시, 음성 대조군에 의해 발현되는 IFN- γ 의 양과 비교하여 2배 이상(예컨대 5배)으로 많은 IFN- γ 를 분비하는 경우, G13D RAS에 대한 "항원 특이성"을 갖는 것으로 간주될 수 있다. 음성 대조군은, 예컨대 (i) (a) 동일한 농도의 미관련 펩티드(예컨대 G13D RAS 펩티드로부터의 상이한 서열을 갖는 일부 다른 펩티드)에 의해 펠싱된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포 또는 (b) 표적 세포가 미관련 펩티드를 발현하도록 미관련 펩티드를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열이 도입된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포와 공동-배양된 TCR을 발현하는 T 세포, 또는 (ii) (a) 동일한 농도의 G13D RAS 펩티드에 의해 펠싱된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포 또는 (b) 표적 세포가 G13D RAS를 발현하도록 G13D RAS를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열이 도입된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포와 공동-배양된 미형질도입된 T 세포(예컨대 TCR을 발현하지 않는 PBMC로부터 유래됨)일 수 있다. 음성 대조군의 표적 세포에 의해 발현되는 HLA 클래스 II 분자는 시험되는 T 세포와 공동-배양된 표적 세포에 의해 발현되는 동일한 HLA 클래스 II 분자일 수 있다. HLA 클래스 II 분자는 본원에 기재된 임의의 HLA 클래스 II 분자일 수 있다. IFN- γ 분비는 당업계에 공지된 방법, 예컨대 효소-연결된 면역흡착 분석(ELISA)에 의해 측정될 수 있다.

[0037] 다르게는 또는 추가적으로, TCR은, (a) 저농도의 G13D RAS 펩티드로 펠싱된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포 또는 (b) 표적 세포가 G13D RAS를 발현하도록 G13D RAS를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열이 도입된 항원-음성, HLA 클래스 II 분자 양성 표적 세포와 공동-배양 시, IFN- γ 를 분비하는 음성 대조군 T 세포의 개수와 비교하여 2배 이상(예컨대 5배)으로 많은 개수의 TCR을 발현하는 T 세포가 IFN- γ 를 분비하는 경우, G13D RAS에 대한 "항원 특이성"을 갖는 것으로 간주될 수 있다. HLA 클래스 II 분자, 펩티드의 농도, 및 음성 대조군은 본 발명의 다른 양상에 관해 본원에 기재된 것일 수 있다. IFN- γ 를 분비하는 세포의 개수는 당업계에 공지된 방법, 예컨대 ELISPOT에 의해 측정될 수 있다.

- [0038] 다르게는 또는 추가적으로, TCR은, TCR을 발현하는 T 세포가, G13D RAS를 발현하는 표적 세포에 의한 자극 후, 예컨대 유세포 분석에 의해 측정되는 하나 이상의 T 세포 활성화 마커의 발현을 상향조절하는 경우, G13D RAS에 대한 "항원 특이성"을 갖는 것으로 간주될 수 있다. T 세포 활성화 마커의 예는 4-1BB, OX40, CD107a, CD69, 및 항원 자극 시 상향조절되는 사이토카인(예컨대 종양 괴사 인자(TNF), 인터루킨(IL)-2 등)을 포함한다.
- [0039] 본 발명의 한 양태는 2개의 폴리펩티드(즉 폴리펩티드쇄), 예컨대 TCR의 알파(α)쇄, TCR의 베타(β)쇄, TCR의 감마(γ)쇄, TCR의 델타(δ)쇄, 또는 이들의 조합을 포함하는 TCR을 제공한다. 본 발명의 TCR의 폴리펩티드는 TCR이 G13D RAS에 대한 항원 특이성을 갖는 전제하에, 임의의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, TCR은 비-천연 발생한다.
- [0040] 본 발명의 한 양태에서, TCR은 2개의 폴리펩티드쇄를 포함하고, 이들 각각은 TCR의 상보성 결정 영역(CDR)1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 가변 영역을 포함한다. 본 발명의 한 양태에서, TCR은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-A1의 α 쇄의 CDR1), 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-A1의 α 쇄의 CDR2), 및 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-A1의 α 쇄의 CDR3)을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄, 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-A1의 β 쇄의 CDR1), 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-A1의 β 쇄의 CDR2), 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-A1의 β 쇄의 CDR3)을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄를 포함한다.
- [0041] 본 발명의 또다른 양태에서, TCR은 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-A2의 α 쇄의 CDR1), 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-A2의 α 쇄의 CDR2), 및 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-A2의 α 쇄의 CDR3)을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄, 및 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-A2의 β 쇄의 CDR1), 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-A2의 β 쇄의 CDR2), 및 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-A2의 β 쇄의 CDR3)을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄를 포함한다.
- [0042] 본 발명의 또다른 양태에서, TCR은 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-E의 α 쇄의 CDR1), 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-E의 α 쇄의 CDR2), 및 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-E의 α 쇄의 CDR3)을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄, 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-E의 β 쇄의 CDR1), 서열번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-E의 β 쇄의 CDR2), 및 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-E의 β 쇄의 CDR3)을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄를 포함한다.
- [0043] 본 발명의 또다른 양태에서, TCR은 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-J의 α 쇄의 CDR1), 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-J의 α 쇄의 CDR2), 및 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-J의 α 쇄의 CDR3)을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄, 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-J의 β 쇄의 CDR1), 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-J의 β 쇄의 CDR2), 및 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-J의 β 쇄의 CDR3)을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄를 포함한다.
- [0044] 본 발명의 또다른 양태에서, TCR은 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-N의 α 쇄의 CDR1), 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-N의 α 쇄의 CDR2), 및 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-N의 α 쇄의 CDR3)을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄, 및 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-N의 β 쇄의 CDR1), 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-N의 β 쇄의 CDR2), 및 서열번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-N의 β 쇄의 CDR3)을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄를 포함한다.
- [0045] 본 발명의 또다른 양태에서, TCR은 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-A3의 α 쇄의 CDR1), 서열번호 120의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-A3의 α 쇄의 CDR2), 및 서열번호 121의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-A3의 α 쇄의 CDR3)을 포함하는 제1 폴리펩티드쇄, 및 서열번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-A3의 β 쇄의 CDR1), 서열번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-A3의 β 쇄의 CDR2), 및 서열번호 124의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-A3의 β 쇄의 CDR3)을 포함하는 제2 폴리펩티드쇄를 포함한다.
- [0046] 본 발명의 또다른 양태에서, TCR은 서열번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-J2의 α 쇄의 CDR1), 서열번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-J2의 α 쇄의 CDR2), 및 서열번호 131의 아미

노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-J2의 α 채의 CDR3)을 포함하는 제1 폴리펩티드 채, 및 서열번호 132의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-J2의 β 채의 CDR1), 서열번호 133의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-J2의 β 채의 CDR2), 및 서열번호 134의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-J2의 β 채의 CDR3)을 포함하는 제2 폴리펩티드 채를 포함한다.

[0047] 본 발명의 또다른 양태에서, TCR은 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-N4의 α 채의 CDR1), 서열번호 140의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-N4의 α 채의 CDR2), 및 서열번호 141의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-N4의 α 채의 CDR3)을 포함하는 제1 폴리펩티드 채, 및 서열번호 142의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-N4의 β 채의 CDR1), 서열번호 143의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-N4의 β 채의 CDR2), 및 서열번호 144의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-N4의 β 채의 CDR3)을 포함하는 제2 폴리펩티드 채를 포함한다.

[0048] 본 발명의 또다른 양태에서, TCR은 서열번호 149의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-N12의 α 채의 CDR1), 서열번호 150의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-N12의 α 채의 CDR2), 및 서열번호 151의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-N12의 α 채의 CDR3)을 포함하는 제1 폴리펩티드 채, 및 서열번호 152의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-N12의 β 채의 CDR1), 서열번호 153의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-N12의 β 채의 CDR2), 및 서열번호 154의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-N12의 β 채의 CDR3)을 포함하는 제2 폴리펩티드 채를 포함한다.

[0049] 본 발명의 또다른 양태에서, TCR은 서열번호 159의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-N13의 α 채의 CDR1), 서열번호 160의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-N13의 α 채의 CDR2), 및 서열번호 161의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-N13의 α 채의 CDR3)을 포함하는 제1 폴리펩티드 채, 및 서열번호 162의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-N13의 β 채의 CDR1), 서열번호 163의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-N13의 β 채의 CDR2), 및 서열번호 164의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-N13의 β 채의 CDR3)을 포함하는 제2 폴리펩티드 채를 포함한다.

[0050] 본 발명의 또다른 양태에서, TCR은 서열번호 169의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-C의 α 채의 CDR1), 서열번호 170의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-C의 α 채의 CDR2), 및 서열번호 171의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-C의 α 채의 CDR3)을 포함하는 제1 폴리펩티드 채, 및 서열번호 172의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-C의 β 채의 CDR1), 서열번호 173의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-C의 β 채의 CDR2), 및 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-C의 β 채의 CDR3)을 포함하는 제2 폴리펩티드 채를 포함한다.

[0051] 본 발명의 또다른 양태에서, TCR은 서열번호 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-20의 α 채의 CDR1), 서열번호 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-20의 α 채의 CDR2), 및 서열번호 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-20의 α 채의 CDR3)을 포함하는 제1 폴리펩티드 채, 및 서열번호 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-20의 β 채의 CDR1), 서열번호 183의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-20의 β 채의 CDR2), 및 서열번호 184의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-20의 β 채의 CDR3)을 포함하는 제2 폴리펩티드 채를 포함한다.

[0052] 이와 관련하여, 본 발명의 TCR은 서열번호 1 내지 6, 11 내지 16, 21 내지 26, 31 내지 36, 및 41 내지 46으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 중 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, TCR을 하기의 아미노산 서열을 포함한다: (a) 서열번호 1 내지 3 모두, (b) 서열번호 4 내지 6 모두, (c) 서열번호 1 내지 6 모두, (d) 서열번호 11 내지 13 모두, (e) 서열번호 14 내지 16 모두, (f) 서열번호 11 내지 16 모두, (g) 서열번호 21 내지 23 모두, (h) 서열번호 24 내지 26 모두, (i) 서열번호 21 내지 26 모두, (j) 서열번호 31 내지 33 모두, (k) 서열번호 34 내지 36 모두, (l) 서열번호 31 내지 36 모두, (m) 서열번호 41 내지 43 모두, (n) 서열번호 44 내지 46 모두, (o) 서열번호 41 내지 46 모두, (p) 서열번호 119 내지 121 모두, (q) 서열번호 122 내지 124 모두, (r) 서열번호 119 내지 124 모두, (s) 서열번호 129 내지 131 모두, (t) 서열번호 132 내지 134 모두, (u) 서열번호 129 내지 134 모두, (v) 서열번호 139 내지 141 모두, (w) 서열번호 142 내지 144 모두, (x) 서열번호 139 내지 144 모두, (y) 서열번호 149 내지 151 모두, (z) 서열번호 152 내지 154 모두, (aa) 서열번호 149 내지 154 모두, (bb) 서열번호 159 내지 161 모두, (cc) 서열번호 162 내지 164 모두, (dd) 서열번호 159 내지 164 모두, (ee) 서열번호 169 내지 171 모두, (ff) 서열번호 172 내지 174 모두, (gg) 서열번호 169 내지 174 모두, (hh) 서열번호 179 내지 181 모두, (ii) 서열번호 182 내지 184 모두, 또는 (jj) 서열번호 179 내지 184 모두. 특히 바람직한 양태에서, TCR은 하기의 아미노산 서열을 포함한다.

다: (a) 서열번호 1 내지 6 모두, (b) 서열번호 11 내지 16 모두, (c) 서열번호 21 내지 26 모두, (d) 서열번호 31 내지 36 모두, (e) 서열번호 41 내지 46 모두, (f) 서열번호 119 내지 124 모두, (g) 서열번호 129 내지 134 모두, (h) 서열번호 139 내지 144 모두, (i) 서열번호 149 내지 154 모두, (j) 서열번호 159 내지 164 모두, (k) 서열번호 169 내지 174 모두, 또는 (l) 서열번호 179 내지 184 모두.

[0053]

본 발명의 한 양태에서, TCR은 상기 제시된 CDR을 포함하는 TCR의 가변 영역의 아미노산 서열을 포함한다. 이와 관련하여, TCR은 하기의 아미노산 서열을 포함할 수 있다: (1) 서열번호 7(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A1의 α 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (2) 서열번호 8(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A1의 β 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (3) 서열번호 9(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A1의 α 쇄의 가변 영역); (4) 서열번호 10(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A1의 β 쇄의 가변 영역); (5) 서열번호 17(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A2의 α 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (6) 서열번호 18(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A2의 β 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (7) 서열번호 19(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A2의 α 쇄의 가변 영역); (8) 서열번호 20(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A2의 β 쇄의 가변 영역); (9) 서열번호 27(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-E의 α 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (10) 서열번호 28(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-E의 β 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (11) 서열번호 29(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-E의 α 쇄의 가변 영역); (12) 서열번호 30(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-E의 β 쇄의 가변 영역); (13) 서열번호 37(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J의 α 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (14) 서열번호 38(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J의 β 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (15) 서열번호 39(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J의 α 쇄의 가변 영역); (16) 서열번호 40(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J의 β 쇄의 가변 영역); (17) 서열번호 47(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N의 α 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (18) 서열번호 48(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N의 β 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (19) 서열번호 49(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N의 α 쇄의 가변 영역); (20) 서열번호 50(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N의 β 쇄의 가변 영역); (21) 서열번호 125(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A3의 α 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (22) 서열번호 126(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A3의 β 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (23) 서열번호 127(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A3의 α 쇄의 가변 영역); (24) 서열번호 128(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A3의 β 쇄의 가변 영역); (25) 서열번호 135(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J2의 α 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (26) 서열번호 136(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J2의 β 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (27) 서열번호 137(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J2의 α 쇄의 가변 영역); (28) 서열번호 138(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J2의 β 쇄의 가변 영역); (29) 서열번호 145(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N4의 α 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (30) 서열번호 146(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N4의 β 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (31) 서열번호 147(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N4의 α 쇄의 가변 영역); (32) 서열번호 148(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N4의 β 쇄의 가변 영역); (33) 서열번호 155(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N12의 α 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (34) 서열번호 156(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N12의 β 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (35) 서열번호 157(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N12의 α 쇄의 가변 영역); (36) 서열번호 158(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N12의 β 쇄의 가변 영역); (37) 서열번호 165(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N13의 α 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (38) 서열번호 166(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N13의 β 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (39) 서열번호 167(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N13의 α 쇄의 가변 영역); (40) 서열번호 168(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N13의 β 쇄의 가변 영역); (41) 서열번호 175(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-C의 α 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (42) 서열번호 176(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-C의 β 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (43) 서열번호 177(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-C의 α 쇄의 가변 영역); (44) 서열번호 178(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-C의 β 쇄의 가변 영역); (45) 서열번호 185(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-20의 α 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (46) 서열번호 186(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-20의 β 쇄의 가변 영역의 예측 서열); (47) 서열번호 187(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-20의 α 쇄의 가변 영역); (48) 서열번호 188(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-20의 β 쇄의 가변 영역); (49) 서열번호 7 및 8 둘 다; (50) 서열번호 9 및 10 둘 다; (51) 서열번호 17 및 18 둘 다; (52) 서열번호 19 및 20 둘 다; (53) 서열번호 27 및 28 둘 다; (54) 서열번호 29 및 30 둘 다; (55) 서열번호 37 및 38 둘 다; (56) 서열번호 39 및 40 둘 다; (57) 서열번호 47 및 48 둘 다; (58) 서열번호 49 및 50 둘 다; (59) 서열번호 125 및 126 둘 다; (60) 서열번호 127 및 128 둘 다; (61) 서열번호 135 및 136 둘 다; (62) 서열번호 137 및 138 둘 다; (63) 서열번호 145 및 146 둘 다; (64) 서열번호

호 147 및 148 둘 다; (65) 서열번호 155 및 156 둘 다; (66) 서열번호 157 및 158 둘 다; (67) 서열번호 165 및 166 둘 다; (68) 서열번호 167 및 168 둘 다; (69) 서열번호 175 및 176 둘 다; (70) 서열번호 177 및 178 둘 다; (71) 서열번호 185 및 186 둘 다; 또는 (72) 서열번호 187 및 188 둘 다. 바람직하게는, TCR은 (i) 서열번호 7 및 8 둘 다, (ii) 서열번호 9 및 10 둘 다, (iii) 서열번호 17 및 18 둘 다, (iv) 서열번호 19 및 20 둘 다, (v) 서열번호 27 및 28 둘 다, (vi) 서열번호 29 및 30 둘 다, (vii) 서열번호 37 및 38 둘 다, (viii) 서열번호 39 및 40 둘 다, (ix) 서열번호 47 및 48 둘 다, (x) 서열번호 49 및 50 둘 다, (xi) 서열번호 125 및 126 둘 다, (xii) 서열번호 127 및 128 둘 다, (xiii) 서열번호 135 및 136 둘 다, (xiv) 서열번호 137 및 138 둘 다, (xv) 서열번호 145 및 146 둘 다, (xvi) 서열번호 147 및 148 둘 다, (xvii) 서열번호 155 및 156 둘 다, (xviii) 서열번호 157 및 158 둘 다, (xix) 서열번호 165 및 166 둘 다, (xx) 서열번호 167 및 168 둘 다, (xxi) 서열번호 175 및 176 둘 다, (xxii) 서열번호 177 및 178 둘 다, (xxiii) 서열번호 185 및 186 둘 다, 또는 (xxiv) 서열번호 187 및 188 둘 다의 아미노산 서열을 포함한다.

[0054] 본 발명의 TCR은 α 채 불변 영역 및 β 채 불변 영역을 추가로 포함할 수 있다. 불변 영역은 임의의 적합한 종, 예컨대 인간 또는 마우스로부터 유래될 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, TCR은 뮤린 α 및 β 채 불변 영역 또는 인간 α 및 β 채 불변 영역을 추가로 포함한다. 본원에 사용된, 용어 "뮤린" 또는 "인간"은 본원에 기재된 TCR 또는 TCR의 임의의 컴포넌트(component)(예컨대 CDR, 가변 영역, 불변 영역, α 채, 및/또는 β 채)를 지칭할 때, 각각 마우스 또는 인간으로부터 유래된 TCR(또는 이의 컴포넌트), 즉 각각 마우스 T 세포 또는 인간 T 세포로부터 기원하거나, 이에 의해 일시에 발현된 TCR을 의미한다.

[0055] 본 발명의 한 양태는 인간 가변 영역 및 뮤린 불변 영역을 포함하는 키메라 TCR을 제공하고, 이때, TCR은 위치 13에서의 글리신의 아스파르트산에 의한 치환을 갖는 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열에 대한 항원 특이성을 갖는다. 뮤린 불변 영역은 임의의 하나 이상의 장점을 제공할 수 있다. 예컨대, 뮤린 불변 영역은 본 발명의 TCR과 본 발명의 TCR이 도입되는 숙주 세포의 내인성 TCR의 미스페어링(mispairing)을 감소시킬 수 있다. 다르게는 또는 추가적으로, 뮤린 불변 영역은 인간 불변 영역을 갖는 동일한 TCR에 비해 본 발명의 TCR의 발현을 증가시킬 수 있다. 키메라 TCR은 서열번호 63(WT 뮤린 α 채 불변 영역), 서열번호 64(WT 뮤린 β 채 불변 영역), 또는 서열번호 63 및 64 둘 다의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 TCR은 서열번호 63 및 64 둘 다의 아미노산 서열을 포함한다. 키메라 TCR은 본원에 기재된 임의의 뮤린 불변 영역을 본 발명의 다른 양상에 관해 본원에 기재된 임의의 CDR 영역과의 조합으로 포함할 수 있다. 이와 관련하여, TCR은 하기의 아미노산 서열을 포함할 수 있다: (a) 서열번호 1 내지 3 및 63 모두, (b) 서열번호 4 내지 6 및 64 모두, (c) 서열번호 1 내지 6, 63 및 64 모두, (d) 서열번호 11 내지 13 및 63 모두, (e) 서열번호 14 내지 16 및 64 모두, (f) 서열번호 11 내지 16, 63 및 64 모두, (g) 서열번호 21 내지 23 및 63 모두, (h) 서열번호 24 내지 26 및 64 모두, (i) 서열번호 21 내지 26, 63 및 64 모두, (j) 서열번호 31 내지 33 및 63 모두, (k) 서열번호 34 내지 36 및 64 모두, (l) 서열번호 31 내지 36, 63 및 64 모두, (m) 서열번호 41 내지 43 및 63 모두, (n) 서열번호 44 내지 46 및 64 모두, (o) 서열번호 41 내지 46, 63 및 64 모두, (p) 서열번호 119 내지 121 및 63 모두, (q) 서열번호 122 내지 124 및 64 모두, (r) 서열번호 119 내지 124, 63 및 64 모두, (s) 서열번호 129 내지 131 및 63 모두, (t) 서열번호 132 내지 134 및 64 모두, (u) 서열번호 129 내지 134, 63 및 64 모두, (v) 서열번호 139 내지 141 및 63 모두, (w) 서열번호 142 내지 144 및 64 모두, (x) 서열번호 139 내지 144, 63 및 64 모두, (y) 서열번호 149 내지 151 및 63 모두, (z) 서열번호 152 내지 154 및 64 모두, (aa) 서열번호 149 내지 154, 63 및 64 모두, (bb) 서열번호 159 내지 161 및 63 모두, (cc) 서열번호 162 내지 164 및 64 모두, (dd) 서열번호 159 내지 164, 63 및 64 모두, (ee) 서열번호 169 내지 171 및 63 모두, (ff) 서열번호 172 내지 174 및 64 모두, (gg) 서열번호 169 내지 174, 63 및 64 모두, (hh) 서열번호 179 내지 181 및 63 모두, (ii) 서열번호 182 내지 184 및 64 모두, 또는 (jj) 서열번호 179 내지 184, 63 및 64 모두.

[0056] 본 발명의 또다른 양태에서, 키메라 TCR은 본원에 기재된 임의의 뮤린 불변 영역을 본 발명의 다른 양상에 관해 본원에 기재된 임의의 가변 영역과의 조합으로 포함할 수 있다. 이와 관련하여, TCR은 하기의 아미노산 서열을 포함할 수 있다: (1) 서열번호 7 및 63 둘 다, (2) 서열번호 8 및 64 둘 다, (3) 서열번호 9 및 63 둘 다, (4) 서열번호 10 및 64 둘 다, (5) 서열번호 17 및 63 둘 다, (6) 서열번호 18 및 64 둘 다, (7) 서열번호 19 및 63 둘 다, (8) 서열번호 20 및 64 둘 다, (9) 서열번호 27 및 63 둘 다, (10) 서열번호 28 및 64 둘 다, (11) 서열번호 29 및 63 둘 다, (12) 서열번호 30 및 64 둘 다, (13) 서열번호 37 및 63 둘 다, (14) 서열번호 38 및 64 둘 다, (15) 서열번호 39 및 63 둘 다, (16) 서열번호 40 및 64 둘 다, (17) 서열번호 47 및 63 둘 다, (17) 서열번호 48 및 64 둘 다, (19) 서열번호 49 및 63 둘 다, (20) 서열번호 50 및 64 둘 다, (21) 서열번호 125 및 63 둘 다, (22) 서열번호 126 및 64 둘 다, (23) 서열번호 127 및 63 둘 다, (24) 서열번호 128 및 64 둘 다, (25) 서열번호 135 및 63 둘 다, (26) 서열번호 136 및 64 둘 다, (27) 서열번호 137 및 63 둘 다,

(28) 서열번호 138 및 64 둘 다, (29) 서열번호 145 및 63 둘 다, (30) 서열번호 146 및 64 둘 다, (31) 서열번호 147 및 63 둘 다, (32) 서열번호 148 및 64 둘 다, (33) 서열번호 155 및 63 둘 다, (34) 서열번호 156 및 64 둘 다, (35) 서열번호 157 및 63 둘 다, (36) 서열번호 158 및 64 둘 다, (37) 서열번호 165 및 63 둘 다, (38) 서열번호 166 및 64 둘 다, (39) 서열번호 167 및 63 둘 다, (40) 서열번호 168 및 64 둘 다, (41) 서열번호 175 및 63 둘 다, (42) 서열번호 176 및 64 둘 다, (43) 서열번호 177 및 63 둘 다, (44) 서열번호 178 및 64 둘 다, (45) 서열번호 185 및 63 둘 다, (46) 서열번호 186 및 64 둘 다, (47) 서열번호 187 및 63 둘 다, (48) 서열번호 188 및 64 둘 다, (49) 서열번호 7, 8, 63 및 64 모두, (50) 서열번호 9, 10, 63 및 64 모두, (51) 서열번호 17, 18, 63 및 64 모두, (52) 서열번호 19, 20, 63 및 64 모두, (53) 서열번호 27, 28, 63 및 64 모두, (54) 서열번호 29, 30, 63 및 64 모두, (55) 서열번호 37, 38, 63 및 64 모두, (56) 서열번호 39, 40, 63 및 64 모두, (57) 서열번호 47, 48, 63 및 64 모두, (58) 서열번호 49, 50, 63 및 64 모두, (59) 서열번호 125, 126, 63 및 64 모두, (60) 서열번호 127, 128, 63 및 64 모두, (61) 서열번호 135, 136, 63 및 64 모두, (62) 서열번호 137, 138, 63 및 64 모두, (63) 서열번호 145, 146, 63 및 64 모두, (64) 서열번호 147, 148, 63 및 64 모두, (65) 서열번호 155, 156, 63 및 64 모두, (66) 서열번호 157, 158, 63 및 64 모두, (67) 서열번호 165, 166, 63 및 64 모두, (68) 서열번호 167, 168, 63 및 64 모두, (69) 서열번호 175, 176, 63 및 64 모두, (70) 서열번호 177, 178, 63 및 64 모두, (71) 서열번호 185, 186, 63 및 64 모두, 또는 (72) 서열번호 187, 188, 63 및 64 모두.

[0057] 본 발명의 한 양태에서, TCR은 치환된 불변 영역을 포함한다. 이와 관련하여, TCR은 α 및 β 쇠 중 하나 또는 둘 다의 불변 영역에서 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 본원에 기재된 임의의 TCR의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 바람직하게는, TCR은 α 및 β 쇠 중 하나 또는 둘 다의 무린 불변 영역에서 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 무린 불변 영역을 포함한다. 특히 바람직한 양태에서, α 쇠의 무린 불변 영역에서 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환 및 β 쇠의 무린 불변 영역에서 1개의 아미노산 치환을 갖는 무린 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 치환된 불변 영역을 포함하는 TCR은 유리하게는 비치환된 (야생형) 불변 영역을 포함하는 모 TCR에 비해 G13D RAS⁺ 표적의 증가된 인식, 숙주 세포에 의한 증가된 발현, 내인성 TCR에 의한 감소된 미스페어링, 및 증가된 항-종양 활성 중 하나 이상을 제공한다. 일반적으로, TCR α 및 β 쇠의 무린 불변 영역의 치환된 아미노산 서열, 즉 서열번호 59 및 60은 각각, 서열번호 63과 비교 시 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 59를 갖고 서열번호 64와 비교 시 1개의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 60을 가져, 비치환된 무린 불변 영역 아미노산 서열 서열번호 63 및 64의 전부 또는 일부와 상응한다. 이와 관련하여, 본 발명의 한 양태는 (a) 서열번호 59(α 쇠의 불변 영역)(이때, (i) 위치 48의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 위치 112의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 위치 114의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 위치 115의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (b) 서열번호 60(β 쇠의 불변 영역)(이때, 위치 57의 X는 Ser 또는 Cys임); 또는 (c) 서열번호 59 및 60 둘 다의 아미노산 서열을 포함하는 TCR을 제공한다. 본 발명의 한 양태에서, 서열번호 59를 포함하는 TCR은 서열번호 63(α 쇠의 비치환된 무린 불변 영역)을 포함하지 않는다. 본 발명의 한 양태에서, 서열번호 60을 포함하는 TCR은 서열번호 64(β 쇠의 비치환된 무린 불변 영역)를 포함하지 않는다.

[0058] 본 발명의 한 양태에서, TCR은 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 α 쇠 및 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 β 쇠를 포함한다. 이와 관련하여, TCR은 (a) 서열번호 65의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A1의 α 쇠)(이때, (i) 서열번호 65의 위치 180의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 65의 위치 244의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 65의 위치 246의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 65의 위치 247의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (b) 서열번호 66의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A1의 β 쇠)(이때, 서열번호 66의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (c) 서열번호 65 및 66 둘 다의 아미노산 서열; (d) 서열번호 67의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A1의 α 쇠의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 67의 위치 158의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 67의 위치 222의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 67의 위치 224의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 67의 위치 225의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (e) 서열번호 68의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A1의 β 쇠의 예측 서열)(이때, 서열번호 68의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (f) 서열번호 67 및 68 둘 다의 아미노산 서열; (g) 서열번호 69의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A1의 α 쇠); (h) 서열번호 70의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A1의 β 쇠); (i) 서열번호 71의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A1의 α 쇠의 예측 서

인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J의 β 쇠의 예측 서열); (uu) 서열번호 93 및 94 둘 다의 아미노산 서열; (vv) 서열번호 95 및 96 둘 다의 아미노산 서열; (ww) 서열번호 97의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N의 α 쇠)(이때, (i) 서열번호 97의 위치 178의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 97의 위치 242의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 97의 위치 244의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 97의 위치 245의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (xx) 서열번호 98의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N의 β 쇠)(이때, 서열번호 98의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (yy) 서열번호 97 및 98 둘 다의 아미노산 서열; (zz) 서열번호 99의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N의 α 쇠의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 99의 위치 157의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 99의 위치 221의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 99의 위치 223의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 99의 위치 224의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (aaa) 서열번호 100의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N의 β 쇠의 예측 서열)(이때, 서열번호 100의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (bbb) 서열번호 99 및 100 둘 다의 아미노산 서열; (ccc) 서열번호 101의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N의 α 쇠); (ddd) 서열번호 102의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N의 β 쇠); (eee) 서열번호 103의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N의 α 쇠의 예측 서열); (fff) 서열번호 104의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N의 β 쇠의 예측 서열); (ggg) 서열번호 101 및 102 둘 다의 아미노산 서열; (hhh) 서열번호 103 및 104 둘 다의 아미노산 서열; (iii) 서열번호 189의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A3의 α 쇠)(이때, (i) 서열번호 189의 위치 176의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 189의 위치 240의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 189의 위치 242의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 189의 위치 243의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (jjj) 서열번호 190의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A3의 β 쇠)(이때, 서열번호 190의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (kkk) 서열번호 189 및 190 둘 다의 아미노산 서열; (lll) 서열번호 191의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A3의 α 쇠의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 191의 위치 157의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 191의 위치 221의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 191의 위치 223의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 191의 위치 224의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (mmm) 서열번호 192의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A3의 β 쇠의 예측 서열)(이때, 서열번호 192의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (nnn) 서열번호 191 및 192 둘 다의 아미노산 서열; (ooo) 서열번호 193의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A3의 α 쇠); (ppp) 서열번호 194의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A3의 β 쇠); (qqq) 서열번호 195의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A3의 α 쇠의 예측 서열); (rrr) 서열번호 196의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A3의 β 쇠의 예측 서열); (sss) 서열번호 193 및 194 둘 다의 아미노산 서열; (ttt) 서열번호 195 및 196 둘 다의 아미노산 서열; (uuu) 서열번호 197의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J2의 α 쇠)(이때, (i) 서열번호 197의 위치 181의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 197의 위치 245의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 197의 위치 247의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 197의 위치 248의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (vvv) 서열번호 198의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J2의 β 쇠)(이때, 서열번호 198의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (www) 서열번호 197 및 198 둘 다의 아미노산 서열; (xxx) 서열번호 199의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J2의 α 쇠의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 199의 위치 161의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 199의 위치 225의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 199의 위치 227의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 199의 위치 228의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (yyy) 서열번호 200의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J2의 β 쇠의 예측 서열)(이때, 서열번호 200의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (zzz) 서열번호 199 및 200 둘 다의 아미노산 서열; (aaaa) 서열번호 201의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J2의 α 쇠); (bbbb) 서열번호 202의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J2의 β 쇠); (cccc) 서열번호 203의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J2의 α 쇠의 예측 서열); (dddd) 서열번호 204의 아미노산

서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J2의 β 쇄의 예측 서열); (eeee) 서열번호 201 및 202 둘 다의 아미노산 서열; (ffff) 서열번호 203 및 204 둘 다의 아미노산 서열; (gggg) 서열번호 205의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N4의 α 쇄)(이때, (i) 서열번호 205의 위치 184의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 205의 위치 248의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 205의 위치 250의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 205의 위치 251의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (hhhh) 서열번호 206의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N4의 β 쇄)(이때, 서열번호 206의 위치 190의 X는 Ser 또는 Cys임); (iiii) 서열번호 205 및 206 둘 다의 아미노산 서열; (jjjj) 서열번호 207의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N4의 α 쇄의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 207의 위치 163의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 207의 위치 227의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 207의 위치 229의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 207의 위치 230의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (kkkk) 서열번호 208의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N4의 β 쇄의 예측 서열)(이때, 서열번호 208의 위치 164의 X는 Ser 또는 Cys임); (llll) 서열번호 207 및 208 둘 다의 아미노산 서열; (mmmm) 서열번호 209의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N4의 α 쇄); (nnnn) 서열번호 210의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N4의 β 쇄); (oooo) 서열번호 211의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N4의 α 쇄의 예측 서열); (pppp) 서열번호 212의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N4의 β 쇄의 예측 서열); (qqqq) 서열번호 209 및 210 둘 다의 아미노산 서열; (rrrr) 서열번호 211 및 212 둘 다의 아미노산 서열; (ssss) 서열번호 213의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N12의 α 쇄)(이때, (i) 서열번호 213의 위치 183의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 213의 위치 247의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 213의 위치 249의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 213의 위치 250의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (tttt) 서열번호 214의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N12의 β 쇄)(이때, 서열번호 214의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (uuuu) 서열번호 213 및 214 둘 다의 아미노산 서열; (vvvv) 서열번호 215의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N12의 α 쇄의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 215의 위치 161의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 215의 위치 225의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 215의 위치 227의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 215의 위치 228의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (www) 서열번호 216의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N12의 β 쇄의 예측 서열)(이때, 서열번호 216의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (xxxx) 서열번호 215 및 216 둘 다의 아미노산 서열; (yyyy) 서열번호 217의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N12의 α 쇄); (zzzz) 서열번호 218의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N12의 β 쇄); (aaaa) 서열번호 219의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N12의 α 쇄의 예측 서열); (bbbb) 서열번호 220의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N12의 β 쇄의 예측 서열); (cccc) 서열번호 217 및 218 둘 다의 아미노산 서열; (dddd) 서열번호 219 및 220 둘 다의 아미노산 서열; (eeee) 서열번호 221의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N13의 α 쇄)(이때, (i) 서열번호 221의 위치 180의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 221의 위치 244의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 221의 위치 246의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 221의 위치 247의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (ffff) 서열번호 222의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N13의 β 쇄)(이때, 서열번호 222의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (ggggg) 서열번호 221 및 222 둘 다의 아미노산 서열; (hhhhh) 서열번호 223의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N13의 α 쇄의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 223의 위치 158의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 223의 위치 222의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 223의 위치 224의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 223의 위치 225의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (iiii) 서열번호 224의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N13의 β 쇄의 예측 서열)(이때, 서열번호 224의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (jjjjj) 서열번호 223 및 224 둘 다의 아미노산 서열; (kkkkk) 서열번호 225의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N13의 α 쇄); (lllll) 서열번호 226의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N13의 β 쇄); (mmmm) 서열번호 227의 아

미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N13의 α 쇄의 예측 서열); (nnnnn) 서열번호 228의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N13의 β 쇄의 예측 서열); (ooooo) 서열번호 225 및 226 둘 다의 아미노산 서열; (ppppp) 서열번호 227 및 228 둘 다의 아미노산 서열; (qqqqq) 서열번호 229의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-C의 α 쇄)(이때, (i) 서열번호 229의 위치 184의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 229의 위치 248의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 229의 위치 250의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 229의 위치 251의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (rrrrr) 서열번호 230의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-C의 β 쇄)(이때, 서열번호 230의 위치 189의 X는 Ser 또는 Cys임); (sssss) 서열번호 229 및 230 둘 다의 아미노산 서열; (ttttt) 서열번호 231의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-C의 α 쇄의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 231의 위치 163의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 231의 위치 227의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 231의 위치 229의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 231의 위치 230의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (uuuuu) 서열번호 232의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-C의 β 쇄의 예측 서열)(이때, 서열번호 232의 위치 170의 X는 Ser 또는 Cys임); (vvvvv) 서열번호 231 및 232 둘 다의 아미노산 서열; (wwwww) 서열번호 233의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-C의 α 쇄); (xxxxx) 서열번호 234의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-C의 β 쇄); (yyyyy) 서열번호 235의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-C의 α 쇄의 예측 서열); (zzzzz) 서열번호 236의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-C의 β 쇄의 예측 서열); (aaaaa) 서열번호 233 및 234 둘 다의 아미노산 서열; (bbbbbb) 서열번호 235 및 236 둘 다의 아미노산 서열; (cccccc) 서열번호 237의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-20의 α 쇄)(이때, (i) 서열번호 237의 위치 184의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 237의 위치 248의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 237의 위치 250의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 237의 위치 251의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (dddddd) 서열번호 238의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-20의 β 쇄)(이때, 서열번호 238의 위치 189의 X는 Ser 또는 Cys임); (eeeeee) 서열번호 237 및 238 둘 다의 아미노산 서열; (ffffff) 서열번호 239의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-20의 α 쇄의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 239의 위치 163의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 239의 위치 227의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 239의 위치 229의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 239의 위치 230의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (gggggg) 서열번호 240의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-20의 β 쇄의 예측 서열)(이때, 서열번호 240의 위치 170의 X는 Ser 또는 Cys임); (hhhhhh) 서열번호 239 및 240 둘 다의 아미노산 서열; (iiiiii) 서열번호 241의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-20의 α 쇄); (jjjjjj) 서열번호 242의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-20의 β 쇄); (kkkkkk) 서열번호 243의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-20의 α 쇄의 예측 서열); (llllll) 서열번호 244의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-20의 β 쇄의 예측 서열); (mmmmmm) 서열번호 241 및 242 둘 다의 아미노산 서열; 또는 (nnnnnn) 서열번호 243 및 244 둘 다의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0059] 본 발명의 한 양태에서, 치환된 불변 영역은 α 및 β 쇄 중 하나 또는 둘 다의 불변 영역 내의 시스테인 치환을 포함하여 시스테인-치환된 TCR을 제공한다. α 및 β 쇄 내의 대향하는 시스테인은 치환된 TCR의 α 및 β 쇄의 불변 영역을 서로 연결하고 비치환된 무린 불변 영역을 포함하는 TCR에는 존재하지 않는 다이설파이드 결합을 제공한다. 이와 관련하여, TCR은 서열번호 63의 위치 48의 고유 Thr(Thr48) 및 서열번호 64의 위치 57의 고유 Ser(Ser57) 중 하나 또는 둘 다가 Cys로 치환될 수 있는 시스테인-치환된 TCR일 수 있다. 바람직하게는, 서열번호 63의 고유 Thr48 및 서열번호 64의 고유 Ser57 둘 다는 Cys로 치환된다. 시스테인-치환된 TCR 불변 영역 서열의 예는 표 2에 제시된다. 본 발명의 한 양태에서, 시스테인-치환된 TCR은 (i) 서열번호 59, (ii) 서열번호 60, 또는 (iii) 서열번호 59 및 60 둘 다를 포함하고, 이때, 서열번호 59 및 60 둘 다는 표 2에 정의된 바와 같다. 시스테인-치환된 본 발명의 TCR은 본원에 기재된 임의의 CDR 또는 가변 영역 이외에도 치환된 불변 영역을 포함할 수 있다.

[0060] 본 발명의 한 양태에서, 시스테인-치환된 키메라 TCR은 전장 α 쇄 및 전장 β 쇄를 포함한다. 시스테인-치환된

키메라 TCR α 채 및 β 채 서열의 예는 표 2에 제시된다. 본 발명의 한 양태에서, TCR을 하기를 포함한다: (1) 서열번호 59, (2) 서열번호 60, (3) 서열번호 65, (4) 서열번호 66, (5) 서열번호 67, (6) 서열번호 68, (7) 서열번호 73, (8) 서열번호 74, (9) 서열번호 75, (10) 서열번호 76, (11) 서열번호 81, (12) 서열번호 82, (13) 서열번호 83, (14) 서열번호 84, (15) 서열번호 89, (16) 서열번호 90, (17) 서열번호 91, (18) 서열번호 92, (19) 서열번호 97, (20) 서열번호 98, (21) 서열번호 99, (22) 서열번호 100, (23) 서열번호 189, (24) 서열번호 190, (25) 서열번호 191, (26) 서열번호 192, (27) 서열번호 197, (28) 서열번호 198, (29) 서열번호 199, (30) 서열번호 200, (31) 서열번호 205, (32) 서열번호 206, (33) 서열번호 207, (34) 서열번호 208, (35) 서열번호 213, (36) 서열번호 214, (37) 서열번호 215, (38) 서열번호 216, (39) 서열번호 221, (40) 서열번호 222, (41) 서열번호 223, (42) 서열번호 224, (43) 서열번호 229, (44) 서열번호 230, (45) 서열번호 231, (46) 서열번호 232, (47) 서열번호 237, (48) 서열번호 238, (49) 서열번호 239, (50) 서열번호 240, (51) 서열번호 59 및 60 둘 다, (52) 서열번호 65 및 66, (53) 서열번호 67 및 68 둘 다, (54) 서열번호 73 및 74 둘 다, (55) 서열번호 75 및 76 둘 다, (56) 서열번호 81 및 82 둘 다, (57) 서열번호 83 및 84 둘 다, (58) 서열번호 89 및 90 둘 다, (59) 서열번호 91 및 92 둘 다, (60) 서열번호 97 및 98 둘 다, (61) 서열번호 99 및 100 둘 다, (62) 서열번호 189 및 190 둘 다, (63) 서열번호 191 및 192 둘 다, (64) 서열번호 197 및 198 둘 다, (65) 서열번호 199 및 200 둘 다, (66) 서열번호 205 및 206 둘 다, (67) 서열번호 207 및 208 둘 다, (68) 서열번호 213 및 214 둘 다, (69) 서열번호 215 및 216 둘 다, (70) 서열번호 221 및 222 둘 다, (71) 서열번호 223 및 224 둘 다, (72) 서열번호 229 및 230 둘 다, (73) 서열번호 231 및 232 둘 다, (74) 서열번호 237 및 238 둘 다, 또는 (75) 서열번호 239 및 240 둘 다(이때, 서열번호 59 및 60, 65 내지 68, 73 내지 76, 81 내지 84, 89 내지 92, 97 내지 100, 189 내지 192, 197 내지 200, 205 내지 208, 213 내지 216, 221 내지 224, 229 내지 232, 및 237 내지 240 모두는 표 2에 정의된 바와 같다).

[0061] [표 2]

서열번호	“X”의 정의
서열번호 50 (불변 영역 α쇄)	위치 48의 X는 Cys이고, 위치 112의 X는 Ser이고, 위치 114의 X는 Met이고, 위치 115의 X는 Gly이다.
서열번호 60 (불변 영역 β쇄)	위치 57의 X는 Cys이다.
서열번호 65 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCRA1 α쇄)	위치 180의 X는 Cys이고, 위치 244의 X는 Ser이고, 위치 246의 X는 Met이고, 위치 247의 X는 Gly이다.
서열번호 66 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A1 β쇄)	위치 188의 X는 Cys이다.
서열번호 67 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A1 α쇄 예측 서열)	위치 158의 X는 Cys이고, 위치 222의 X는 Ser이고, 위치 224의 X는 Met이고, 위치 225의 X는 Gly이다.
서열번호 68 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A1 β쇄 예측 서열)	위치 160의 X는 Cys이다.
서열번호 73 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A2 α쇄)	위치 180의 X는 Cys이고, 위치 244의 X는 Ser이고, 위치 246의 X는 Met이고, 위치 247의 X는 Gly이다.
서열번호 74 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A2 β쇄)	위치 188의 X는 Cys이다.
서열번호 75 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A2 α쇄 예측 서열)	위치 158의 X는 Cys이고, 위치 222의 X는 Ser이고, 위치 224의 X는 Met이고, 위치 225의 X는 Gly이다.
서열번호 76 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A2 β쇄 예측 서열)	위치 160의 X는 Cys이다.

[0062]

서열번호 81 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-E α쇄)	위치 177의 X는 Cys이고, 위치 241의 X는 Ser이고, 위치 243의 X는 Met이고, 위치 244의 X는 Gly이다.
서열번호 82 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-E β쇄)	위치 180의 X는 Cys이다.
서열번호 83 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-E α쇄 예측 서열)	위치 160의 X는 Cys이고, 위치 224의 X는 Ser이고, 위치 226의 X는 Met이고, 위치 227의 X는 Gly이다.
서열번호 84 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-E β쇄 예측 서열)	위치 170의 X는 Cys이다.
서열번호 89 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J α쇄)	위치 183의 X는 Cys이고, 위치 247의 X는 Ser이고, 위치 249의 X는 Met이고, 위치 250의 X는 Gly이다.
서열번호 90 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J β쇄)	위치 188의 X는 Cys이다.
서열번호 91 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J α쇄 예측 서열)	위치 161의 X는 Cys이고, 위치 225의 X는 Ser이고, 위치 227의 X는 Met이고, 위치 228의 X는 Gly이다.
서열번호 92 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J β쇄 예측 서열)	위치 160의 X는 Cys이다.
서열번호 97 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N α쇄)	위치 178의 X는 Cys이고, 위치 242의 X는 Ser이고, 위치 244의 X는 Met이고, 위치 245의 X는 Gly이다.
서열번호 98 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N β쇄)	위치 188의 X는 Cys이다.
서열번호 99 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N α쇄 예측 서열)	위치 157의 X는 Cys이고, 위치 221의 X는 Ser이고,

[0063]

서열)	위치 223의 X는 Met이고, 위치 224의 X는 Gly이다.
서열번호 100 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N β 쇄 예측 서열)	위치 160의 X는 Cys이다.
서열번호 189 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A3의 α 쇄)	위치 176의 X는 Cys이고; 위치 240의 X는 Ser이고; 위치 242의 X는 Met이고; 위치 243의 X는 Gly이다.
서열번호 190 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A3의 β 쇄)	위치 188의 X는 Cys이다.
서열번호 191 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A3의 α 쇄의 예측 서열)	위치 157의 X는 Cys이고; 위치 221의 X는 Ser이고; 위치 223의 X는 Met이고; 위치 224의 X는 Gly이다.
서열번호 192 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A3의 β 쇄의 예측 서열)	위치 160의 X는 Cys이다.
서열번호 197 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J2의 α 쇄)	위치 181의 X는 Cys이고; 위치 245의 X는 Ser이고; 위치 247의 X는 Met이고; 위치 248의 X는 Gly이다.
서열번호 198 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J2의 β 쇄)	위치 188의 X는 Cys이다.
서열번호 199 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J2의 α 쇄의 예측 서열)	위치 161의 X는 Cys이고; 위치 225의 X는 Ser이고; 위치 227의 X는 Met이고; 위치 228의 X는 Gly이다.
서열번호 200 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J2의 β 쇄의 예측 서열)	위치 160의 X는 Cys이다.
서열번호 205 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N4의 α 쇄)	위치 184의 X는 Cys이고; 위치 248의 X는 Ser이고;

[0064]

	위치 250의 X는 Met이고; 위치 251의 X는 Gly이다.
서열번호 206 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N4의 β 쇄)	위치 100의 X는 Cys이다.
서열번호 207 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N4의 α 쇄의 예측 서열)	위치 163의 X는 Cys이고; 위치 227의 X는 Ser이고; 위치 229의 X는 Met이고; 위치 230의 X는 Gly이다.
서열번호 208 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N4의 β 쇄의 예측 서열)	위치 164의 X는 Cys이다.
서열번호 213 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N12의 α 쇄)	위치 183의 X는 Cys이고; 위치 247의 X는 Ser이고; 위치 249의 X는 Met이고; 위치 250의 X는 Gly이다.
서열번호 214 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N12의 β 쇄)	위치 188의 X는 Cys이다.
서열번호 215 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N12의 α 쇄의 예측 서열)	위치 161의 X는 Cys이고; 위치 225의 X는 Ser이고; 위치 227의 X는 Met이고; 위치 228의 X는 Gly이다.
서열번호 216 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N12의 β 쇄의 예측 서열)	위치 169의 X는 Cys이다.
서열번호 221 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N13의 α 쇄)	위치 180의 X는 Cys이고; 위치 244의 X는 Ser이고; 위치 246의 X는 Met이고; 위치 247의 X는 Gly이다.
서열번호 222 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N13의 β 쇄)	위치 188의 X는 Cys이다.
서열번호 223 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N13의 α 쇄의 예측 서열)	위치 158의 X는 Cys이고; 위치 222의 X는 Ser이고; 위치 224의 X는 Met이고; 위치 225의 X는 Gly이다.

[0065]

서열번호 224 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N13의 β 쇄의 예측 서열)	위치 169의 X는 Cys이다.
서열번호 229 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-C의 α 쇄)	위치 184의 X는 Cys이고; 위치 248의 X는 Ser이고; 위치 250의 X는 Met이고; 위치 251의 X는 Gly이다.
서열번호 230 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-C의 β 쇄)	위치 189의 X는 Cys이다.
서열번호 231 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-C의 α 쇄의 예측 서열)	위치 163의 X는 Cys이고; 위치 227의 X는 Ser이고; 위치 229의 X는 Met이고; 위치 230의 X는 Gly이다.
서열번호 232 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-C의 β 쇄의 예측 서열)	위치 170의 X는 Cys이다.
서열번호 237 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-20의 α 쇄)	위치 184의 X는 Cys이고; 위치 248의 X는 Ser이고; 위치 250의 X는 Met이고; 위치 251의 X는 Gly이다.
서열번호 238 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-20의 β 쇄)	위치 180의 X는 Cys이다.
서열번호 239 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-20의 α 쇄의 예측 서열)	위치 163의 X는 Cys이고; 위치 227의 X는 Ser이고; 위치 229의 X는 Met이고; 위치 230의 X는 Gly이다.
서열번호 240 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-20의 β 쇄의 예측 서열)	위치 170의 X는 Cys이다.

[0066]

[0067]

본 발명의 한 양태에서, 치환된 아미노산 서열은 소수성 아미노산을 갖는 α 쇄의 불변 영역의 막횡단(TM) 도메인 내에 1, 2 또는 3개의 아미노산의 치환을 포함하여 소수성 아미노산-치환된 TCR(본원에서 "LVL-변형된 TCR"로도 지칭됨)을 제공한다. TCR의 TM 도메인 내의 소수성 아미노산 치환은 TM 도메인 내의 소수성 아미노산 치환을 결여하는 TCR에 비해 TCR의 TM 도메인의 소수성을 증가시킬 수 있다. 이와 관련하여, TCR은 LVL-변형된 TCR이고, 이때, 서열번호 63의 고유 Ser112, Met114, 및 Gly115 중 1, 2 또는 3개는 독립적으로 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp; 바람직하게는 Leu, Ile, 또는 Val으로 치환될 수 있다. 바람직하게는, 서열번호 63의 고유 Ser112, Met114, 및 Gly115 중 3개 모두는 독립적으로 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp; 바람직하게는 Leu, Ile, 또는 Val으로 치환될 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, LVL-변형된 TCR은 (i) 서열번호 59, (ii) 서열번호 60, 또는 (iii) 서열번호 59 및 60 둘 다를 포함하고, 이때, 서열번호 59 및 60 둘 다는 표 3에 정의된 바와 같다. LVL-변형된 본 발명의 TCR은 본원에 기재된 임의의 CDR 또는 가변 영역 이외에도 치환된 불변 영역을 포함할 수 있다.

[0068]

본 발명의 한 양태에서, LVL-변형된 TCR은 전장 α 쇄 및 전장 β 쇄를 포함한다. LVL-변형된 TCR α 쇄 및 β 쇄 서열의 예는 표 3에 제시된다. 본 발명의 한 양태에서, TCR을 하기를 포함한다: (1) 서열번호 59, (2) 서열번호 60, (3) 서열번호 65, (4) 서열번호 66, (5) 서열번호 67, (6) 서열번호 68, (7) 서열번호 73, (8) 서열번호 74, (9) 서열번호 75, (10) 서열번호 76, (11) 서열번호 81, (12) 서열번호 82, (13) 서열번호 83, (14) 서열번호 84, (15) 서열번호 89, (16) 서열번호 90, (17) 서열번호 91, (18) 서열번호 92, (19) 서열번호 97, (20) 서열번호 98, (21) 서열번호 99, (22) 서열번호 100, (23) 서열번호 189, (24) 서열번호 190, (25) 서열번호 191, (26) 서열번호 192, (27) 서열번호 197, (28) 서열번호 198, (29) 서열번호 199, (30) 서열번호 200, (31) 서열번호 205, (32) 서열번호 206, (33) 서열번호 207, (34) 서열번호 208, (35) 서열번호 213, (36) 서열번호 214, (37) 서열번호 215, (38) 서열번호 216, (39) 서열번호 221, (40) 서열번호 222, (41) 서열번호 223, (42) 서열번호 224, (43) 서열번호 229, (44) 서열번호 230, (45) 서열번호 231, (46) 서열번호 232, (47) 서열번호 237, (48) 서열번호 238, (49) 서열번호 239, (50) 서열번호 240, (51) 서열번호 59 및 60 둘 다, (52) 서열번호 65 및 66 둘 다, (53) 서열번호 67 및 68 둘 다, (54) 서열번호 73 및 74 둘 다, (55)

서열번호 75 및 76 둘 다, (56) 서열번호 81 및 82 둘 다, (57) 서열번호 83 및 84 둘 다, (58) 서열번호 89 및 90 둘 다, (59) 서열번호 91 및 92 둘 다, (60) 서열번호 97 및 98 둘 다, (61) 서열번호 99 및 100 둘 다, (62) 서열번호 189 및 190 둘 다, (63) 서열번호 191 및 192 둘 다, (64) 서열번호 197 및 198 둘 다, (65) 서열번호 199 및 200 둘 다, (66) 서열번호 205 및 206 둘 다, (67) 서열번호 207 및 208 둘 다, (68) 서열번호 213 및 214 둘 다, (69) 서열번호 215 및 216 둘 다, (70) 서열번호 221 및 222 둘 다, (71) 서열번호 223 및 224 둘 다, (72) 서열번호 229 및 230 둘 다, (73) 서열번호 231 및 232 둘 다, (74) 서열번호 237 및 238 둘 다, 또는 (75) 서열번호 239 및 240 둘 다(이때, 서열번호 59 및 60, 65 내지 68, 73 내지 76, 81 내지 84, 89 내지 92, 97 내지 100, 189 내지 192, 197 내지 200, 205 내지 208, 213 내지 216, 221 내지 224, 229 내지 232, 및 237 내지 240 모두는 표 3에 정의된 바와 같다).

[표 3]

서열번호	“X”의 정의
서열번호 50(불변 영역 α쇄)	위치 48의 X는 Thr이고; 위치 112의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 112의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 112의 X는 Leu이고; 위치 114의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 114의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 114의 X는 Ile이고; 위치 115의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 115의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 115의 X는 Val이고; 이때, 서열번호 50는 서열번호 63(비치환된 α쇄 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 60(불변 영역 β쇄)	위치 57의 X는 Ser이다.
서열번호 65(4400 TCR-α α쇄)(N-말단 신호 펩티드를 가짐)	위치 180의 X는 Thr이고; 위치 244의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Leu이고; 위치 246의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 246의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 246의 X는 Ile이고; 위치 247의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 65는 서열번호 63(비치환된 α쇄 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 66(4400 TCR-α β쇄)(N-말단)	위치 188의 X는 Ser이다.

단 신호 펩티드를 가 짐)	
서열번호 67(4400 TCR- α 쇄)(N-말 단 신호 펩티드를 갖 지 않는 예측 서열)	위치 158의 X는 Thr이고; 위치 222의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이 고; 바람직하게는 이때, 위치 222의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 222의 X는 Leu이고; 위치 224의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Ile이고; 위치 225의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이 고; 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 67은 서열번호 63(비치환된 α 쇄 불변 영역)을 포함하 지 않는다.
서열번호 68(4400 TCR- β 쇄)(N-말 단 신호 펩티드를 갖 지 않는 예측 서열)	위치 169의 X는 Ser이다.
서열번호 73 (N-말단 신호 펩티드 를 갖는 4400 TCR- α 쇄)	위치 180의 X는 Thr이고; 위치 244의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이 고; 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Leu이고; 위치 246의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 246의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 246의 X는 Ile이고; 위치 247의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이 고; 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 73은 서열번호 63(비치환된 α 쇄 불변 영역)을 포함하 지 않는다.

[0071]

서열번호 74 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A2 β쇄)	위치 188의 X는 Ser이다.
서열번호 75 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A2 α쇄 예측 서열)	위치 158의 X는 Thr이고; 위치 222의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 222의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 222의 X는 Leu이고; 위치 224의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Ile이고; 위치 225의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 75는 서열번호 63(비치환된 α쇄 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 76 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-E β쇄 예측 서열)	위치 160의 X는 Ser이다.
서열번호 81 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-E α쇄)	위치 177의 X는 Thr이고; 위치 241의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 241의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 241의 X는 Leu이고; 위치 243의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 243의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 243의 X는 Ile이고; 위치 244의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고;

[0072]

	특히 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 81은 서열번호 63(비치환된 α 채 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 82 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-E β 채)	위치 189의 X는 Ser이다.
서열번호 83 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-E α 채 예측 서열)	위치 160의 X는 Thr이고; 위치 224의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Leu이고; 위치 226의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 226의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 226의 X는 Ile이고; 위치 227의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 83은 서열번호 63(비치환된 α 채 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 84 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-E β 채 예측 서열)	위치 170의 X는 Ser이다.
서열번호 89 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J α 채)	위치 183의 X는 Thr이고; 위치 247의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Leu이고; 위치 249의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 249의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 249의 X는 Ile이고;

[0073]

	위치 250의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 89는 서열번호 63(비치환된 α 채 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 90 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J β 채)	위치 188의 X는 Ser이다.
서열번호 91 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J α 채 예측 서열)	위치 161의 X는 Thr이고; 위치 225의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Leu이고; 위치 227의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Ile이고; 위치 228의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 228의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 228의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 91은 서열번호 63(비치환된 α 채 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 92 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J β 채 예측 서열)	위치 160의 X는 Ser이다.
서열번호 97 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N α 채)	위치 178의 X는 Thr이고; 위치 242의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 242의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 242의 X는 Leu이고;

[0074]

	위치 244의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Ile이고; 위치 245의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 245의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 245의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 97은 서열번호 63(비치환된 α쇄 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 98 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N β쇄)	위치 188의 X는 Ser이다.
서열번호 99 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N α쇄 예측 서열)	위치 157의 X는 Thr이고; 위치 221의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 221의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 221의 X는 Leu이고; 위치 223의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 223의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 223의 X는 Ile이고; 위치 224의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 99는 서열번호 63(비치환된 α쇄 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 100 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N β쇄 예측 서열)	위치 169의 X는 Ser이다.
서열번호 189 (N-말단 신호 펩티드	위치 176의 X는 Thr이고; 위치 240의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이

[0075]

를 갖는 4400 TCR-A3의 α쇄)	고; 바람직하게는 이때, 위치 240의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 240의 X는 Leu이고; 위치 242의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 242의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 242의 X는 Ile이고; 위치 243의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 243의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 243의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 189는 서열번호 63(비치환된 α쇄 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 190 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A3의 β쇄)	위치 188의 X는 Ser이다.
서열번호 191 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A3의 α쇄의 예측 서열)	위치 157의 X는 Thr이고; 위치 221의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 221의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 221의 X는 Leu이고; 위치 223의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 223의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 223의 X는 Ile이고; 위치 224의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 191은 서열번호 63(비치환된 α쇄 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 192 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A3의 β쇄의 예	위치 169의 X는 Ser이다.

[0076]

측 서열)	
서열번호 197 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J2의 α 체)	위치 181의 X는 Thr이고; 위치 245의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 245의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 245의 X는 Leu이고; 위치 247의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Ile이고; 위치 248의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 248의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 248의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 197은 서열번호 63(비치환된 α 체 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 198 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J2의 β 체)	위치 188의 X는 Ser이다.
서열번호 199 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J2의 α 체의 예 측 서열)	위치 161의 X는 Thr이고; 위치 225의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Leu이고; 위치 227의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Ile이고; 위치 228의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 228의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 228의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 199는 서열번호 63(비치환된 α 체 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 200	위치 169의 X는 Ser이다.

[0077]

(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J2의 β 쇄의 예측 서열)	
서열번호 205 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N4의 α 쇄)	위치 184의 X는 Thr이고; 위치 248의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 248의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 248의 X는 Leu이고; 위치 250의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Ile이고; 위치 251의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 251의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 251의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 205는 서열번호 63(비치환된 α쇄 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 206 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N4의 β 쇄)	위치 190의 X는 Ser이다.
서열번호 207 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N4의 α 쇄의 예측 서열)	위치 163의 X는 Thr이고; 위치 227의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu이고; 위치 229의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 229의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 229의 X는 Ile이고; 위치 230의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 230의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 230의 X는 Val이고,

[0078]

	이때, 서열번호 207은 서열번호 63(비치환된 α 채 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 208 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N4의 β 채의 예측 서열)	위치 164의 X는 Ser이다.
서열번호 213 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N12의 α 채)	위치 183의 X는 Thr이고; 위치 247의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Leu이고; 위치 249의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 249의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 249의 X는 Ile이고; 위치 250의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 213은 서열번호 63(비치환된 α 채 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 214 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N12의 β 채)	위치 188의 X는 Ser이다.
서열번호 215 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N12의 α 채의 예측 서열)	위치 161의 X는 Thr이고; 위치 225의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Leu이고; 위치 227의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Ile이고; 위치 228의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고;

[0079]

	고; 바람직하게는 이때, 위치 228의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 228의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 215는 서열번호 63(비치환된 α쇄 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 216 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N12의 β쇄의 예측 서열)	위치 169의 X는 Ser이다.
서열번호 221 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N13의 α쇄)	위치 180의 X는 Thr이고; 위치 244의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Leu이고; 위치 246의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 246의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 246의 X는 Ile이고; 위치 247의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 221은 서열번호 63(비치환된 α쇄 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 222 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N13의 β쇄)	위치 188의 X는 Ser이다.
서열번호 223 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N13의 α쇄의 예측 서열)	위치 158의 X는 Thr이고; 위치 222의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 222의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 222의 X는 Leu이고; 위치 224의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고;

[0080]

	바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Ile이고; 위치 225의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 223은 서열번호 63(비치환된 α쇄 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 224 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N13의 β쇄의 예측 서열)	위치 169의 X는 Ser이다.
서열번호 229 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-C의 α쇄)	위치 184의 X는 Thr이고; 위치 248의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 248의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 248의 X는 Leu이고; 위치 250의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Ile이고; 위치 251의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 251의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 251의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 229는 서열번호 63(비치환된 α쇄 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 230 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-C의 β쇄)	위치 180의 X는 Ser이다.
서열번호 231 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400	위치 163의 X는 Thr이고; 위치 227의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고;

[0081]

TCR-C의 α 채의 예 측 서열)	바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu이고; 위치 229의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 229의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 229의 X는 Ile이고; 위치 230의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 230의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 230의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 231은 서열번호 63(비치환된 α 채 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 232 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-C의 β 채의 예 측 서열)	위치 170의 X는 Ser이다.
서열번호 237 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-20의 α 채)	위치 184의 X는 Thr이고; 위치 248의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 248의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 248의 X는 Leu이고; 위치 250의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Ile이고; 위치 251의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 251의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 251의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 237은 서열번호 63(비치환된 α 채 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 238 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-20의 β 채)	위치 189의 X는 Ser이다.

[0082]

서열번호 239 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-20의 α 채의 예 측 서열)	위치 163의 X는 Thr이고; 위치 227의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu이고; 위치 229의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 229의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 229의 X는 Ile이고; 위치 230의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 230의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 230의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 239는 서열번호 63(비치환된 α 채 불변 영역)을 포함하지 않는다.
서열번호 240 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-20의 β 채의 예 측 서열)	위치 170의 X는 Ser이다.

[0083]

[0084]

본 발명의 한 양태에서, 치환된 아미노산 서열은, α 및 β 채 중 하나 또는 둘 다의 불변 영역 내의 시스테인 치환을, 소수성 아미노산을 갖는 α 채의 불변 영역의 막형단(TM) 도메인 내의 1, 2 또는 3개의 아미노산의 치환과의 조합으로 포함한다(본원에서 "시스테인-치환된 LVL-변형된 TCR"로도 지칭됨). 이와 관련하여, TCR은 시스테인-치환된 LVL-변형된 키메라 TCR이고, 이때 서열번호 63의 고유 Thr48은 Cys으로 치환되고; 서열번호 63의

고유 Ser112, Met114, 및 Gly115 중 1, 2 또는 3개는 독립적으로 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp; 바람직하게는 Leu, Ile, 또는 Val으로 치환되고; 서열번호 64의 고유 Ser57은 Cys으로 치환된다. 바람직하게는, 서열번호 63의 고유 Ser112, Met114, 및 Gly115 중 3개 모두는 독립적으로 Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp; 바람직하게는 Leu, Ile, 또는 Val으로 치환될 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 시스테인-치환된 LVL-변형된 TCR은 (i) 서열번호 59, (ii) 서열번호 60, 또는 (iii) 서열번호 59 및 60 둘 다를 포함하고, 이때, 서열번호 59 및 60 둘 다는 표 4에 정의된 바와 같다. 시스테인-치환된 LVL-변형된 본 발명의 TCR은 본원에 기재된 임의의 CDR 또는 가변 영역 이외에도 치환된 불변 영역을 포함할 수 있다.

[0085]

한 양태에서, 시스테인-치환된 LVL-변형된 TCR은 전장 α 채 및 전장 β 채를 포함한다. 시스테인-치환된 LVL-변형된 TCR α 채 및 β 채 서열의 예는 표 4 및 7에 제시된다. 본 발명의 한 양태에서, TCR은 하기를 포함한다: (1) 서열번호 59, (2) 서열번호 60, (3) 서열번호 65, (4) 서열번호 66, (5) 서열번호 67, (6) 서열번호 68, (7) 서열번호 69, (8) 서열번호 70, (9) 서열번호 71, (10) 서열번호 72, (11) 서열번호 73, (12) 서열번호 74, (13) 서열번호 75, (14) 서열번호 76, (15) 서열번호 77, (16) 서열번호 78, (17) 서열번호 79, (18) 서열번호 80, (19) 서열번호 81, (20) 서열번호 82, (21) 서열번호 83, (22) 서열번호 84, (23) 서열번호 85, (24) 서열번호 86, (25) 서열번호 87, (26) 서열번호 88, (27) 서열번호 89, (28) 서열번호 90, (29) 서열번호 91, (30) 서열번호 92, (31) 서열번호 93, (32) 서열번호 94, (33) 서열번호 95, (34) 서열번호 96, (35) 서열번호 97, (36) 서열번호 98, (37) 서열번호 99, (38) 서열번호 100, (39) 서열번호 101, (40) 서열번호 102, (41) 서열번호 103, (42) 서열번호 104, (43) 서열번호 189, (44) 서열번호 190, (45) 서열번호 191, (46) 서열번호 192, (47) 서열번호 193, (48) 서열번호 194, (49) 서열번호 195, (50) 서열번호 196, (51) 서열번호 197, (52) 서열번호 198, (53) 서열번호 199, (54) 서열번호 200, (55) 서열번호 201, (56) 서열번호 202, (57) 서열번호 203, (58) 서열번호 204, (59) 서열번호 205, (60) 서열번호 206, (61) 서열번호 207, (62) 서열번호 208, (63) 서열번호 209, (64) 서열번호 210, (65) 서열번호 211, (66) 서열번호 212, (67) 서열번호 213, (68) 서열번호 214, (69) 서열번호 215, (70) 서열번호 216, (71) 서열번호 217, (72) 서열번호 218, (73) 서열번호 219, (74) 서열번호 220, (75) 서열번호 221, (76) 서열번호 222, (77) 서열번호 223, (78) 서열번호 224, (79) 서열번호 225, (80) 서열번호 226, (81) 서열번호 227, (82) 서열번호 228, (83) 서열번호 229, (84) 서열번호 230, (85) 서열번호 231, (86) 서열번호 232, (87) 서열번호 233, (88) 서열번호 234, (89) 서열번호 235, (90) 서열번호 236, (91) 서열번호 237, (92) 서열번호 238, (93) 서열번호 239, (94) 서열번호 240, (95) 서열번호 241, (96) 서열번호 242, (97) 서열번호 243, (98) 서열번호 244, (99) 서열번호 59 및 60 둘 다, (100) 서열번호 65 및 66 둘 다, (101) 서열번호 67 및 68 둘 다, (102) 서열번호 69 및 70 둘 다, (103) 서열번호 71 및 72 둘 다, (104) 서열번호 73 및 74 둘 다, (105) 서열번호 75 및 76 둘 다, (106) 서열번호 77 및 78 둘 다, (107) 서열번호 79 및 80 둘 다, (108) 서열번호 81 및 82 둘 다, (109) 서열번호 83 및 84 둘 다, (110) 서열번호 85 및 86 둘 다, (111) 서열번호 87 및 88 둘 다, (112) 서열번호 89 및 90 둘 다, (113) 서열번호 91 및 92 둘 다, (114) 서열번호 93 및 94 둘 다, (115) 서열번호 95 및 96 둘 다, (116) 서열번호 97 및 98 둘 다, (117) 서열번호 99 및 100 둘 다, (118) 서열번호 101 및 102 둘 다, (119) 서열번호 103 및 104 둘 다, (120) 서열번호 189 및 190 둘 다, (121) 서열번호 191 및 192 둘 다, (122) 서열번호 193 및 194 둘 다, (123) 서열번호 195 및 196 둘 다, (124) 서열번호 197 및 198 둘 다, (125) 서열번호 199 및 200 둘 다, (126) 서열번호 201 및 202 둘 다, (127) 서열번호 203 및 204 둘 다, (128) 서열번호 205 및 206 둘 다, (129) 서열번호 207 및 208 둘 다, (130) 서열번호 209 및 210 둘 다, (131) 서열번호 211 및 212 둘 다, (132) 서열번호 213 및 214 둘 다, (133) 서열번호 215 및 216 둘 다, (134) 서열번호 217 및 218 둘 다, (135) 서열번호 219 및 220 둘 다, (136) 서열번호 221 및 222 둘 다, (137) 서열번호 223 및 224 둘 다, (138) 서열번호 225 및 226 둘 다, (139) 서열번호 227 및 228 둘 다, (140) 서열번호 229 및 230 둘 다, (141) 서열번호 231 및 232 둘 다, (142) 서열번호 233 및 234 둘 다, (143) 서열번호 235 및 236 둘 다, (144) 서열번호 237 및 238 둘 다, (145) 서열번호 239 및 240 둘 다, (146) 서열번호 241 및 242 둘 다, 또는 (147) 서열번호 243 및 244 둘 다(이때, 서열번호 59 및 60, 65 내지 68, 73 내지 76, 81 내지 84, 89 내지 92, 97 내지 100, 189 내지 192, 197 내지 200, 205 내지 208, 213 내지 216, 221 내지 224, 229 내지 232, 및 237 내지 240 모두는 표 4에 정의된 바와 같다).

[0086] [표 4]

서열번호	“X”의 정의
서열번호 50(불변 영역 α쇄)	위치 48의 X는 Cys이고; 위치 112의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 112의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 112의 X는 Leu이고; 위치 114의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 114의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 114의 X는 Ile이고; 위치 115의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 115의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 115의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 49는 위치 112의 Ser, 위치 114의 Met, 및 위치 115의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 60(불변 영역 β쇄)	위치 57의 X는 Cys이다.
서열번호 65(4400 TCR- Al α쇄)(N-말단 신호 펩티드를 가짐)	위치 180의 X는 Cys이고; 위치 244의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Leu이고; 위치 246의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 246의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 246의 X는 Ile이고; 위치 247의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 65는 위치 244의 Ser, 위치 246의 Met, 및 위치 247의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 66(4400 TCR- Al β쇄)(N-말단 신호	위치 188의 X는 Cys이다.

[0087]

펩티드를 가짐)	
서열번호 67(4400 TCR-A1 α쇄)(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서열)	위치 158의 X는 Cys이고; 위치 222의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 222의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 222의 X는 Leu이고; 위치 224의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Ile이고; 위치 225의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 67은 위치 222의 Ser, 위치 224의 Met, 및 위치 225의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 68(4400 TCR-A1 β쇄)(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서열)	위치 160의 X는 Cys이다.
서열번호 73 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A2 α쇄)	위치 180의 X는 Cys이고; 위치 244의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Leu이고; 위치 246의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 246의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 246의 X는 Ile이고; 위치 247의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 73은 위치 244의 Ser, 위치 246의 Met, 및 위치 247의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 74	위치 188의 X는 Cys이다.

[0088]

(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR- $\alpha 2$ β 쇄)	
서열번호 75 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR- $\alpha 2$ α 쇄 예측 서열)	위치 158의 X는 Cys이고; 위치 222의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 222의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 222의 X는 Leu이고; 위치 224의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Ile이고; 위치 225의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 75는 위치 222의 Ser, 위치 224의 Met, 및 위치 225의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 76 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR- $\alpha 2$ β 쇄 예측 서열)	위치 160의 X는 Cys이다.
서열번호 81 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-E α 쇄)	위치 177의 X는 Cys이고; 위치 241의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 241의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 241의 X는 Leu이고; 위치 243의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 243의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 243의 X는 Ile이고; 위치 244의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 81은 위치 241의 Ser, 위치 243의 Met, 및 위치 244

[0089]

	의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 82 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-E β쇄)	위치 189의 X는 Cys이다.
서열번호 83 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-E α쇄 예측 서열)	위치 160의 X는 Cys이고; 위치 224의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Leu이고; 위치 226의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 226의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 226의 X는 Ile이고; 위치 227의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 83은 위치 224의 Ser, 위치 226의 Met, 및 위치 227의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 84 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-E β쇄 예측 서열)	위치 170의 X는 Cys이다.
서열번호 89 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J α쇄)	위치 183의 X는 Cys이고; 위치 247의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Leu이고; 위치 249의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 249의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 249의 X는 Ile이고; 위치 250의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고;

[0090]

	특히 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 80는 위치 247의 Ser, 위치 249의 Met, 및 위치 250의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 90 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J β쇄)	위치 188의 X는 Cys이다.
서열번호 91 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J α쇄 예측 서열)	위치 161의 X는 Cys이고; 위치 225의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Leu이고; 위치 227의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Ile이고; 위치 228의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 228의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 228의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 91은 위치 225의 Ser, 위치 227의 Met, 및 위치 228의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 92 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J β쇄 예측 서열)	위치 169의 X는 Cys이다.
서열번호 97 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N α쇄)	위치 178의 X는 Cys이고; 위치 242의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 242의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 242의 X는 Leu이고; 위치 244의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Ile이고; 위치 245의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp

[0091]

	이고; 바람직하게는 이때, 위치 245의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 245의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 97은 위치 242의 Ser, 위치 244의 Met, 및 위치 245의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 98 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N β쇄)	위치 188의 X는 Cys이다.
서열번호 99 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N α쇄 예측 서열)	위치 157의 X는 Cys이고; 위치 221의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 221의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 221의 X는 Leu이고; 위치 223의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 223의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 223의 X는 Ile이고; 위치 224의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 99는 위치 221의 Ser, 위치 223의 Met, 및 위치 224의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 100 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N β쇄 예측 서열)	위치 169의 X는 Cys이다.
서열번호 189 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A3의 α쇄)	위치 176의 X는 Cys이고; 위치 240의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 240의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 240의 X는 Leu이고; 위치 242의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 242의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고;

[0092]

	특히 바람직하게는 이때, 위치 242의 X는 Ile이고; 위치 243의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 243의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 243의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 189는 위치 240의 Ser, 위치 242의 Met, 및 위치 243의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 190 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A3의 β쇄)	위치 188의 X는 Cys이다.
서열번호 191 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A3의 α쇄의 예측 서열)	위치 157의 X는 Cys이고; 위치 221의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 221의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 221의 X는 Leu이고; 위치 223의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 223의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 223의 X는 Ile이고; 위치 224의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 191은 위치 221의 Ser, 위치 223의 Met, 및 위치 224의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 192 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A3의 β쇄의 예측 서열)	위치 160의 X는 Cys이다.
서열번호 197 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J2의 α쇄)	위치 181의 X는 Cys이고; 위치 245의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 245의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 245의 X는 Leu이고;

[0093]

	위치 247의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Ile이고; 위치 248의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 248의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 248의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 197은 위치 245의 Ser, 위치 247의 Met, 및 위치 248의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 198 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J2의 β쇄)	위치 188의 X는 Cys이다.
서열번호 199 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J2의 α쇄의 예측 서열)	위치 16180의 X는 Cys이고; 위치 225의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Leu이고; 위치 227의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Ile이고; 위치 228의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 228의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 228의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 199는 위치 225의 Ser, 위치 227의 Met, 및 위치 228의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 200 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J2의 β쇄의 예측 서열)	위치 160의 X는 Cys이다.
서열번호 205 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N4의 α쇄)	위치 184의 X는 Cys이고; 위치 248의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고;

[0094]

쇄)	바람직하게는 이때, 위치 248의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 248의 X는 Leu이고; 위치 250의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Ile이고; 위치 251의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp 이고; 바람직하게는 이때, 위치 251의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 251의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 205는 위치 248의 Ser, 위치 250의 Met, 및 위치 251 의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 206 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N4의 β 쇄)	위치 190의 X는 Cys이고;
서열번호 207 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N4 의 α 쇠의 예측 서열)	위치 163의 X는 Cys이고; 위치 227의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp 이고; 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu이고; 위치 229의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 229의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 229의 X는 Ile이고; 위치 230의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp 이고; 바람직하게는 이때, 위치 230의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 230의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 207은 위치 227의 Ser, 위치 229의 Met, 및 위치 230 의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 208 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N4 의 β 쇠의 예측 서열)	위치 164의 X는 Cys이다.
서열번호 213	위치 183의 X는 Cys이고;

[0095]

(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N12의 α 체)	위치 247의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Leu이고; 위치 249의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 249의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 249의 X는 Ile이고; 위치 250의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 213은 위치 247의 Ser, 위치 249의 Met, 및 위치 250의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 214 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N12의 β 체)	위치 188의 X는 Cys이다.
서열번호 215 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N12의 α 체의 예측 서열)	위치 161의 X는 Cys이고; 위치 225의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Leu이고; 위치 227의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Ile이고; 위치 228의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 228의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 228의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 215는 위치 225의 Ser, 위치 227의 Met, 및 위치 228의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 216 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-	위치 160의 X는 Cys이다.

[0096]

N12의 β 쇄의 예측 서열)	
서열번호 221 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N13의 α 쇄)	위치 180의 X는 Cys이고; 위치 244의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 244의 X는 Leu이고; 위치 246의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 246의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 246의 X는 Ile이고; 위치 247의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 247의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 221은 위치 244의 Ser, 위치 246의 Met, 및 위치 247의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 222 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N13의 β 쇄)	위치 188의 X는 Cys이다.
서열번호 223 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N13의 α 쇄의 예측 서열)	위치 158의 X는 Cys이고; 위치 222의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 222의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 222의 X는 Leu이고; 위치 224의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 224의 X는 Ile이고; 위치 225의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 225의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 223은 위치 222의 Ser, 위치 224의 Met, 및 위치 225의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.

[0097]

서열번호 224 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N13의 β 쇄의 예측 서열)	위치 160의 X는 Cys이다.
서열번호 229 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-C의 α 쇄)	위치 184의 X는 Cys이고; 위치 248의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 248의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 248의 X는 Leu이고; 위치 250의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Ile이고; 위치 251의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 251의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 251의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 229는 위치 248의 Ser, 위치 250의 Met, 및 위치 251의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 230 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-C의 β 쇄)	위치 180의 X는 Cys이다.
서열번호 231 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-C의 α 쇄의 예측 서열)	위치 163의 X는 Cys이고; 위치 227의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu이고; 위치 229의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 229의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 229의 X는 Ile이고; 위치 230의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 230의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히

[0098]

	바람직하게는 이때, 위치 230의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 231은 위치 227의 Ser, 위치 229의 Met, 및 위치 230의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 232 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-C의 β쇄의 예측 서열)	위치 170의 X는 Cys이다.
서열번호 237 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-20의 α쇄)	위치 184의 X는 Cys이고; 위치 248의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 248의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 248의 X는 Leu이고; 위치 250의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 250의 X는 Ile이고; 위치 251의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 251의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 251의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 237은 위치 248의 Ser, 위치 250의 Met, 및 위치 251의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 238 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-20의 β쇄)	위치 189의 X는 Cys이다.
서열번호 239 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-20의 α쇄의 예측 서열)	위치 163의 X는 Cys이고; 위치 227의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 227의 X는 Leu이고; 위치 229의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, 또는 Trp이고; 바람직하게는 이때, 위치 229의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 229의 X는 Ile이고; 위치 230의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, 또는 Trp

[0099]

	이고; 바람직하게는 이때, 위치 230의 X는 Leu, Ile, 또는 Val이고; 특히 바람직하게는 이때, 위치 230의 X는 Val이고, 이때, 서열번호 239는 위치 227의 Ser, 위치 229의 Met, 및 위치 230의 Gly 모두를 동시에 포함하지는 않는다.
서열번호 240 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-20의 β쇄의 예측 서열)	위치 170의 X는 Cys이다.

[0100]

[0101]

본 발명의 한 양태에서, 시스테인-치환된 LVL-변형된 TCR은 (a) 서열번호 61(시스테인-치환된 LVL-변형된 TCR의 α쇄 불변 영역); (b) 서열번호 62(시스테인-치환된 LVL-변형된 TCR의 β쇄 불변 영역); 또는 (c) (a) 및 (b) 둘 다를 포함한다.

[0102]

또한, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 TCR의 기능성 부분을 포함하는 폴리펩티드를 제공한다. 본원에 사용된 용어 "폴리펩티드"는 올리고펩티드를 포함하고, 하나 이상의 펩티드 결합에 의해 연결된 아미노산의 단일쇄를 지칭한다.

[0103] 본 발명의 폴리펩티드와 관련하여, 기능성 부분은 기능성 부분이 G13D RAS에 특이적으로 결합하는 전제하에, TCR의 부분으로서 인접한 아미노산을 포함하는 임의의 일부일 수 있다. TCR을 지칭할 때 사용되는 용어 "기능성 부분"은 본 발명의 TCR의 임의의 부분 또는 단편을 지칭하고, 상기 부분 또는 단편은 TCR(모(parent) TCR)의 부분으로서 생물학적 활성을 보유한다. 기능성 부분은, 예컨대 (예컨대 본원에 기재된 임의의 HLA 클래스 II 분자의 맥락 내에서) G13D RAS에 특이적으로 결합하거나, 암을 모 TCR과 유사한 정도, 동일한 정도 또는 더 높은 정도로 검출, 치료 또는 예방하는 능력을 보유하는 TCR의 이러한 부분을 포괄한다. 모 TCR을 기준으로, 기능성 부분은 모 TCR의, 예컨대 약 10%, 약 25%, 약 30%, 약 50%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95% 또는 그 이상을 포함할 수 있다.

[0104] 기능성 부분은 부분의 아미노 또는 카복시 말단, 또는 말단 둘 다에서 추가 아미노산을 포함할 수 있고, 추가 아미노산은 모 TCR의 아미노산 서열에서 발견되지 않는다. 바람직하게는, 추가 아미노산은 기능성 부분의 생물학적 기능, 예컨대 G13D RAS에 특이적으로 결합하는 것; 및/또는 암을 검출하거나, 암을 치료 또는 예방하는 능력을 갖는 것 등을 방해하지 않는다.

[0105] 폴리펩티드는 본 발명의 TCR의 α 및 β 체 중 하나 또는 둘 다의 기능성 부분을 포함할 수 있고, 상기 기능성 부분은, 예컨대 본 발명의 TCR의 α 체 및/또는 β 체의 가변 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 중 하나 이상을 포함한다. 본 발명의 한 양태에서, 폴리펩티드는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-A1의 α 체의 CDR1), 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-A1의 α 체의 CDR2), 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-A1의 α 체의 CDR3), 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-A1의 β 체의 CDR1), 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-A1의 β 체의 CDR2), 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-A1의 β 체의 CDR3), 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-A2의 α 체의 CDR1), 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-A2의 α 체의 CDR2), 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-A2의 α 체의 CDR3), 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-A2의 β 체의 CDR1), 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-A2의 β 체의 CDR2), 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-A2의 β 체의 CDR3), 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-E의 α 체의 CDR1), 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-E의 α 체의 CDR2), 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-E의 α 체의 CDR3), 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-E의 β 체의 CDR1), 서열번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-E의 β 체의 CDR2), 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-E의 β 체의 CDR3), 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-J의 α 체의 CDR1), 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-J의 α 체의 CDR2), 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-J의 α 체의 CDR3), 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-J의 β 체의 CDR1), 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-J의 β 체의 CDR2), 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-J의 β 체의 CDR3), 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-N의 α 체의 CDR1), 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-N의 α 체의 CDR2), 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-N의 α 체의 CDR3), 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-N의 β 체의 CDR1), 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-N의 β 체의 CDR2), 서열번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-N의 β 체의 CDR3), 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-A3의 α 체의 CDR1), 서열번호 120의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-A3의 α 체의 CDR2), 서열번호 121의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-A3의 α 체의 CDR3), 서열번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-A3의 β 체의 CDR1), 서열번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-A3의 β 체의 CDR2), 서열번호 124의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-A3의 β 체의 CDR3), 서열번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-J2의 α 체의 CDR1), 서열번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-J2의 α 체의 CDR2), 서열번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-J2의 α 체의 CDR3), 서열번호 132의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-J2의 β 체의 CDR1), 서열번호 133의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-J2의 β 체의 CDR2), 서열번호 134의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-J2의 β 체의 CDR3), 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-N4의 α 체의 CDR1), 서열번호 140의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-N4의 α 체의 CDR2), 서열번호 141의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-N4의 α 체의 CDR3), 서열번호 142의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-N4의 β 체의 CDR1), 서열번호 143의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-N4의 β 체의 CDR2), 서열번호 144의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-N4의 β 체의 CDR3), 서열번호 149의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-N12의 α 체의 CDR1), 서열번호 150의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-N12의

α 쇄의 CDR2), 서열번호 151의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-N12의 α 쇄의 CDR3), 서열번호 152의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-N12의 β 쇄의 CDR1), 서열번호 153의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-N12의 β 쇄의 CDR2), 서열번호 154의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-N12의 β 쇄의 CDR3), 서열번호 159의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-N13의 α 쇄의 CDR1), 서열번호 160의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-N13의 α 쇄의 CDR2), 서열번호 161의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-N13의 α 쇄의 CDR3), 서열번호 162의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-N13의 β 쇄의 CDR1), 서열번호 163의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-N13의 β 쇄의 CDR2), 서열번호 164의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-N13의 β 쇄의 CDR3), 서열번호 169의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-C의 α 쇄의 CDR1), 서열번호 170의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-C의 α 쇄의 CDR2), 서열번호 171의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-C의 α 쇄의 CDR3), 서열번호 172의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-C의 β 쇄의 CDR1), 서열번호 173의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-C의 β 쇄의 CDR2), 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-C의 β 쇄의 CDR3), 서열번호 179의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-20의 α 쇄의 CDR1), 서열번호 180의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-20의 α 쇄의 CDR2), 서열번호 181의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-20의 α 쇄의 CDR3), 서열번호 182의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1(4400 TCR-20의 β 쇄의 CDR1), 서열번호 183의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2(4400 TCR-20의 β 쇄의 CDR2), 서열번호 184의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3(4400 TCR-20의 β 쇄의 CDR3), 또는 이들의 조합의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 폴리펩티드는 서열번호 1 내지 6, 11 내지 16, 21 내지 26, 31 내지 36, 41 내지 46, 119 내지 124, 129 내지 134, 139 내지 144, 149 내지 154, 159 내지 164, 169 내지 174, 또는 179 내지 184로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 중 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 폴리펩티드는 하기의 아미노산 서열을 포함한다: (a) 서열번호 1 내지 3 모두, (b) 서열번호 4 내지 6 모두, (c) 서열번호 1 내지 6 모두, (d) 서열번호 11 내지 13 모두, (e) 서열번호 14 내지 16 모두, (f) 서열번호 11 내지 16 모두, (g) 서열번호 21 내지 23 모두, (h) 서열번호 24 내지 26 모두, (i) 서열번호 21 내지 26 모두, (j) 서열번호 31 내지 33 모두, (k) 서열번호 34 내지 36 모두, (l) 서열번호 31 내지 36 모두, (m) 서열번호 41 내지 43 모두, (n) 서열번호 44 내지 46 모두, (o) 서열번호 41 내지 46 모두, (p) 서열번호 119 내지 121 모두, (q) 서열번호 122 내지 124 모두, (r) 서열번호 119 내지 124 모두, (s) 서열번호 129 내지 131 모두, (t) 서열번호 132 내지 134 모두, (u) 서열번호 129 내지 134 모두, (v) 서열번호 139 내지 141 모두, (w) 서열번호 142 내지 144 모두, (x) 서열번호 139 내지 144 모두, (y) 서열번호 149 내지 151 모두, (z) 서열번호 152 내지 154 모두, (aa) 서열번호 149 내지 154 모두, (bb) 서열번호 159 내지 161 모두, (cc) 서열번호 162 내지 164 모두, (dd) 서열번호 159 내지 164 모두, (ee) 서열번호 169 내지 171 모두, (ff) 서열번호 172 내지 174 모두, (gg) 서열번호 169 내지 174 모두, (hh) 서열번호 179 내지 181 모두, (ii) 서열번호 182 내지 184 모두, 또는 (jj) 서열번호 179 내지 184 모두. 바람직한 양태에서, 폴리펩티드는 (i) 서열번호 1 내지 6, (ii) 서열번호 11 내지 16, (iii) 서열번호 21 내지 26, (iv) 서열번호 31 내지 36, (v) 서열번호 41 내지 46, (vi) 서열번호 119 내지 124 모두, (vii) 서열번호 129 내지 134 모두, (viii) 서열번호 139 내지 144 모두, (ix) 서열번호 149 내지 154 모두, (x) 서열번호 159 내지 164 모두, (xi) 서열번호 169 내지 174 모두, 또는 (xii) 서열번호 179 내지 184 모두의 모든 아미노산 서열을 포함한다.

[0106] 본 발명의 한 양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는, 예컨대 상기 제시된 CDR 영역의 조합을 포함하는 본 발명의 TCR의 가변 영역을 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 폴리펩티드는 (1) 서열번호 7, (2) 서열번호 8, (3) 서열번호 9, (4) 서열번호 10, (5) 서열번호 17, (6) 서열번호 18, (7) 서열번호 19, (8) 서열번호 20, (9) 서열번호 27, (10) 서열번호 28, (11) 서열번호 29, (12) 서열번호 30, (13) 서열번호 37, (14) 서열번호 38, (15) 서열번호 39, (16) 서열번호 40, (17) 서열번호 47, (18) 서열번호 48, (19) 서열번호 49, (20) 서열번호 50, (21) 서열번호 125, (22) 서열번호 126, (23) 서열번호 127, (24) 서열번호 128, (25) 서열번호 135, (26) 서열번호 136, (27) 서열번호 137, (28) 서열번호 138, (29) 서열번호 145, (30) 서열번호 146, (31) 서열번호 147, (32) 서열번호 148, (33) 서열번호 155, (34) 서열번호 156, (35) 서열번호 157, (36) 서열번호 158, (37) 서열번호 165, (38) 서열번호 166, (39) 서열번호 167, (40) 서열번호 168, (41) 서열번호 175, (42) 서열번호 176, (43) 서열번호 177, (44) 서열번호 178, (45) 서열번호 185, (46) 서열번호 186, (47) 서열번호 187, (48) 서열번호 188, (49) 서열번호 7 및 8 둘 다, (50) 서열번호 9 및 10 둘 다, (51) 서열번호 17 및 18 둘 다, (52) 서열번호 19 및 20 둘 다, (53) 서열번호 27 및 28 둘 다, (54) 서열번호 29 및 30 둘 다, (55) 서열번호 37 및 38 둘 다, (56) 서열번호 39 및 40 둘 다, (57) 서열번호 47 및 48 둘 다, (58) 서열번호 49 및 50 둘 다, (59) 서열번호 125 및 126 둘 다, (60) 서열번호 127 및 128 둘 다, (61) 서열번호 135 및 136 둘 다,

(62) 서열번호 137 및 138 둘 다, (63) 서열번호 145 및 146 둘 다, (64) 서열번호 147 및 148 둘 다, (65) 서열번호 155 및 156 둘 다, (66) 서열번호 157 및 158 둘 다, (67) 서열번호 165 및 166 둘 다, (68) 서열번호 167 및 168 둘 다, (69) 서열번호 175 및 176 둘 다, (70) 서열번호 177 및 178 둘 다, (71) 서열번호 185 및 186 둘 다, 또는 (72) 서열번호 187 및 188 둘 다의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 바람직한 양태에서, 폴리펩티드는 (a) 서열번호 7 및 8 둘 다, (b) 서열번호 9 및 10 둘 다, (c) 서열번호 17 및 18 둘 다, (d) 서열번호 19 및 20 둘 다, (e) 서열번호 27 및 28 둘 다, (f) 서열번호 29 및 30 둘 다, (g) 서열번호 37 및 38 둘 다, (h) 서열번호 39 및 40 둘 다, (i) 서열번호 47 및 48 둘 다, (j) 서열번호 49 및 50 둘 다, (k) 서열번호 125 및 126 둘 다, (l) 서열번호 127 및 128 둘 다, (m) 서열번호 135 및 136 둘 다, (n) 서열번호 137 및 138 둘 다, (o) 서열번호 145 및 146 둘 다, (p) 서열번호 147 및 148 둘 다, (q) 서열번호 155 및 156 둘 다, (r) 서열번호 157 및 158 둘 다, (s) 서열번호 165 및 166 둘 다, (t) 서열번호 167 및 168 둘 다, (u) 서열번호 175 및 176 둘 다, (v) 서열번호 177 및 178 둘 다, (w) 서열번호 185 및 186 둘 다, 또는 (x) 서열번호 187 및 188 둘 다의 아미노산 서열을 포함한다.

[0107] 본 발명의 한 양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 상기 제시된 본 발명의 TCR의 불변 영역을 추가로 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 폴리펩티드는 서열번호 63(α 채의 WT 뮤린 불변 영역), 서열번호 64(β 채의 WT 뮤린 불변 영역), 서열번호 59(α 채의 치환된 뮤린 불변 영역), 서열번호 60(β 채의 치환된 뮤린 불변 영역), 서열번호 61(시스테인-치환된 LVL-변형된 TCR의 α 채 불변 영역); 서열번호 62(시스테인-치환된 LVL-변형된 TCR의 β 채 불변 영역); 서열번호 59 및 60 둘 다, 서열번호 61 및 62 둘 다, 또는 서열번호 63 및 64 둘 다의 아미노산 서열을 추가로 포함할 수 있다. 바람직하게는, 폴리펩티드는 서열번호 59 및 60 둘 다, 서열번호 61 및 62 둘 다, 또는 서열번호 63 및 64 둘 다의 아미노산 서열을 본 발명의 다른 양상에 관해 본원에 기재된 임의의 CDR 영역 또는 가변 영역과의 조합으로 추가로 포함한다. 본 발명의 한 양태에서, 폴리펩티드의 서열번호 59 및 60 중 하나 또는 둘 다는 표 2 내지 4 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0108] 본 발명의 한 양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 본원에 기재된 TCR의 α 또는 β 채의 전체 길이를 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 폴리펩티드는 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 서열번호 89, 서열번호 90, 서열번호 91, 서열번호 92, 서열번호 93, 서열번호 94, 서열번호 95, 서열번호 96, 서열번호 97, 서열번호 98, 서열번호 99, 서열번호 100, 서열번호 101, 서열번호 102, 서열번호 103, 서열번호 104, 서열번호 189, 서열번호 190, 서열번호 191, 서열번호 192, 서열번호 193, 서열번호 194, 서열번호 195, 서열번호 196, 서열번호 197, 서열번호 198, 서열번호 199, 서열번호 200, 서열번호 201, 서열번호 202, 서열번호 203, 서열번호 204, 서열번호 205, 서열번호 206, 서열번호 207, 서열번호 208, 서열번호 209, 서열번호 210, 서열번호 211, 서열번호 212, 서열번호 213, 서열번호 214, 서열번호 215, 서열번호 216, 서열번호 217, 서열번호 218, 서열번호 219, 서열번호 220, 서열번호 221, 서열번호 222, 서열번호 223, 서열번호 224, 서열번호 225, 서열번호 226, 서열번호 227, 서열번호 228, 서열번호 229, 서열번호 230, 서열번호 231, 서열번호 232, 서열번호 233, 서열번호 234, 서열번호 235, 서열번호 236, 서열번호 237, 서열번호 238, 서열번호 239, 서열번호 240, 서열번호 241, 서열번호 242, 서열번호 243, 또는 서열번호 244의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0109] 다르게는, 본 발명의 폴리펩티드는 본원에 기재된 TCR의 채 둘 다를 포함할 수 있다. 예컨대, 폴리펩티드는 하기의 아미노산 서열을 포함할 수 있다: 서열번호 65 및 66 둘 다, 서열번호 67 및 68 둘 다, 서열번호 69 및 70 둘 다, 서열번호 71 및 72 둘 다, 서열번호 73 및 74 둘 다, 서열번호 75 및 76 둘 다, 서열번호 77 및 78 둘 다, 서열번호 79 및 80 둘 다, 서열번호 81 및 82 둘 다, 서열번호 83 및 84 둘 다, 서열번호 85 및 86 둘 다, 서열번호 87 및 88 둘 다, 서열번호 89 및 90 둘 다, 서열번호 91 및 92 둘 다, 서열번호 93 및 94 둘 다, 서열번호 95 및 96 둘 다, 서열번호 97 및 98 둘 다, 서열번호 99 내지 100 둘 다, 서열번호 101 내지 102 둘 다, 서열번호 103 및 104 둘 다, 서열번호 189 및 190 둘 다, 서열번호 191 및 192 둘 다, 서열번호 193 및 194 둘 다, 서열번호 195 및 196 둘 다, 서열번호 197 및 198 둘 다, 서열번호 199 및 200 둘 다, 서열번호 201 및 202 둘 다, 서열번호 203 및 204 둘 다, 서열번호 205 및 206 둘 다, 서열번호 207 및 208 둘 다, 서열번호 209 및 210 둘 다, 서열번호 211 및 212 둘 다, 서열번호 213 및 214 둘 다, 서열번호 215 및 216 둘 다, 서열번호 217 및 218 둘 다, 서열번호 219 및 220 둘 다, 서열번호 221 및 222 둘 다, 서열번호 223 및 224 둘 다, 서열번호 225 및 226 둘 다, 서열번호 227 및 228 둘 다, 서열번호 229 및 230 둘 다, 서열번호 231 및 232 둘 다, 서열번호 233 및 234 둘 다, 서열번호 235 및 236 둘 다, 서열번호 237 및 238 둘 다, 서열번호 239 및

240 둘 다, 서열번호 241 및 242 둘 다, 또는 서열번호 243 및 244 둘 다.

[0110]

예컨대, 본 발명의 폴리펩티드는 (a) 서열번호 65의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A1의 α 쇄)(이때, (i) 서열번호 65의 위치 180의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 65의 위치 244의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 65의 위치 246의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 65의 위치 247의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (b) 서열번호 66의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A1의 β 쇄)(이때, 서열번호 66의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (c) 서열번호 65 및 66 둘 다의 아미노산 서열; (d) 서열번호 67의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A1의 α 쇄의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 67의 위치 158의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 67의 위치 222의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 67의 위치 224의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 67의 위치 225의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (e) 서열번호 68의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A1의 β 쇄의 예측 서열)(이때, 서열번호 68의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (f) 서열번호 67 및 68 둘 다의 아미노산 서열; (g) 서열번호 69의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A1의 α 쇄); (h) 서열번호 70의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A1의 β 쇄); (i) 서열번호 71의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A1의 α 쇄의 예측 서열); (j) 서열번호 72의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A1의 β 쇄의 예측 서열); (k) 서열번호 69 및 70 둘 다의 아미노산 서열; (l) 서열번호 71 및 72 둘 다의 아미노산 서열; (m) 서열번호 73의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A2의 α 쇄)(이때, (i) 서열번호 73의 위치 180의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 73의 위치 244의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 73의 위치 246의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 73의 위치 247의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (n) 서열번호 74의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A2의 β 쇄)(이때, 서열번호 74의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (o) 서열번호 73 및 74 둘 다의 아미노산 서열; (p) 서열번호 75의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A2의 α 쇄의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 75의 위치 158의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 75의 위치 222의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 75의 위치 224의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 75의 위치 225의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (q) 서열번호 76의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A2의 β 쇄의 예측 서열)(이때, 서열번호 76의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (r) 서열번호 75 및 76 둘 다의 아미노산 서열; (s) 서열번호 77의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A2의 α 쇄); (t) 서열번호 78의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A2의 β 쇄); (u) 서열번호 79의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A2의 α 쇄의 예측 서열); (v) 서열번호 80의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A2의 β 쇄의 예측 서열); (w) 서열번호 77 및 78 둘 다의 아미노산 서열; (x) 서열번호 79 및 80 둘 다의 아미노산 서열; (y) 서열번호 81의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-E의 α 쇄)(이때, (i) 서열번호 81의 위치 177의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 81의 위치 241의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 81의 위치 243의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 81의 위치 244의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (z) 서열번호 82의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-E의 β 쇄)(이때, 서열번호 82의 위치 189의 X는 Ser 또는 Cys임); (aa) 서열번호 81 및 82 둘 다의 아미노산 서열; (bb) 서열번호 83의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-E의 α 쇄의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 83의 위치 160의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 83의 위치 224의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 83의 위치 226의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 83의 위치 227의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (cc) 서열번호 84의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-E의 β 쇄의 예측 서열)(이때, 서열번호 84의 위치 170의 X는 Ser 또는 Cys임); (dd) 서열번호 83 및 84 둘 다의 아미노산 서열; (ee) 서열번호 85의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-E의 α 쇄); (ff) 서열번호 86의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-E의 β 쇄); (gg) 서열번호 87의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-E의 α 쇄의 예측 서열); (hh) 서열번호 88의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지

않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-E의 β 쇄의 예측 서열); (ii) 서열번호 85 및 86 둘 다의 아미노산 서열; (jj) 서열번호 87 및 88 둘 다의 아미노산 서열; (kk) 서열번호 89의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J의 α 쇄)(이때, (i) 서열번호 89의 위치 183의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 89의 위치 247의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 89의 위치 249의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 89의 위치 250의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (ll) 서열번호 90의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J의 β 쇄)(이때, 서열번호 90의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (mm) 서열번호 89 및 90 둘 다의 아미노산 서열; (nn) 서열번호 91의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J의 α 쇄의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 91의 위치 161의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 91의 위치 225의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 91의 위치 227의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 91의 위치 228의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (oo) 서열번호 92의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J의 β 쇄의 예측 서열)(이때, 서열번호 92의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (pp) 서열번호 91 및 92 둘 다의 아미노산 서열; (qq) 서열번호 93의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J의 α 쇄); (rr) 서열번호 94의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J의 β 쇄); (ss) 서열번호 95의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J의 α 쇄의 예측 서열); (tt) 서열번호 96의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J의 β 쇄의 예측 서열); (uu) 서열번호 93 및 94 둘 다의 아미노산 서열; (vv) 서열번호 95 및 96 둘 다의 아미노산 서열; (ww) 서열번호 97의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N의 α 쇄)(이때, (i) 서열번호 97의 위치 178의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 97의 위치 242의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 97의 위치 244의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 97의 위치 245의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (xx) 서열번호 98의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N의 β 쇄)(이때, 서열번호 98의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (yy) 서열번호 97 및 98 둘 다의 아미노산 서열; (zz) 서열번호 99의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N의 α 쇄의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 99의 위치 157의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 99의 위치 221의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 99의 위치 223의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 99의 위치 224의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (aaa) 서열번호 100의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N의 β 쇄의 예측 서열)(이때, 서열번호 100의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (bbb) 서열번호 99 및 100 둘 다의 아미노산 서열; (ccc) 서열번호 101의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N의 α 쇄); (ddd) 서열번호 102의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N의 β 쇄); (eee) 서열번호 103의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N의 α 쇄의 예측 서열); (fff) 서열번호 104의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N의 β 쇄의 예측 서열); (ggg) 서열번호 101 및 102 둘 다의 아미노산 서열; (hhh) 서열번호 103 및 104 둘 다의 아미노산 서열; (iii) 서열번호 189의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A3의 α 쇄)(이때, (i) 서열번호 189의 위치 176의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 189의 위치 240의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 189의 위치 242의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 189의 위치 243의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (jjj) 서열번호 190의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-A3의 β 쇄)(이때, 서열번호 190의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (kkk) 서열번호 189 및 190 둘 다의 아미노산 서열; (lll) 서열번호 191의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A3의 α 쇄의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 191의 위치 157의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 191의 위치 221의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 191의 위치 223의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 191의 위치 224의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (mmm) 서열번호 192의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-A3의 β 쇄의 예측 서열)(이때, 서열번호 192의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (nnn) 서열번호 191 및 192 둘 다의 아미노산 서열; (ooo) 서열번호 193의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A3의 α 쇄); (ppp) 서열번호 194의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A3의 β 쇄); (qqq) 서열번호 195의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A3의 α 쇄의 예측 서열); (rrr) 서열번호 196의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된

LVL-변형된 4400 TCR-A3의 β 쇄의 예측 서열); (sss) 서열번호 193 및 194 둘 다의 아미노산 서열; (ttt) 서열번호 195 및 196 둘 다의 아미노산 서열; (uuu) 서열번호 197의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J2의 α 쇄)(이때, (i) 서열번호 197의 위치 181의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 197의 위치 245의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 197의 위치 247의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 197의 위치 248의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (vvv) 서열번호 198의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-J2의 β 쇄)(이때, 서열번호 198의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (www) 서열번호 197 및 198 둘 다의 아미노산 서열; (xxx) 서열번호 199의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J2의 α 쇄의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 199의 위치 161의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 199의 위치 225의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 199의 위치 227의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 199의 위치 228의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (yyy) 서열번호 200의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-J2의 β 쇄의 예측 서열)(이때, 서열번호 200의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (zzz) 서열번호 199 및 200 둘 다의 아미노산 서열; (aaaa) 서열번호 201의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J2의 α 쇄); (bbbb) 서열번호 202의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J2의 β 쇄); (cccc) 서열번호 203의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J2의 α 쇄의 예측 서열); (dddd) 서열번호 204의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J2의 β 쇄의 예측 서열); (eeee) 서열번호 201 및 202 둘 다의 아미노산 서열; (ffff) 서열번호 203 및 204 둘 다의 아미노산 서열; (gggg) 서열번호 205의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N4의 α 쇄)(이때, (i) 서열번호 205의 위치 184의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 205의 위치 248의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 205의 위치 250의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 205의 위치 251의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (hhhh) 서열번호 206의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N4의 β 쇄)(이때, 서열번호 206의 위치 190의 X는 Ser 또는 Cys임); (iiii) 서열번호 205 및 206 둘 다의 아미노산 서열; (jjjj) 서열번호 207의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N4의 α 쇄의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 207의 위치 163의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 207의 위치 227의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 207의 위치 229의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 207의 위치 230의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (kkkk) 서열번호 208의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N4의 β 쇄의 예측 서열)(이때, 서열번호 208의 위치 164의 X는 Ser 또는 Cys임); (llll) 서열번호 207 및 208 둘 다의 아미노산 서열; (mmmm) 서열번호 209의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N4의 α 쇄); (nnnn) 서열번호 210의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N4의 β 쇄); (oooo) 서열번호 211의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N4의 α 쇄의 예측 서열); (pppp) 서열번호 212의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N4의 β 쇄의 예측 서열); (qqqq) 서열번호 209 및 210 둘 다의 아미노산 서열; (rrrr) 서열번호 211 및 212 둘 다의 아미노산 서열; (ssss) 서열번호 213의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N12의 α 쇄)(이때, (i) 서열번호 213의 위치 183의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 213의 위치 247의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 213의 위치 249의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 213의 위치 250의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (tttt) 서열번호 214의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N12의 β 쇄)(이때, 서열번호 214의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (uuuu) 서열번호 213 및 214 둘 다의 아미노산 서열; (vvvv) 서열번호 215의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N12의 α 쇄의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 215의 위치 161의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 215의 위치 225의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 215의 위치 227의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 215의 위치 228의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (www) 서열번호 216의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N12의 β 쇄의 예측 서열)(이때, 서열번호 216의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (xxxx) 서열번호 215 및 216 둘 다의 아미노산 서열; (yyyy) 서열번호 217의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N12의 α 쇄); (zzzz) 서열번호 218의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N12의 β 쇄); (aaaaa) 서열번호 219의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N12의 α

쇄의 예측 서열); (bbbbb) 서열번호 220의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N12의 β 쇠의 예측 서열); (ccccc) 서열번호 217 및 218 둘 다의 아미노산 서열; (ddddd) 서열번호 219 및 220 둘 다의 아미노산 서열; (eeee) 서열번호 221의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N13의 α 쇠)(이때, (i) 서열번호 221의 위치 180의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 221의 위치 244의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 221의 위치 246의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 221의 위치 247의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (fffff) 서열번호 222의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-N13의 β 쇠)(이때, 서열번호 222의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (ggggg) 서열번호 221 및 222 둘 다의 아미노산 서열; (hhhhh) 서열번호 223의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N13의 α 쇠의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 223의 위치 158의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 223의 위치 222의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 223의 위치 224의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 223의 위치 225의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (iiii) 서열번호 224의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-N13의 β 쇠의 예측 서열)(이때, 서열번호 224의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (jjjjj) 서열번호 223 및 224 둘 다의 아미노산 서열; (kkkkk) 서열번호 225의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N13의 α 쇠); (lllll) 서열번호 226의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N13의 β 쇠); (mmmmm) 서열번호 227의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N13의 α 쇠의 예측 서열); (nnnnn) 서열번호 228의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N13의 β 쇠의 예측 서열); (ooooo) 서열번호 225 및 226 둘 다의 아미노산 서열; (ppppp) 서열번호 227 및 228 둘 다의 아미노산 서열; (qqqqq) 서열번호 229의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-C의 α 쇠)(이때, (i) 서열번호 229의 위치 184의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 229의 위치 248의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 229의 위치 250의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 229의 위치 251의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (rrrrr) 서열번호 230의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-C의 β 쇠)(이때, 서열번호 230의 위치 189의 X는 Ser 또는 Cys임); (sssss) 서열번호 229 및 230 둘 다의 아미노산 서열; (ttttt) 서열번호 231의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-C의 α 쇠의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 231의 위치 163의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 231의 위치 227의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 231의 위치 229의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 231의 위치 230의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (uuuuu) 서열번호 232의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-C의 β 쇠의 예측 서열)(이때, 서열번호 232의 위치 170의 X는 Ser 또는 Cys임); (vvvvv) 서열번호 231 및 232 둘 다의 아미노산 서열; (wwwww) 서열번호 233의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-C의 α 쇠); (xxxxx) 서열번호 234의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-C의 β 쇠); (yyyyy) 서열번호 235의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-C의 α 쇠의 예측 서열); (zzzzz) 서열번호 236의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-C의 β 쇠의 예측 서열); (aaaaa) 서열번호 233 및 234 둘 다의 아미노산 서열; (bbbbbb) 서열번호 235 및 236 둘 다의 아미노산 서열; (ccccc) 서열번호 237의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-20의 α 쇠)(이때, (i) 서열번호 237의 위치 184의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 237의 위치 248의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 237의 위치 250의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 237의 위치 251의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (ddddd) 서열번호 238의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 4400 TCR-20의 β 쇠)(이때, 서열번호 238의 위치 189의 X는 Ser 또는 Cys임); (eeeeee) 서열번호 237 및 238 둘 다의 아미노산 서열; (ffffff) 서열번호 239의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-20의 α 쇠의 예측 서열)(이때, (i) 서열번호 239의 위치 163의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 239의 위치 227의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 239의 위치 229의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 239의 위치 230의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (ggggg) 서열번호 240의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 4400 TCR-20의 β 쇠의 예측 서열)(이때, 서열번호 240의 위치 170의 X는 Ser 또는 Cys임); (hhhhh) 서열번호 239 및 240 둘 다의 아미노산 서열; (iiiiii) 서열번호 241의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-20의 α 쇠); (jjjjj) 서열번호 242의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖는 시스

테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-20의 β 쇠); (kkkkkk) 서열번호 243의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-20의 α 쇠의 예측 서열); (111111) 서열번호 244의 아미노산 서열(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 시스테인-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-20의 β 쇠의 예측 서열); (mmmmmm) 서열번호 241 및 242 둘 다의 아미노산 서열; 또는 (nnnnnn) 서열번호 243 및 244 둘 다의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 폴리펩티드의 서열번호 65 내지 68, 73 내지 76, 81 내지 84, 89 내지 92, 97 내지 100, 189 내지 192, 197 내지 200, 205 내지 208, 213 내지 216, 221 내지 224, 229 내지 232, 및 237 내지 240 중 하나 이상은 표 2 내지 4 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0111] 본 발명의 한 양태는 본원에 기재된 폴리펩티드 중 하나 이상을 포함하는 단백질을 제공한다. "단백질"은 하나 이상의 폴리펩티드 쇠를 포함하는 분자를 의미한다.

[0112] 본 발명의 한 양태에서, 본 발명의 단백질은 (a) 서열번호 1 내지 3의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 4 내지 6의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (b) 서열번호 11 내지 13의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 14 내지 16의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (c) 서열번호 21 내지 23의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 24 내지 26의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (d) 서열번호 31 내지 33의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 34 내지 36의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (e) 서열번호 41 내지 43의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 44 내지 46의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (f) 서열번호 119 내지 121 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 122 내지 124 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (g) 서열번호 129 내지 131 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 132 내지 134 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (h) 서열번호 139 내지 141 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 142 내지 144 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (i) 서열번호 149 내지 151 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 152 내지 154 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (j) 서열번호 159 내지 161 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 162 내지 164 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; (k) 서열번호 169 내지 171 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 172 내지 174 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠; 또는 (l) 서열번호 179 내지 181 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠 및 서열번호 182 내지 184 모두의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠를 포함할 수 있다.

[0113] 본 발명의 또다른 양태에서, (i) 제1 폴리펩티드 쇠는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠는 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하거나; (ii) 제1 폴리펩티드 쇠는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠는 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함하거나; (iii) 제1 폴리펩티드 쇠는 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠는 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하거나; (iv) 제1 폴리펩티드 쇠는 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠는 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하거나; (v) 제1 폴리펩티드 쇠는 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠는 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하거나; (vi) 제1 폴리펩티드 쇠는 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠는 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하거나; (vii) 제1 폴리펩티드 쇠는 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠는 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하거나; (viii) 제1 폴리펩티드 쇠는 서열번호 39의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠는 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하거나; (ix) 제1 폴리펩티드 쇠는 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠는 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하거나; (x) 제1 폴리펩티드 쇠는 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠는 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하거나; (xi) 제1 폴리펩티드 쇠는 서열번호 125의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠는 서열번호 126의 아미노산 서열을 포함하거나; (xii) 제1 폴리펩티드 쇠는 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠는 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함하거나; (xiii) 제1 폴리펩티드 쇠는 서열번호 135의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠는 서열번호 136의 아미노산 서열을 포함하거나; (xiv) 제1 폴리펩티드 쇠는 서열번호 137의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠는 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하거나; (xv) 제1 폴리펩티드 쇠는 서열번호 145의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠는 서열번호 146의 아미노산 서열을 포함하거나; (xvi) 제1 폴리펩티드 쇠는 서열번호 147의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠는 서열번호 148의 아미노산 서열을 포함하거나; (xvii) 제1 폴리펩티드 쇠는 서열번호 155의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠는 서열번호 156의 아미노산 서열을 포함하거나; (xviii) 제1 폴리펩티드 쇠는 서열번호 157의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드 쇠는 서열번호 158의 아미노산 서열을 포함하거나; (xix) 제1 폴리펩티드 쇠는 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하고

제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 166의 아미노산 서열을 포함하거나; (xx) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 167의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 168의 아미노산 서열을 포함하거나; (xxi) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 175의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 176의 아미노산 서열을 포함하거나; (xxii) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 177의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 178의 아미노산 서열을 포함하거나; (xxiii) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 185의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 186의 아미노산 서열을 포함하거나; (xxiv) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하고 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 188의 아미노산 서열을 포함한다.

[0114] 본 발명의 단백질은 본 발명의 다른 양상에 관해 본원에 기재된 임의의 불변 영역을 추가로 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 한 양태에서, (i) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 59의 아미노산 서열을 추가로 포함할 수 있고 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 60의 아미노산 서열을 추가로 포함할 수 있거나; (ii) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 61의 아미노산 서열을 추가로 포함할 수 있고 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 62의 아미노산 서열을 추가로 포함할 수 있거나; (iii) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함할 수 있고 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 64의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 단백질의 서열번호 59 및 60 중 하나 또는 둘 다는 표 2 내지 4 중 어느 하나에 정의된 바와 같다.

[0115] 본 발명의 단백질은 본 발명의 다른 양상에 관해 본원에 기재된 전장 α 또는 β 쇄를 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 한 양태에서, (a) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 65의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 65의 위치 180의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 65의 위치 244의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 65의 위치 246의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 65의 위치 247의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (b) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 66의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 66의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (c) (a) 및 (b) 둘 다이거나; (d) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 67의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 67의 위치 158의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 67의 위치 222의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 67의 위치 224의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 67의 위치 225의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (e) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 68의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 68의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (f) (d) 및 (e) 둘 다이거나; (g) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 69의 아미노산 서열을 포함하거나; (h) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 70의 아미노산 서열을 포함하거나; (i) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하거나; (j) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 72의 아미노산 서열을 포함하거나; (k) (g) 및 (h) 둘 다이거나; (l) (i) 및 (j) 둘 다이거나; (m) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 73의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 73의 위치 180의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 73의 위치 244의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 73의 위치 246의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 73의 위치 247의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (n) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 74의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (o) (m) 및 (n) 둘 다이거나; (p) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 75의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 75의 위치 158의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 75의 위치 222의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 75의 위치 224의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 75의 위치 225의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (q) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 76의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 76의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (r) (p) 및 (q) 둘 다이거나; (s) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 77의 아미노산 서열을 포함하거나; (t) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 78의 아미노산 서열을 포함하거나; (u) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 79의 아미노산 서열을 포함하거나; (v) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 80의 아미노산 서열을 포함하거나; (w) (s) 및 (t) 둘 다이거나; (x) (u) 및 (v) 둘 다이거나; (y) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 81의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 81의 위치 177의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 81의 위치 241의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 81의 위치 243의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 81의 위치 244의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (z) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 82의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 82의 위치 189의 X는 Ser 또는 Cys임); (aa) (y) 및 (z) 둘 다이거나; (bb) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 83의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 83의 위치 160의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 83의 위치 224의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 83의 위치 226의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고;

(iv) 서열번호 83의 위치 227의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (cc) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 84의 위치 170의 X는 Ser 또는 Cys임); (dd) (bb) 및 (cc) 둘 다이거나; (ee) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 85의 아미노산 서열을 포함하거나; (ff) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 86의 아미노산 서열을 포함하거나; (gg) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 87의 아미노산 서열을 포함하거나; (hh) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 88의 아미노산 서열을 포함하거나; (ii) (ee) 및 (ff) 둘 다이거나; (jj) (gg) 및 (hh) 둘 다이거나; (kk) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 89의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 89의 위치 183의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 89의 위치 247의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 89의 위치 249의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 89의 위치 250의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (ll) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 90의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 90의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (mm) (kk) 및 (ll) 둘 다이거나; (nn) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 91의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 91의 위치 161의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 91의 위치 225의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 91의 위치 227의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 91의 위치 228의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (oo) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 92의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (pp) (nn) 및 (oo) 둘 다이거나; (qq) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 93의 아미노산 서열을 포함하거나; (rr) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 94의 아미노산 서열을 포함하거나; (ss) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함하거나; (tt) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 96의 아미노산 서열을 포함하거나; (uu) (qq) 및 (rr) 둘 다이거나; (vv) (ss) 및 (tt) 둘 다이거나; (ww) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 97의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 97의 위치 178의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 97의 위치 242의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 97의 위치 244의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 97의 위치 245의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (xx) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 98의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 98의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (yy) (ww) 및 (xx) 둘 다이거나; (zz) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 99의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 99의 위치 157의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 99의 위치 221의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 99의 위치 223의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 99의 위치 224의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (aaa) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 100의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 100의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (bbb) (zz) 및 (aaa) 둘 다이거나; (ccc) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 101의 아미노산 서열을 포함하거나; (ddd) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 102의 아미노산 서열을 포함하거나; (eee) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 103의 아미노산 서열을 포함하거나; (fff) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 104의 아미노산 서열을 포함하거나; (ggg) (ccc) 및 (ddd) 둘 다이거나; (hhh) (eee) 및 (fff) 둘 다이거나; (iii) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 189의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 189의 위치 176의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 189의 위치 240의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 189의 위치 242의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 189의 위치 243의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (jjj) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 190의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 190의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (kkk) (iii) 및 (jjj) 둘 다이거나; (lll) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 191의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 191의 위치 157의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 191의 위치 221의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 191의 위치 223의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 191의 위치 224의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (mmm) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 192의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 192의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (nnn) (lll) 및 (mmm) 둘 다이거나; (ooo) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 193의 아미노산 서열을 포함하거나; (ppp) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 194의 아미노산 서열을 포함하거나; (qqq) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하거나; (rrr) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 196의 아미노산 서열을 포함하거나; (sss) (ooo) 및 (ppp) 둘 다이거나; (ttt) (qqq) 및 (rrr) 둘 다이거나; (uuu) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 197의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 197의 위치 181의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 197의 위치 245의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 197의 위치 247의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 197의 위치 248의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (vvv) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 198의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서

열번호 198의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (www) (uuu) 및 (vvv) 둘 다이거나; (xxx) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 199의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 199의 위치 161의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 199의 위치 225의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 199의 위치 227의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 199의 위치 228의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (yyy) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 200의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 200의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (zzz) (xxx) 및 (yyy) 둘 다이거나; (aaaa) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 201의 아미노산 서열을 포함하거나; (bbbb) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 202의 아미노산 서열을 포함하거나; (cccc) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하거나; (dddd) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 204의 아미노산 서열을 포함하거나; (eeee) (aaaa) 및 (bbbb) 둘 다이거나; (ffff) (cccc) 및 (dddd) 둘 다이거나; (gggg) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 205의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 205의 위치 184의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 205의 위치 248의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 205의 위치 250의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 205의 위치 251의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (hhhh) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 206의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 206의 위치 190의 X는 Ser 또는 Cys임); (iiii) (gggg) 및 (hhhh) 둘 다이거나; (jjjj) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 207의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 207의 위치 163의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 207의 위치 227의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 207의 위치 229의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 207의 위치 230의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (kkkk) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 208의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 208의 위치 164의 X는 Ser 또는 Cys임); (llll) (jjjj) 및 (kkkk) 둘 다이거나; (mmmm) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 209의 아미노산 서열을 포함하거나; (nnnn) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하거나; (oooo) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 211의 아미노산 서열을 포함하거나; (pppp) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 212의 아미노산 서열을 포함하거나; (qqqq) (mmmm) 및 (nnnn) 둘 다이거나; (rrrr) (oooo) 및 (pppp) 둘 다이거나; (ssss) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 213의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 213의 위치 183의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 213의 위치 247의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 213의 위치 249의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 213의 위치 250의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (tttt) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 214의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 214의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (uuuu) (ssss) 및 (tttt) 둘 다이거나; (vvvv) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 215의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 215의 위치 161의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 215의 위치 225의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 215의 위치 227의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 215의 위치 228의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (www) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 216의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 216의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (xxxx) (vvvv) 및 (www) 둘 다이거나; (yyyy) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 217의 아미노산 서열을 포함하거나; (zzzz) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 218의 아미노산 서열을 포함하거나; (aaaaa) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하거나; (bbbbb) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 220의 아미노산 서열을 포함하거나; (ccccc) (yyyy) 및 (zzzz) 둘 다이거나; (dddd) (aaaaa) 및 (bbbbb) 둘 다이거나; (eeee) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 221의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 221의 위치 180의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 221의 위치 244의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 221의 위치 246의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 221의 위치 247의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (ffff) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 222의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 222의 위치 188의 X는 Ser 또는 Cys임); (ggggg) (eeee) 및 (ffff) 둘 다이거나; (hhhhh) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 223의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 223의 위치 158의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 223의 위치 222의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 223의 위치 224의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 223의 위치 225의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (iiii) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 224의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 224의 위치 169의 X는 Ser 또는 Cys임); (jjjjj) (hhhhh) 및 (iiii) 둘 다이거나; (kkkkk) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 225의 아미노산 서열을 포함하거나; (lllll) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 226의 아미노산 서열을 포함하거나; (mmmmm) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 227의 아미노산 서열을 포함하거나; (nnnnn) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 228의 아미노산 서열을 포함하

거나; (ooooo) (kkkkk) 및 (11111) 둘 다이거나; (ppppp) (mmmmm) 및 (nnnnn) 둘 다이거나; (qqqqq) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 229의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 229의 위치 184의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 229의 위치 248의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 229의 위치 250의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 229의 위치 251의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (rrrrr) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 230의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 230의 위치 189의 X는 Ser 또는 Cys임); (sssss) (qqqqq) 및 (rrrrr) 둘 다이거나; (ttttt) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 231의 위치 163의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 231의 위치 227의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 231의 위치 229의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 231의 위치 230의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (uuuuu) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 232의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 232의 위치 170의 X는 Ser 또는 Cys임); (vvvvv) (ttttt) 및 (uuuuu) 둘 다이거나; (wwwww) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 233의 아미노산 서열을 포함하거나; (xxxxx) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 234의 아미노산 서열을 포함하거나; (yyyyy) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 235의 아미노산 서열을 포함하거나; (zzzzz) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 236의 아미노산 서열을 포함하거나; (aaaaa) (wwwww) 및 (xxxxx) 둘 다이거나; (bbbbbb) (yyyyy) 및 (zzzzz) 둘 다이거나; (ccccc) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 237의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 237의 위치 184의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 237의 위치 248의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 237의 위치 250의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 237의 위치 251의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (ddddd) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 238의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 238의 위치 189의 X는 Ser 또는 Cys임); (eeeeee) (ccccc) 및 (ddddd) 둘 다이거나; (ffffff) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 239의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, (i) 서열번호 239의 위치 163의 X는 Thr 또는 Cys이고; (ii) 서열번호 239의 위치 227의 X는 Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp이고; (iii) 서열번호 239의 위치 229의 X는 Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe 또는 Trp이고; (iv) 서열번호 239의 위치 230의 X는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met 또는 Trp임); (ggggg) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 240의 아미노산 서열을 포함하거나(이때, 서열번호 240의 위치 170의 X는 Ser 또는 Cys임); (hhhhh) (ffffff) 및 (ggggg) 둘 다이거나; (iiiiii) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 241의 아미노산 서열을 포함하거나; (jjjjj) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 242의 아미노산 서열을 포함하거나; (kkkkk) 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 243의 아미노산 서열을 포함하거나; (11111) 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 244의 아미노산 서열을 포함하거나; (mmmmm) (iiiiii) 및 (jjjjj) 둘 다이거나; 또는 (nnnnn) (kkkkk) 및 (11111) 둘 다이다. 본 발명의 한 양태에서, 단백질의 서열번호 65 내지 68, 73 내지 76, 81 내지 84, 89 내지 92, 97 내지 100, 189 내지 192, 197 내지 200, 205 내지 208, 213 내지 216, 221 내지 224, 229 내지 232, 및 237 내지 240 중 하나 이상은 표 2 내지 4 중 하나에 정의된 바와 같다.

[0116] 본 발명의 단백질은 TCR일 수 있다. 다르게는, 예컨대, 단백질이 TCR α 및 β 쇄 둘 다의 아미노산 서열을 포함하는 단일 폴리펩티드쇄를 포함하는 경우, 또는 단백질의 제1 및/또는 제2 폴리펩티드쇄가 다른 아미노산 서열, 예컨대 면역글로불린 또는 이의 일부를 인코딩하는 아미노산 서열을 추가로 포함하는 경우, 본 발명의 단백질은 융합 단백질일 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명은 또한 본원에 기재된 본 발명의 폴리펩티드 중 하나 이상과 함께 하나 이상의 다른 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 다른 폴리펩티드는 융합 단백질의 분리 폴리펩티드로서 존재할 수 있거나, 폴리펩티드로서 존재할 수 있고, 이는 본원에 기재된 본 발명의 폴리펩티드 중 하나와 함께 프레임 내(탠덤(tandem) 내) 발현된다. 다른 폴리펩티드는 임의의 펩티드 분자 또는 단백질 분자, 또는 이의 일부, 예컨대 비제한적으로 면역글로불린, CD3, CD4, CD8, MHC 분자, CD1 분자, 예컨대 CD1a, CD1b, CD1c, CD1d 등을 인코딩할 수 있다.

[0117] 융합 단백질은 하나 이상의 카피(copy)의 본 발명의 폴리펩티드 및/또는 하나 이상의 카피의 다른 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 예컨대, 융합 단백질은 1, 2, 3, 4, 5개 또는 이상의 본 발명의 폴리펩티드 및/또는 다른 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 융합 단백질을 제조하는 적합한 방법은 당업계에 공지되어 있고, 예컨대 재조합 방법을 포함한다.

[0118] 본 발명의 일부 양태에서, 본 발명의 TCR, 폴리펩티드 및 단백질은 α 쇄 및 β 쇄를 연결하는 링커 펩티드를 포함하는 단일 단백질로서 발현될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 TCR, 폴리펩티드 및 단백질은 링커 펩티드를 추가로 포함할 수 있다. 링커 펩티드는 유리하게는 숙주 세포 내의 재조합 TCR, 폴리펩티드, 및/또는 단백질의 발현을 용이하게 한다. 링커 펩티드는 임의의 적합한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 링커 펩티드는 절

단가능한 링커 펩티드일 수 있다. 예컨대, 링커 펩티드는 RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP(서열번호 105)의 아미노산 서열을 포함하는 퓨린-SGSG-P2A 링커 펩티드일 수 있다. 숙주 세포에 의한 링커 펩티드를 포함한 구축물의 발현 시, 링커 펩티드는 절단되어 분리된 α 및 β 쇄가 생성될 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질은 α 쇄와 β 쇄 상에 위치하는 전장 α 쇄, 전장 β 쇄, 및 링커 펩티드를 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0119] 본 발명의 단백질은 본원에 기재된 본 발명의 폴리펩티드 중 하나 이상을 포함하는 재조합 항체, 또는 이의 항원 결합 부분일 수 있다. 본원에 사용된, "재조합 항체"는 항체, 또는 이의 항원 결합 부분의 본 발명의 폴리펩티드 및 폴리펩티드쇄 중 하나 이상을 포함하는 재조합(예컨대 유전자 조작된) 단백질을 지칭한다. 항체, 또는 이의 항원 결합 부분의 폴리펩티드는 항체의 중쇄, 경쇄, 중쇄 또는 경쇄의 가변 또는 불변 영역, 단일쇄 가변 단편(scFv), 또는 Fc, Fab, 또는 F(ab)₂' 단편 등일 수 있다. 항체, 또는 이의 항원 결합 부분의 폴리펩티드쇄는 재조합 항체의 분리 폴리펩티드로서 존재할 수 있다. 다르게는, 항체, 또는 이의 항원 결합 부분의 폴리펩티드쇄는 폴리펩티드로서 존재할 수 있고, 이는 본 발명의 폴리펩티드에 의해 프레임 내(탠덤 내) 발현된다. 항체, 또는 이의 항원 결합 부분의 폴리펩티드는 임의의 항체 또는 임의의 항체 단편, 및 본원에 기재된 임의의 항체 및 항체 단편의 폴리펩티드일 수 있다.

[0120] 본원에 기재된 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질의 기능성 변이체가 본 발명의 범주에 포함된다. 본원에 사용된 용어 "기능성 변이체"는 모 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질에 대한 실질적인 또는 유의미한 서열 동일성 또는 유사성을 갖는 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 지칭하고, 기능성 변이체는 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질의 활성을 이의 기능성 변이체로서 보유한다. 기능성 변이체는 본원에 기재된 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질(모 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질)의 이러한 변이체를 포괄하고, 이는, 모 TCR이 항원 특이성을 갖거나 모 폴리펩티드 또는 단백질이 모 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질과 유사한 정도, 동일한 정도, 또는 더 높은 정도로 특이적으로 결합하는 G13D RAS에 특이적으로 결합하는 능력을 보유한다. 모 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 기준으로, 기능성 변이체는 각각 모 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질에 대해 아미노산 서열에 있어서, 예컨대 적어도 약 30%, 약 50%, 약 75%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 그 이상 동일할 수 있다.

[0121] 기능성 변이체는, 예컨대 하나 이상의 보존적 아미노산 치환을 갖는 모 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 당업계에 공지되어 있고, 특정 물리적 및/또는 화학적 특성을 갖는 하나의 아미노산이 동일한 화학적 또는 물리적 특성을 갖는 아미노산으로 교환된 아미노산 치환을 포함한다. 예컨대, 보존적 아미노산 치환은 또다른 산성 아미노산을 치환하는 산성 아미노산(예컨대 Asp 또는 Glu), 또다른 아미노산을 비-극성 측쇄로 치환하는 비-극성 측쇄(예컨대 Ala, Gly, Val, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Trp, Val 등), 또다른 염기성 아미노산을 치환하는 염기성 아미노산(Lys, Arg 등), 또다른 아미노산을 극성 측쇄로 치환하는 극성 측쇄를 갖는 아미노산(Asn, Cys, Gln, Ser, Thr, Tyr 등) 등일 수 있다.

[0122] 다르게는 또는 추가적으로, 기능성 변이체는 하나 이상의 비-보존적 아미노산 치환을 갖는 모 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 이러한 경우, 비-보존적 아미노산 치환이 기능성 변이체의 생물학적 활성을 방해하거나 억제하지 않는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 비-보존적 아미노산 치환은 기능성 변이체의 생물학적 활성이 모 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질에 비해 증가시키도록 기능성 변이체의 생물학적 활성을 강화한다.

[0123] TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질은 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질의 다른 성분, 예컨대 다른 아미노산이 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질의 생물학적 활성을 실질적으로 변화시키지 않도록 본원에 기재된 특정된 아미노산 서열 또는 서열로 본질적으로 이루어질 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질은, 예컨대 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 서열번호 89, 서열번호 90, 서열번호 91, 서열번호 92, 서열번호 93, 서열번호 94, 서열번호 95, 서열번호 96, 서열번호 97, 서열번호 98, 서열번호 99, 서열번호 100, 서열번호 101, 서열번호 102, 서열번호 103, 서열번호 104, 서열번호 189, 서열번호 190, 서열번호 191, 서열번호 192, 서열번호 193, 서열번호 194, 서열번호 195, 서열번호 196, 서열번호 197, 서열번호 198, 서열번호 199, 서열번호 200, 서열번호 201, 서열번호 202, 서열번호 203, 서열번호 204, 서열번호 205, 서열번호 206, 서열번호 207, 서열번호 208, 서열번호 209, 서열번호 210, 서열번호 211, 서열번호 212, 서열번호 213, 서열번호 214, 서열번호 215, 서열번호 216, 서열번호 217,

서열번호 218, 서열번호 219, 서열번호 220, 서열번호 221, 서열번호 222, 서열번호 223, 서열번호 224, 서열번호 225, 서열번호 226, 서열번호 227, 서열번호 228, 서열번호 229, 서열번호 230, 서열번호 231, 서열번호 232, 서열번호 233, 서열번호 234, 서열번호 235, 서열번호 236, 서열번호 237, 서열번호 238, 서열번호 239, 서열번호 240, 서열번호 241, 서열번호 242, 서열번호 243, 또는 서열번호 244, 서열번호 65 및 66 둘 다, 서열번호 67 및 68 둘 다, 서열번호 69 및 70 둘 다, 서열번호 71 및 72 둘 다, 서열번호 73 및 74 둘 다, 서열번호 75 및 76 둘 다, 서열번호 77 및 78 둘 다, 서열번호 79 및 80 둘 다, 서열번호 81 및 82 둘 다, 서열번호 83 및 84 둘 다, 서열번호 85 및 86 둘 다, 서열번호 87 및 88 둘 다, 서열번호 89 및 90 둘 다, 서열번호 91 및 92 둘 다, 서열번호 93 및 94 둘 다, 서열번호 95 및 96 둘 다, 서열번호 97 및 98 둘 다, 서열번호 99 및 100 둘 다, 서열번호 101 및 102 둘 다, 서열번호 103 및 104 둘 다, 서열번호 189 및 190 둘 다, 서열번호 191 및 192 둘 다, 서열번호 193 및 194 둘 다, 서열번호 195 및 196 둘 다, 서열번호 197 및 198 둘 다, 서열번호 199 및 200 둘 다, 서열번호 201 및 202 둘 다, 서열번호 203 및 204 둘 다, 서열번호 205 및 206 둘 다, 서열번호 207 및 208 둘 다, 서열번호 209 및 210 둘 다, 서열번호 211 및 212 둘 다, 서열번호 213 및 214 둘 다, 서열번호 215 및 216 둘 다, 서열번호 217 및 218 둘 다, 서열번호 219 및 220 둘 다, 서열번호 221 및 222 둘 다, 서열번호 223 및 224 둘 다, 서열번호 225 및 226 둘 다, 서열번호 227 및 228 둘 다, 서열번호 229 및 230 둘 다, 서열번호 231 및 232 둘 다, 서열번호 233 및 234 둘 다, 서열번호 235 및 236 둘 다, 서열번호 237 및 238 둘 다, 서열번호 239 및 240 둘 다, 서열번호 241 및 242 둘 다, 또는 서열번호 243 및 244 둘 다의 아미노산 서열로 본질적으로 이루어질 수 있다.

[0124]

또한, 예컨대, 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질은 (1) 서열번호 7, (2) 서열번호 8, (3) 서열번호 9, (4) 서열번호 10, (5) 서열번호 17, (6) 서열번호 18, (7) 서열번호 19, (8) 서열번호 20, (9) 서열번호 27, (10) 서열번호 28, (11) 서열번호 29, (12) 서열번호 30, (13) 서열번호 37, (14) 서열번호 38, (15) 서열번호 39, (16) 서열번호 40, (17) 서열번호 47, (18) 서열번호 48, (19) 서열번호 49, (20) 서열번호 50, (21) 서열번호 125, (22) 서열번호 126, (23) 서열번호 127, (24) 서열번호 128, (25) 서열번호 135, (26) 서열번호 136, (27) 서열번호 137, (28) 서열번호 138, (29) 서열번호 145, (30) 서열번호 146, (31) 서열번호 147, (32) 서열번호 148, (33) 서열번호 155, (34) 서열번호 156, (35) 서열번호 157, (36) 서열번호 158, (37) 서열번호 165, (38) 서열번호 166, (39) 서열번호 167, (40) 서열번호 168, (41) 서열번호 175, (42) 서열번호 176, (43) 서열번호 177, (44) 서열번호 178, (45) 서열번호 185, (46) 서열번호 186, (47) 서열번호 187, (48) 서열번호 188, (49) 서열번호 7 및 8 둘 다, (50) 서열번호 9 및 10 둘 다, (51) 서열번호 17 및 18 둘 다, (52) 서열번호 19 및 20 둘 다, (53) 서열번호 27 및 28 둘 다, (54) 서열번호 29 및 30 둘 다, (55) 서열번호 37 및 38 둘 다, (56) 서열번호 39 및 40 둘 다, (57) 서열번호 47 및 48 둘 다, (58) 서열번호 49 및 50 둘 다, (59) 서열번호 125 및 126 둘 다, (60) 서열번호 127 및 128 둘 다, (61) 서열번호 135 및 136 둘 다, (62) 서열번호 137 및 138 둘 다, (63) 서열번호 145 및 146 둘 다, (64) 서열번호 147 및 148 둘 다, (65) 서열번호 155 및 156 둘 다, (66) 서열번호 157 및 158 둘 다, (67) 서열번호 165 및 166 둘 다, (68) 서열번호 167 및 168 둘 다, (69) 서열번호 175 및 176 둘 다, (70) 서열번호 177 및 178 둘 다, (71) 서열번호 185 및 186 둘 다, 또는 (72) 서열번호 187 및 188 둘 다의 아미노산 서열로 본질적으로 이루어질 수 있다. 또한, 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질은 (a) 서열번호 1 내지 3 모두, (b) 서열번호 4 내지 6 모두, (c) 서열번호 1 내지 6 모두, (d) 서열번호 11 내지 13 모두, (e) 서열번호 14 내지 16 모두, (f) 서열번호 11 내지 16 모두, (g) 서열번호 21 내지 23 모두, (h) 서열번호 24 내지 26 모두, (i) 서열번호 21 내지 26 모두, (j) 서열번호 31 내지 33 모두, (k) 서열번호 34 내지 36 모두, (l) 서열번호 31 내지 36 모두, (m) 서열번호 41 내지 43 모두, (n) 서열번호 44 내지 46 모두, (o) 서열번호 41 내지 46 모두, (p) 서열번호 119 내지 121 모두, (q) 서열번호 122 내지 124 모두, (r) 서열번호 119 내지 124 모두, (s) 서열번호 129 내지 131 모두, (t) 서열번호 132 내지 134 모두, (u) 서열번호 129 내지 134 모두, (v) 서열번호 139 내지 141 모두, (w) 서열번호 142 내지 144 모두, (x) 서열번호 139 내지 144 모두, (y) 서열번호 149 내지 151 모두, (z) 서열번호 152 내지 154 모두, (aa) 서열번호 149 내지 154 모두, (bb) 서열번호 159 내지 161 모두, (cc) 서열번호 162 내지 164 모두, (dd) 서열번호 159 내지 164 모두, (ee) 서열번호 169 내지 171 모두, (ff) 서열번호 172 내지 174 모두, (gg) 서열번호 169 내지 174 모두, (hh) 서열번호 179 내지 181 모두, (ii) 서열번호 182 내지 184 모두, 또는 (jj) 서열번호 179 내지 184 모두의 아미노산 서열로 본질적으로 이루어질 수 있다. 본 발명의 TCR, 폴리펩티드 및 단백질은 임의의 길이의 것일 수 있고, 즉 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질이 이의 생물학적 활성, 예컨대 G13D RAS에 특이적으로 결합하거나; 포유동물에서 암을 검출하거나; 포유 동물에서 암을 치료 또는 예방하는 등의 능력을 보유하는 전제하에, 임의의 개수의 아미노산을 포함할 수 있다. 예컨대, 폴리펩티드는 길이로 약 50 내지 약 5,000 아미노산 길이의 범위, 예컨대 약 50, 약 70, 약 75, 약 100, 약 125, 약 150, 약 175,

약 200, 약 300, 약 400, 약 500, 약 600, 약 700, 약 800, 약 900, 약 1,000개 또는 그 이상의 아미노산일 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 폴리펩티드는 또한 올리고펩티드를 포함한다.

[0125] 본 발명의 TCR, 폴리펩티드 및 단백질은 하나 이상의 자연-발생 아미노산 대신 합성 아미노산을 포함할 수 있다. 이러한 합성 아미노산은 당업계에서 공지되어 있고, 예컨대 아미노사이클로헥산 카복실산, 노르류신, α -아미노 n-데칸산, 호모세린, S-아세틸아미노메틸-시스테인, 트랜스-3- 및 트랜스-4-하이드록시프롤린, 4-아미노페닐알라닌, 4-니트로페닐알라닌, 4-클로로페닐알라닌, 4-카복시페닐알라닌, β -페닐세린 β -하이드록시페닐알라닌, 페닐글리신, α -나프틸알라닌, 사이클로헥실알라닌, 사이클로헥실글리신, 인돌린-2-카복실산, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카복실산, 아미노말론산, 아미노말론산 모노아미드, N'-벤질-N'-메틸-리신, N',N'-다이벤질-리신, 6-하이드록시리신, 오르니틴, α -아미노사이클로헥탄 카복실산, α -아미노사이클로헥산 카복실산, α -아미노사이클로헥탄 카복실산, α -(2-아미노-2-노르보란)-카복실산, α , γ -다이아미노부티르산, α , β -다이아미노프로피온산, 호모페닐알라닌, 및 α -tert-부틸글리신을 포함한다.

[0126] 본 발명의 TCR, 폴리펩티드 및 단백질은 글리코실화, 아미드화, 카복실화, 인산화, 에스터화, N-아실화, 고리화 (예컨대 다이설파이드 가교를 포함)되거나, 산 부가 염으로 전환 및/또는 임의적으로 이량체화되거나 중합, 또는 공액될 수 있다.

[0127] 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 및/또는 단백질은, 예컨대 신규(*de novo*) 합성 분야에 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다. 또한, 폴리펩티드 및 단백질은 표준적인 재조합 방법을 사용하여 본원에 기재된 핵산을 사용하여 재조합적으로 제조될 수 있다. 예컨대, 문헌[Green and Sambrook, *Molecular Cloning: Laboratory Manual*, 4th ed., Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY (2012)]을 참고한다. 다르게는, 본원에 기재된 TCR, 폴리펩티드, 및/또는 단백질은 임의의 다양한 시중 기업에 의해 합성될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 및 단백질은 합성, 재조합, 단리, 및/또는 정제될 수 있다. 본 발명의 한 양태는 본 발명의 다른 양태에 관해 본원에 기재된 임의의 핵산 또는 벡터에 의해 인코딩된 단리되거나 정제된 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 제공한다. 본 발명의 또다른 양태는 세포 내에 본원에 기재된 임의의 핵산 또는 벡터의 발현을 야기하는 단리되거나 정제된 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 제공한다. 본 발명의 또다른 양태는 임의의 본원에 기재된 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본원에 기재된 임의의 숙주 세포 또는 숙주 세포의 집단을 배양하여 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 제조하는 단계를 포함한다.

[0128] 임의의 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질(이의 임의의 기능성 부분 또는 변이체 포함), 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 숙주 세포의 집단, 또는 항체, 또는 이의 항원 결합 부분을 포함하는 집합체, 예컨대 생물 집합체가 본 발명의 범주에 포함된다. 집합체, 및 집합체의 합성 방법은 일반적으로 당업계에 공지되어 있다.

[0129] 본 발명의 한 양태는 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 본원에 사용된 "핵산"은 "폴리뉴클레오티드", "올리고뉴클레오티드" 및 "핵산 분자"를 포함하고, 일반적으로 DNA 또는 RNA의 중합체를 의미하고, 이는 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있고, 천연, 비-천연 또는 변경된 뉴클레오티드를 함유할 수 있고, 천연, 비-천연 또는 변경된 뉴클레오티드 간 연결, 예컨대 포스포로아미데이트 연결 또는 포스포로티오에이트 연결을 비-변형된 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오티드들 사이에서 발견되는 포스포다이에스터 대신 함유할 수 있다. 한 양태에서, 핵산은 상보적 DNA(cDNA)를 포함한다. 일반적으로, 핵산이 임의의 삽입, 결실, 역위, 및/또는 치환을 포함하지 않는 것이 바람직하다. 그러나, 일부 경우에서, 본원에 기재된 바와 같이, 핵산이 하나 이상의 삽입, 결실, 역위, 및/또는 치환을 포함하는 것이 적합할 수 있다.

[0130] 바람직하게는, 본 발명의 핵산은 재조합된다. 본원에 사용된, 용어 "재조합"은 (i) 살아있는 세포를 복제할 수 있는 핵산 분자에 천연 또는 합성 핵산 분절을 연결함으로써 살아있는 세포 외부에 구축되는 분자, 또는 (ii) 상기 (i)에 기재된 것의 복제로부터 생성된 분자를 지칭한다. 본원의 목적을 위해, 복제는 시험관 내 복제 또는 생체 내 복제일 수 있다.

[0131] 본 발명의 한 양태에서, 핵산은 서열번호 114(4400 TCR-E), 서열번호 115(4400 TCR-J), 서열번호 116(4400 TCR-N), 서열번호 117(4400 TCR-A1), 또는 서열번호 118(4400 TCR-A2)의 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0132] 핵산은 당업계에 공지된 절차를 사용하여 화학적 합성 및/또는 효소적 결찰(ligation) 반응을 기반으로 구축될 수 있다. 예컨대, 상기 문헌[Green and Sambrook et al.]을 참고한다. 예컨대, 핵산은 자연 발생 뉴클레오티드, 또는 분자의 생물학적 안정성을 증가시키도록 또는 하이브리드화 시 형성되는 듀플렉스(duplex)의 물리적 안정성을 증가시키도록 설계된 다양한 변형된 뉴클레오티드를 사용하여 화학적으로 합성될 수 있다(예컨대 포스포로

티오에트 유도체 및 아크리딘 치환된 뉴클레오타이드). 핵산을 생성하는 데 사용될 수 있는 변형된 뉴클레오타이드의 예는 비제한적으로 5-플루오로우라실, 5-브로모우라실, 5-클로로우라실, 5-요오도우라실, 하이포잔틴, 잔틴, 4-아세틸시토신, 5-(카복시하이드록시메틸) 우라실, 5-카복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘, 5-카복시메틸아미노메틸우라실, 다이하이드로우라실, β -D-갈락토실케오신, 이노신, N^6 -이소펜텐일아데닌, 1-메틸구아닌, 1-메틸이노신, 2,2-다이메틸구아닌, 2-메틸아데닌, 2-메틸구아닌, 3-메틸시토신, 5-메틸시토신, N^6 -치환된 아데닌, 7-메틸구아닌, 5-메틸아미노메틸우라실, 5-메톡시아미노메틸-2-티오우라실, β -D-만노실케오신, 5'-메톡시카복시메틸우라실, 5-메톡시우라실, 2-메틸티오- N^6 -이소펜텐일아데닌, 우라실-5-옥시아세트산(v), 와이부톡소사인(wybutoxosine), 슈도우라실, 케오신, 2-티오시토신, 5-메틸-2-티오우라실, 2-티오우라실, 4-티오우라실, 5-메틸우라실, 우라실-5-옥시아세트산 메틸에스터, 3-(3-아미노-3-N-2-카복시프로필) 우라실, 및 2,6-다이아미노퓨린을 포함한다. 다르게는, 본 발명의 핵산 중 하나 이상은 임의의 다양한 시중 기업으로부터 구매될 수 있다.

[0133] 핵산은 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 인코딩하는 임의의 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 본 발명의 한 양태에서, 핵산은 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 인코딩하는 코돈-최적화된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 이론 또는 메커니즘에 얽매이려는 것은 아니지만, 뉴클레오타이드 서열의 코돈 최적화가 mRNA 전사체의 번역 효율성을 증가시키는 것으로 여겨진다. 뉴클레오타이드 서열의 코돈 최적화는 동일한 아미노산을 인코딩하는 또다른 코돈에 대한 고유 코돈의 치환을 수반할 수 있지만, 세포 내에서 보다 용이하게 이용가능한 tRNA에 의해 번역되어 번역 효율성을 증가시킬 수 있다. 또한, 뉴클레오타이드 서열의 최적화는 번역을 방해할 수 있는 2차 mRNA 구조를 감소시켜서 번역 효율성을 증가시킬 수 있다.

[0134] 본 발명은 또한 본원에 기재된 임의의 핵산의 뉴클레오타이드 서열에 상보적인 뉴클레오타이드 서열 또는 본원에 기재된 임의의 핵산에 엄격한 조건하에 하이브리드화되는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다.

[0135] 엄격한 조건하에 하이브리드화되는 뉴클레오타이드 서열은 바람직하게는 높은 엄격성(high stringency) 조건하에 하이브리드화된다. "높은 엄격성 조건"은 뉴클레오타이드 서열이 표적 서열(본원에 기재된 임의의 핵산의 뉴클레오타이드 서열)에 비-특이적 하이브리드화보다 검출가능하게 강하게 특이적으로 하이브리드화를 의미한다. 높은 엄격성 조건은 정확한 상보적 서열을 갖는 폴리뉴클레오타이드와 뉴클레오타이드 서열에 매칭(matching)된 몇몇 작은 영역(예컨대 3 내지 10개의 염기)을 갖게 된 무작위 서열로부터의 단지 몇몇 분산된 미스매치(mismatch)를 함유하는 것을 구별할 수 있게 하는 조건을 포함한다. 이러한 상보성의 작은 영역은 14 내지 17개 이상의 염기의 전장 보체보다 쉽게 용융되고, 높은 엄격성 조건은 이를 구별하기 쉽게 한다. 상대적으로 높은 엄격성 조건은, 예컨대 저염 및/또는 고온 조건을 포함하되, 예컨대 50 내지 70°C의 온도에서 약 0.02 내지 0.1 M NaCl 또는 당량이다. 이러한 높은 엄격성 조건은 뉴클레오타이드 서열과 주형 또는 표적 가닥 사이의 미스매치가 존재하는 경우 이를 거의 관용하지 않고, 임의의 본 발명의 TCR의 발현을 검출하는 데 특히 적합하다. 일반적으로, 조건이 포름아미드를 증량하면서 첨가함에 의해 더 엄격해질 수 있음이 이해된다.

[0136] 본 발명의 한 양태는 또한 본원에 기재된 임의의 핵산과 적어도 약 70% 이상, 예컨대 약 80%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 이와 관련하여, 핵산은 본원에 기재된 임의의 뉴클레오타이드 서열로 본질적으로 이루어질 수 있다.

[0137] 본 발명의 한 양태는 5'으로부터 3'으로 제1 뉴클레오타이드 서열 및 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 단리되거나 정제된 핵산을 제공하고, 이때, 제1 뉴클레오타이드 서열 및 제2 뉴클레오타이드 서열은 각각 서열번호 7 및 8; 8 및 7; 9 및 10; 10 및 9; 17 및 18; 18 및 17; 19 및 20; 20 및 19; 27 및 28; 28 및 27; 29 및 30; 30 및 29; 37 및 38; 38 및 37; 39 및 40; 40 및 39; 47 및 48; 48 및 47; 49 및 50; 50 및 49; 125 및 126; 126 및 125; 127 및 128; 128 및 127; 135 및 136; 136 및 135; 137 및 138; 138 및 137; 145 및 146; 146 및 145; 147 및 148; 148 및 147; 155 및 156; 156 및 155; 157 및 158; 158 및 157; 165 및 166; 166 및 165; 167 및 168; 168 및 167; 175 및 176; 176 및 175; 177 및 178; 178 및 177; 185 및 186; 186 및 185; 187 및 188; 188 및 187; 65 및 66; 66 및 65; 67 및 68; 68 및 67; 69 및 70; 70 및 69; 71 및 72; 72 및 71; 73 및 74; 74 및 73; 75 및 76; 76 및 75; 77 및 78; 78 및 77; 79 및 80; 80 및 79; 81 및 82; 82 및 81; 83 및 84; 84 및 83; 85 및 86; 86 및 85; 87 및 88; 88 및 87; 89 및 90; 90 및 89; 91 및 92; 92 및 91; 93 및 94; 94 및 93; 95 및 96; 96 및 95; 97 및 98; 98 및 97; 99 및 100; 100 및 99; 101 및 102; 102 및 101; 103 및 104; 104 및 103; 189 및 190; 190 및 189; 191 및 192; 192 및 191; 193 및 194; 194 및 193; 195 및 196; 196 및 195; 197 및 198; 198 및 197; 199 및 200; 200 및 199; 201 및 202; 202 및 201; 203 및 204; 204 및 203; 205 및 206; 206 및 205; 207 및 208; 208 및 207; 209 및 210; 210 및 209; 211 및 212; 212 및 211; 213 및

214; 214 및 213; 215 및 216; 216 및 215; 217 및 218; 218 및 217; 219 및 220; 220 및 219; 221 및 222; 222 및 221; 223 및 224; 224 및 223; 225 및 226; 226 및 225; 227 및 228; 228 및 227; 229 및 230; 230 및 229; 231 및 232; 232 및 231; 233 및 234; 234 및 233; 235 및 236; 236 및 235; 237 및 238; 238 및 237; 239 및 240; 240 및 239; 241 및 242; 242 및 241; 243 및 244; 또는 244 및 243의 아미노산 서열을 인코딩한다.

[0138] 본 발명의 한 양태에서, 단리되거나 정제된 핵산은 제1 뉴클레오티드 서열 및 제2 뉴클레오티드 서열 사이에 개재된 제3 뉴클레오티드 서열을 추가로 포함하고, 이때, 제3 뉴클레오티드 서열은 절단가능한 링커 펩티드를 인코딩한다. 본 발명의 한 양태에서, 절단가능한 링커 펩티드는 RAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGP(서열번호 105)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0139] 본 발명의 핵산은 재조합 발현 벡터에 혼입될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명은 본 발명의 임의의 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터를 제공한다. 본 발명의 한 양태에서, 재조합 발현 벡터는 α 체, β 체, 및 링커 펩티드를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0140] 본원의 목적을 위해, 용어 "재조합 발현 벡터"는 유전적으로 변형된 올리고뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드 구축물을 의미하고, 상기 구축물은 mRNA, 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함할 때, 숙주 세포에 의한 mRNA, 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드의 발현을 허용하고, 벡터는 mRNA, 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드가 세포 내에 발현되게 하는 충분한 조건하에 세포와 접촉된다. 본 발명의 벡터는 그 전체가 자연 발생한 것은 아니다. 그러나, 벡터의 부분이 자연 발생한 것일 수 있다. 본 발명의 재조합 발현 벡터는 임의의 유형의 뉴클레오티드, 예컨대 비제한적으로 DNA 및 RNA를 포함할 수 있고, 이는 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있고, 합성되거나 천연 공급원으로부터 일부 획득될 수 있고, 천연, 비-천연 또는 변형된 뉴클레오티드를 함유할 수 있다. 재조합 발현 벡터는 자연 발생 뉴클레오티드 간 연결 또는 비-자연 발생 뉴클레오티드 간 연결, 또는 상기 연결 둘 다의 유형을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 비-자연 발생 또는 변형된 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 간 연결은 벡터의 전사 또는 복제를 방해하지 않는다.

[0141] 본 발명의 재조합 발현 벡터는 임의의 적합한 재조합 발현 벡터일 수 있고, 임의의 적합한 숙주 세포를 형질전환 또는 형질감염시키는 데 사용될 수 있다. 적합한 벡터는 증식과 증대 또는 발현, 또는 둘 다를 위해 설계된 것, 예컨대 플라스미드 및 바이러스를 포함할 수 있다. 벡터는 pUC 시리즈(Fermentas Life Sciences), pBluescript 시리즈(Stratagene, LaJolla, CA), pET 시리즈(Novagen, Madison, WI), pGEX 시리즈(Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden), 및 pEX 시리즈(Clontech, Palo Alto, CA)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 박테리오파지 벡터, 예컨대 λ GT10, λ GT11, λ ZapII(Stratagene), λ EMBL4, 및 λ NM1149 또한 사용될 수 있다. 식물 발현 벡터의 예는 pBI01, pBI01.2, pBI01.3, pBI121 및 pBIN19(Clontech)를 포함한다. 동물 발현 벡터의 예는 pEUK-C1, pMAM 및 pMAMneo(Clontech)를 포함한다. 바람직하게는, 재조합 발현 벡터는 바이러스 벡터, 예컨대 레트로바이러스 벡터이다. 특히 바람직한 양태에서, 재조합 발현 벡터는 MSGV1 벡터이다. 본 발명의 한 양태에서, 재조합 발현 벡터는 트랜스포존 또는 렌티바이러스 벡터이다.

[0142] 본 발명의 재조합 발현 벡터는, 예컨대 상기 문헌[Green and Sambrook et al.]에 기재된 표준적인 재조합 DNA 기법을 사용하여 제조될 수 있다. 발현 벡터의 구축물(이는 원형 또는 선형임)은 원핵 또는 진핵 숙주 세포 내에서 기능하는 복제 시스템을 함유하도록 제조될 수 있다. 복제 시스템은, 예컨대 ColEI, 2 μ 플라스미드, λ , SV40, 소 유두종 바이러스 등으로부터 유래될 수 있다.

[0143] 바람직하게는, 재조합 발현 벡터는 조절 서열, 예컨대 전사 및 번역 개시 및 종결 코돈을 포함하고, 이는 적절한 경우 및 벡터가 DNA- 또는 RNA-기반인지 여부를 고려하여 벡터가 도입되는 특정 유형의 숙주 세포(예컨대 박테리아, 진균, 식물 또는 동물)에 특이적이다.

[0144] 재조합 발현 벡터는 하나 이상의 마커 유전자를 포함하고, 이는 형질전환된 또는 형질감염된 숙주 세포를 선택할 수 있게 한다. 마커 유전자는 살생물제 내성, 예컨대 항생제, 중금속 등에 대한 내성, 원형양성(protothrophy) 등을 제공하기 위한 영양요구성 숙주 세포 내 상보성(complementation)을 포함한다. 본 발명의 발현 벡터에 적합한 마커 유전자는, 예컨대 네오마이신/G418 내성 유전자, 하이그로마이신 내성 유전자, 히스티딘 내성 유전자, 테트라사이클린 내성 유전자, 및 앰프실린 내성 유전자를 포함한다.

[0145] 재조합 발현 벡터는 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열, 또는 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열에 상보적이거나 하이브리화하는 뉴클레오티드 서열에 작동적으로 연결되는 고유 또는 비-고유 프로모터를 포함할 수 있다. 프로모터의 선택(예컨대 강함, 약함, 유도가능, 조직-특

이적 및 발달-특이적)은 당업자의 재량 내에 있다. 유사하게, 뉴클레오타이드 서열과 프로모터를 조합하는 것 또한 당업자의 재량 내에 있다. 프로모터는 비-바이러스 프로모터 또는 바이러스 프로모터, 예컨대 사람 거대세포 바이러스(CMV) 프로모터, SV40 프로모터, RSV 프로모터, 및 무린 줄기 세포 바이러스의 긴-말단 반복 내에서 발견되는 프로모터일 수 있다.

[0146] 본 발명의 재조합 발현 벡터는 일시적 발현, 안정한 발현 또는 둘 다를 위해 설계될 수 있다. 또한, 재조합 발현 벡터는 구성요소적 발현 또는 유도가능 발현을 위해 제조될 수 있다.

[0147] 또한, 재조합 발현 벡터는 자살 유전자를 포함하도록 제조될 수 있다. 본원에 사용된, 용어 "자살 유전자"는 자살 유전자를 발현하는 세포가 사멸함을 야기하는 유전자를 지칭한다. 자살 유전자는 유전자가 발현되는 세포에서 제제, 예컨대 약물에 대한 민감성을 부여하고, 제제와 접촉 또는 이에 노출될 때 세포가 사멸됨을 야기하는 유전자일 수 있다. 자살 유전자는 당업계에 공지되어 있고, 예컨대 헤르페스 심플렉스 바이러스(HSV) 티미딘 키나제(TK) 유전자, 시토신 데아미나제, 푸린 뉴클레오타이드 포스포릴라제, 니트로리덕타제, 및 유도가능 캐스파제 9 유전자 시스템을 포함한다.

[0148] 본 발명의 또다른 양태는 본원에 기재된 임의의 핵산 또는 재조합 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 추가로 제공한다. 본원에 사용된, 용어 "숙주 세포"는 본 발명의 재조합 발현 벡터를 함유할 수 있는 임의의 유형의 세포를 지칭한다. 숙주 세포는 진핵 세포, 예컨대 식물, 동물, 진균, 또는 조류일 수 있거나, 원핵 세포, 예컨대 박테리아 또는 프로토조아일 수 있다. 숙주 세포는 배양된 세포 또는 1차 세포(즉 개체, 예컨대 인간으로부터 직접 분리됨)일 수 있다. 숙주 세포는 부착성 세포 또는 현탁된 세포(즉 현탁액 중 성장하는 세포)일 수 있다. 적합한 숙주 세포는 당업계에 공지되어 있고, 예컨대 DH5α *E. coli* 세포, 중국 햄스터 난소 세포, 원숭이 VERO 세포, COS 세포, HEK293 세포 등을 포함한다. 재조합 발현 벡터를 증폭 또는 복제하기 위해, 숙주 세포는 바람직하게는 원핵 세포, 예컨대 DH5α 세포이다. 재조합 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 제조하기 위해, 숙주 세포는 바람직하게는 포유동물 세포이다. 가장 바람직하게는, 숙주 세포는 인간 세포이다. 숙주 세포는 임의의 유형의 것일 수 있고, 임의의 유형의 조직으로부터 유래될 수 있고, 임의의 발달 단계의 것일 수 있지만, 숙주 세포는 바람직하게는 말초 혈액 림프구(PBL) 또는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)이다. 보다 바람직하게는, 숙주 세포는 T 세포이다. 본 발명의 한 양태에서, 숙주 세포는 인간 림프구. 본 발명의 또다른 양태에서, 숙주 세포는 T 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 불변자연 살해 T(iNKT) 세포, 및 자연 살해(NK) 세포로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 또다른 양태는 MTEYKLVVVGAGDVGKSALTIQLIQ(서열번호 252)의 펩티드에 대한 항원 특이성을 갖는 TCR을 발현하는 숙주 세포를 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 세포를 본원에 기재된 임의의 벡터와 상기 벡터가 상기 세포로 도입되게 하는 조건하에 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0149] 본원의 목적을 위해, T 세포는 임의의 T 세포, 예컨대 1차 T 세포, 또는 T 세포주(예컨대 Jurkat, SupT1 등)로부터 배양된 세포, 또는 포유동물로부터 수득된 T 세포일 수 있다. 포유동물로부터 수득되는 경우, T 세포는 다양한 공급원, 예컨대 비제한적으로 혈액, 골수, 림프구, 흉선, 또는 기타 조직 또는 유체로부터 수득될 수 있다. T 세포는 또한 농축(enriching)되거나 정제될 수 있다. 바람직하게는, T 세포는 인간 T 세포이다. T 세포는 임의의 유형의 T 세포일 수 있고, 임의의 발달 단계의 것일 수 있고, 예컨대 비제한적으로 CD4⁺/CD8⁺ 이중 양성 T 세포, CD4⁺ 보조 T 세포, 예컨대 Th₁ 및 Th₂ 세포, CD4⁺ T 세포, CD8⁺ T 세포(예컨대 세포독성 T 세포), 중앙 침투성 림프구(TIL), 기억 T 세포(예컨대 중추 기억 T 세포 및 효과기 기억 T 세포), 나이브(naive) T 세포 등을 포함한다.

[0150] 하나 이상의 본원에 기재된 숙주 세포를 포함하는 세포의 집단이 또한 제공된다. 세포의 집단은 하나 이상의 다른 세포, 예컨대 숙주 세포(예컨대 T 세포)(임의의 재조합 발현 벡터를 포함하지 않음), 또는 T 세포 이외의 다른 세포, 예컨대 B 세포, 대식구, 호중구, 적혈구, 간세포, 내피 세포, 상피 세포, 근육 세포, 뇌 세포 등에 추가로 본원에 기재된 임의의 재조합 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 포함하는 이중 집단이거나, 세포의 집단은 실질적으로 동종 집단일 수 있고, 이때 집단은 재조합 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 주로 포함할 수 있다(예컨대 이로 본질적으로 이루어질 수 있다). 집단은 또한 클론 세포의 집단일 수 있고, 이때 집단의 세포 모두는 집단의 세포 모두가 재조합 발현 벡터를 포함하도록 하는 재조합 발현 벡터를 포함하는 단일 숙주 세포의 클론들이다. 본 발명의 한 양태에서, 세포의 집단은 본원에 기재된 재조합 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 포함하는 클론 집단이다.

[0151] 본 발명의 한 양태에서, 집단 내 세포의 수는 신속하게 증대될 수 있다. T 세포의 수의 증대는 US 8,034,334; US 8,383,099; US 2012/0244133; 문헌[Dudley et al., *J. Immunother.*, 26:332-42 (2003)]; 및 [Riddell et

al., *J. Immunol. Methods*, 128:189-201 (1990)]에 기재된 바와 같이 임의의 다수의 방법에 의해 성취될 수 있다. 한 양태에서, T 세포의 수의 증대는 T 세포를 OKT3 항체, IL-2, 및 피더(feeder) PBMC(예컨대 방사선 조사된 동종이계 PBMC)와 함께 배양함으로써 수행된다.

[0152] 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 및 숙주 세포(이의 집단 포함)는 단리 및/또는 정제될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "단리된"은 이의 천연적인 환경으로부터 제외된 것을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "정제된"은 순도가 증가된 것을 의미하고, 이때, "순도"는 상대적 용어이고, 필히 절대 순도로서 해석되지는 않는다. 예컨대, 순도는 적어도 약 50%일 수 있거나, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%보다 클 수 있거나, 약 100%일 수 있다.

[0153] 이후로 모두 "본 발명의 T 물질"로 총칭되는 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 및 숙주 세포(이의 집단 포함)는 조성물, 예컨대 약학 조성물로 제형화될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 발현 벡터, 및 숙주 세포(이의 집단 포함), 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 임의의 본 발명의 TCR 물질을 함유하는 본 발명의 약학 조성물은 하나 초과와 본 발명의 TCR 물질, 예컨대 폴리펩티드 및 핵산, 또는 2개 이상의 상이한 TCR을 포함할 수 있다. 다르게는, 약학 조성물은 TCR 물질을 또다른 약학적 활성 제제 또는 약물, 예컨대 화학치료제, 예컨대 아스파라기나제, 부설판, 카보플라틴, 시스플라틴, 다우노루비신, 독소루비신, 플루오로우라실, 겐시타빈, 하이드록시우레아, 메토타렉세이트, 파클리탁셀, 리투시맙, 빈블라스틴, 빈크리스틴 등과 조합으로 포함할 수 있다.

[0154] 바람직하게는, 담체는 약학적으로 허용되는 담체이다. 약학 조성물과 관련하여, 담체는 고려 중인 특정한 본 발명의 TCR 물질에 통상적으로 사용되는 임의의 것일 수 있다. 투여가능한 조성물의 제조 방법은 공지되어 있거나 당업자에게 명확하고, 예컨대 문헌[*Remington: Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Ed., Pharmaceutical Press (2012)]에 더 자세히 기재되어 있다. 약학적으로 허용되는 담체가 사용 조건하에 해로운 부작용 또는 독성을 갖지 않는 것임이 바람직하다.

[0155] 담체의 선택은 부분적으로 특정한 본 발명의 TCR 물질, 및 본 발명의 TCR 물질을 투여하는 데 사용되는 특정 방법에 의해 결정될 것이다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물의 다양한 적합한 제형이 존재한다. 적합한 제형은 경구, 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척주강내, 종양내, 또는 복강내 투여를 위한 임의의 것을 포함할 수 있다. 하나 초과와 경로의 본 발명의 TCR 물질을 투여하는 데 사용될 수 있고, 특정 경우, 특정 경로는 또다른 경로보다 더 즉각적이고 더 효과적인 반응을 제공할 수 있다.

[0156] 바람직하게는, 본 발명의 TCR 물질은 주사, 예컨대 정맥내 주사에 의해 투여된다. 본 발명의 TCR 물질이 본 발명의 TCR을 발현하는 숙주 세포(또는 이의 집단)일 때, 세포에 주사를 위한 약학적으로 허용되는 담체는 임의의 등장성 담체, 예컨대 일반적인 염수(물 중 약 0.90% w/v의 NaCl, 물 중 약 300 mOsm/L의 NaCl, 또는 물 중 약 9.0 g의 NaCl), NORMOSOL R 전해질 용액(Abbott, Chicago, IL), PLASMA-LYTE(Baxter, Deerfield, IL), 물 중 약 5% 텍스트로스, 또는 링거 락테이트(Ringer's lactate)를 포함할 수 있다. 한 양태에서, 약학적으로 허용되는 담체는 인간 혈청 알부민으로 보충된다.

[0157] 본 발명을 위해, 투여되는 본 발명의 TCR 물질의 양 또는 용량(예컨대 본 발명의 TCR 물질이 하나 이상의 세포일 때 세포의 개수)은 합리적인 시간에 걸쳐 대상 또는 동물에서의 효과, 예컨대 치료적 또는 예방적 반응에 충분해야 한다. 예컨대, 본 발명의 TCR 물질의 용량은 투여 시로부터 약 2시간 이상, 예컨대 12 내지 24시간 이상의 기간에 암 항원(예컨대 G13D RAS)에 결합하거나, 암을 검출, 치료 또는 예방하기에 충분해야 한다. 특정 양태에서, 시간은 훨씬 길 수 있다. 용량은 특정한 본 발명의 TCR 물질의 효능 및 동물(예컨대 인간)의 병태, 및 치료받는 동물(예컨대 인간)의 체중에 의해 결정될 것이다.

[0158] 투여되는 용량을 결정하기 위한 다수의 분석이 당업계에 존재한다. 본 발명을 위해, 각각이 상이한 용량의 T 세포를 제공받는 포유동물의 집합 중 포유동물에 대한 이러한 T 세포의 제공받는 용량의 투여 시, 표적 세포가 용해되거나 IFN- γ 가 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 발현하는 T 세포에 의해 분비되는 정도를 비교하는 것을 포함하는 분석이 포유동물에 투여될 출발 용량을 결정하는 데 사용될 수 있다. 특정 용량의 투여 시 표적 세포가 용해되거나 IFN- γ 가 분비되는 정도는 당업계에 공지된 방법에 의해 분석될 수 있다.

[0159] 본 발명의 TCR 물질의 용량은 또한 특정한 본 발명의 TCR 물질의 투여가 동반할 수 있는 임의의 해로운 부작용의 존재, 성질 및 정도에 의해 결정될 것이다. 전형적으로, 주지되는 다양한 인자, 예컨대 연령, 체중, 유전적 건강, 식단, 성별, 투여되는 본 발명의 TCR 물질, 투여의 경로, 및 치료되는 암의 중증도를 고려하여, 각각의 개별 환자를 치료할 본 발명의 TCR 물질의 용량을 결정할 것이다. 본 발명의 TCR 물질이 세포의 집단인 양태에

서, 주입당 투여되는 세포의 개수는, 예컨대 약 1×10^6 내지 약 1×10^{12} 개 또는 그 이상의 세포로 다를 수 있다. 특정 양태에서, 1×10^6 개 미만의 세포가 투여될 수 있다.

[0160] 당업자는 본 발명의 TCR 물질이 본 발명의 TCR 물질의 치료적 또는 예방적 효능이 변형을 통해 증가하도록 임의의 개수의 방식으로 변형될 수 있음을 용이하게 이해할 것이다. 예컨대, 본 발명의 TCR 물질은 직접적으로 화학 치료제에 대한 가교를 통해 간접적으로 접합될 수 있다. 당업자는 본 발명의 TCR 물질에 부착 시, 가교 및/또는 화학치료제가 본 발명의 TCR 물질의 기능, 즉 G13D RAS에 결합하거나 암을 검출, 치료 또는 예방하는 능력을 방해하지 않는 전제하에, 본 발명의 TCR 물질의 기능에 필수적이지 않은 본 발명의 TCR 물질 상의 부위가 가교 및/또는 화학치료제를 부착하기에 적합한 부위인 것을 인식한다.

[0161] 본 발명의 약학 조성물, TCR, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 및 세포의 집단이 암을 치료 또는 예방하는 방법에 사용될 수 있음이 고려된다. 특정 이론에 얽매지 않는 것은 아니지만, 본 발명의 TCR은 TCR(또는 관련된 본 발명의 폴리펩티드 또는 단백질)이 세포에 의해 발현될 때 G13D RAS를 발현하는 표적 세포에 대한 면역 반응을 매개할 수 있도록 G13D RAS에 특이적으로 결합하는 것으로 여겨진다. 이와 관련하여, 본 발명의 한 양태는 포유동물에서 암을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하고, 이는 본원에 기재된 임의의 약학 조성물, TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질, 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드, 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 임의의 핵산 또는 재조합 발현 벡터, 또는 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 인코딩하는 재조합 벡터를 포함하는 임의의 숙주 세포 또는 세포의 집단을 포유동물에게 상기 포유동물에서 암을 치료 또는 예방하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0162] 본 발명의 한 양태는 포유동물에서 암에 대한 면역 반응을 유도하는 방법을 제공하고, 이는 본원에 기재된 임의의 약학 조성물, TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질, 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 임의의 핵산 또는 재조합 발현 벡터, 또는 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 인코딩하는 재조합 벡터를 포함하는 임의의 숙주 세포 또는 세포의 집단을 포유동물에게 상기 포유동물에서 암에 대한 면역 반응을 유도하기에 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0163] 본 발명의 한 양태는 포유동물에서 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 약학 조성물, TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질, 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드, 단백질을 인코딩하는 임의의 핵산 또는 재조합 발현 벡터, 또는 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 인코딩하는 재조합 벡터를 포함하는 임의의 숙주 세포 또는 세포의 집단을 제공한다.

[0164] 본 발명의 한 양태는 포유동물에서 암에 대한 면역 반응을 유도하는 데 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 약학 조성물, TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질, 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 임의의 핵산 또는 재조합 발현 벡터, 또는 본원에 기재된 임의의 TCR, 폴리펩티드, 또는 단백질을 인코딩하는 재조합 벡터를 포함하는 임의의 숙주 세포 또는 세포의 집단을 제공한다.

[0165] 본원에 사용된 용어 "치료하다" 및 "예방하다", 및 이로부터 파생된 단어는 100% 또는 완전 치료 또는 예방을 필히 의미하지는 않는다. 오히려, 당업자가 잠재적 유익 또는 치료적 효과를 갖는 것으로서 인식하는 치료 또는 예방의 다양한 정도가 존재한다. 이와 관련하여, 본 발명의 방법은 포유동물에서 암의 치료 또는 예방의 임의의 수준의 임의의 양을 제공할 수 있다. 또한, 본 발명의 방법에 의해 제공되는 치료 또는 예방은 치료 또는 예방되는 암의 하나 이상의 병태 또는 증상의 치료 또는 예방을 포함할 수 있다. 예컨대, 치료 또는 예방은 종양의 퇴행을 촉진할 수 있다. 또한, 본원의 목적을 위해, "예방"은 암의 개시, 또는 이의 증상 또는 병태를 지연시키는 것을 포괄할 수 있다. 다르게는 또는 추가적으로, "예방"은 암의 재발, 또는 이의 증상 또는 병태를 예방 또는 지연시키는 것을 포괄할 수 있다. 또한, 포유동물에서 암의 존재를 검출하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 (i) 포유동물로부터의 하나 이상의 세포를 포함하는 샘플을 본원에 기재된 임의의 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 세포의 집단, 또는 약학 조성물과 접촉시켜 복합체를 형성하는 단계, 및 (ii) 상기 복합체를 검출하는 단계로서, 상기 복합체의 검출이 포유동물에서 암의 존재를 나타내는, 단계를 포함한다.

[0166] 포유동물에서 암을 검출하는 본 발명의 방법과 관련하여, 세포의 샘플은 전체 세포, 이의 용해물, 또는 전체 세포 용해물의 분획, 예컨대 핵 또는 세포질 분획, 전체 단백질 분획, 또는 핵산 분획을 포함하는 샘플일 수 있다.

[0167] 암을 검출하는 본 발명의 방법을 위해, 접촉은 포유동물에 대해 시험관 내 또는 생체 내 수행될 수 있다. 바람

직하게는, 접촉은 시험관 내이다.

- [0168] 또한, 복합체의 검출은 당업계에 공지된 임의의 개수의 방식을 통해 수행될 수 있다. 예컨대, 본 발명에 기재된 본 발명의 TCR, 폴리펩티드, 단백질, 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 또는 세포의 집단은 검출가능한 표지, 예컨대 방사성 동위원소, 형광단(예컨대 플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC), 피코에리트린(PE)), 효소(예컨대 알칼리성 포스파타제, 서양고추냉이 퍼옥시다제), 및 원소 입자(예컨대 금 입자)에 의해 표지될 수 있다.
- [0169] 본 발명의 방법의 목적을 위해, 숙주 세포 또는 세포의 집단이 투여되고, 상기 세포는 포유동물에 동종이게 또는 자가인 세포일 수 있다.
- [0170] 본 발명의 방법과 관련하여, 암은 임의의 암일 수 있고, 임의의 급성 림프구 암, 급성 골수 백혈병, 폐포 황문근 육종, 골암, 뇌암, 유방암, 항문, 항문관 또는 항문직장의 암, 눈의 암, 간내 담관의 암, 관절의 암, 목, 쓸개 또는 늑막의 암, 코, 비강 또는 중이의 암, 구강의 암, 질의 암, 외음부의 암, 만성 림프구 백혈병, 만성 골수암, 결장암, 대장암, 자궁내막암, 식도암, 자궁경부암, 위장관 유암종, 신경아교종, 호지킨 림프종, 하인두암, 신장암, 후두암, 간암, 폐암, 악성 중피종, 흑색종, 다발성 골수종, 비인두암, 비호지킨 림프종, 구강인두의 암, 난소암, 음경의 암, 췌장암, 복막, 대장 및 장간막의 암, 인두암, 전립선암, 직장암, 신암(renal cancer), 피부암, 소장암, 연조직암, 위암, 고환암, 갑상선암, 자궁의 암, 요관암 및 방광암을 포함한다. 바람직한 암은 췌장암, 대장암, 폐암, 자궁내막암, 난소암 또는 전립선암이다. 바람직하게는, 폐암은 폐선암종이고, 난소암은 상피 난소암이고, 췌장암은 췌장 선암종이다. 본 발명의 한 양태에서, 암은 위치 13에서 글리신의 아스파르트에 의한 치환을 갖는 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열을 발현하고, 이때, 돌연변이된 인간 RAS 아미노산 서열은 돌연변이된 인간 KRAS, 돌연변이된 인간 HRAS, 또는 돌연변이된 인간 NRAS 아미노산 서열이고, 이때, 위치 13은 각각 WT 인간 KRAS, WT 인간 HRAS, 또는 WT 인간 NRAS 단백질을 기준으로 하여 정의된다. 암에 의해 발현되는 돌연변이된 인간 KRAS, 돌연변이된 인간 HRAS, 및 돌연변이된 인간 NRAS는 본 발명의 다른 양상에 관해 본원에 기재된 바와 같다.
- [0171] 본 발명의 방법에 지칭된 포유동물은 임의의 포유동물일 수 있다. 본원에 사용된, 용어 "포유동물"은 임의의 포유동물을 지칭하고, 비제한적으로 설치류 목, 예컨대 마우스 및 햄스터, 및 토끼 목의 포유동물, 예컨대 토끼를 포함한다. 포유동물이 식육 목(고양이과(고양이) 및 개과(개) 포함)인 것이 바람직하다. 포유동물이 우제류 목(소과(소) 및 돼지과(돼지) 포함), 또는 기제류 목(말과(말) 포함)으로부터의 것임이 보다 바람직하다. 포유동물이 영장류, 세보이드(Ceboid) 또는 시모이드(Simoid)(원숭이) 목 또는 유인원 목(인간 및 유인원)인 것이 가장 바람직하다. 특히 바람직한 포유동물은 인간이다.
- [0172] 하기 실시예는 하기 실시예를 추가로 설명하고, 당연히, 이의 범주를 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.
- [0173] **실시예 1**
- [0174] 본 실시예는 대장암 환자 4400의 TIL로부터 항-G13D RAS TCR의 단리를 입증한다.
- [0175] 대장암 암 환자 4400으로부터의 종양 단편으로부터의 TIL을 RAS G13D에 대한 반응성에 대해 독립적으로 스크리닝(screening)하였다. 환자 4400으로부터의 종양 단편(F1 내지 F8, F10 내지 F16, 및 F18 내지 F22로 넘버링됨)으로부터의 TIL(효과기 세포)을 DC(표적 세포)와 공동-배양하였다. DC를 (i) 전장(FL) G13D KRAS(변이체 B) 또는 상응하는 FL 야생형(WT) KRAS(변이체 B)를 인코딩하는 mRNA로 형질감염시키거나; (ii) G13D 25-량체 펩티드 MTEYKLVVVGAGDVGKSALTIQLIQ(서열번호 252) 또는 상응하는 WT 25-량체 펩티드 MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQ(서열번호 253)에 의해 펄싱하거나; (iii) G13D ME "믹스"(돌연변이된 펩티드로부터의 3개의 예측된 최소 에피토프의 조합을 함유함)에 의해 펄싱하였다. (i) DMSO로 처리된 DC와 공동-배양되거나 (ii) 단독 배양된(T 세포 단독) 효과기 세포를 음성 대조군으로서 사용하였다. 항-CD3/CD28 항체로 처리된 효과기 세포를 양성 대조군으로서 사용하였다.
- [0176] 반응성을 ELISpot 분석을 사용하여 IFN- γ -분비에 의해(도 1) 및 (i) CD3+/CD4+ 세포(도 2a) 또는 (ii) CD3+/CD8+ 세포(도 2b)에 게이팅된 유세포 분석에 의해 4-1BB 및 OX40 중 하나 또는 둘 다의 발현을 측정함에 의해 시험하였다. 반응성 세포를 종양 단편 F15, F16, F21, 및 F22로부터의 TIL과 G13D 25-량체 펩티드로 펄싱하거나 전장 G13D KRAS 단백질에 의해 형질도입한 DC와 공동-배양한 후 관찰하였다.
- [0177] 종양 단편 F15, F16, F21, 및 F22로부터의 TIL의 농축된 집단을 하기와 같이 반응성에 대해 스크리닝하였다. 종양 단편 F15 및 F16으로부터의 TIL을 처리하지 않거나 하기와 같이 처리하였다: F16 TIL을 G13D 25-량체 펩티드

에 의해 펠싱한 DC에 의해 시험관 내(IVS) 모의하거나, F15 및 F16 TIL을 합치고 활성화하고(도 1, 2a 및 2b에 기재된 바와 같음) CD4+/41BB+/OX40+ 발현에 대해 분류하고 신속 증대 프로토콜(REP)을 거치게 하였다. 종양 단편 F21 및 F22로부터의 TIL을 합치고 CD4+/41BB+/OX40+ 또는 CD8+/41BB+/OX40+ 발현에 대해 분류하고 REP를 거치게 하였다. REP는 하기와 같이 수행하였다. 분류 후, 세포를 T25 플라스크에 시딩(seeding)하고 3,000 IU/mL IL-2 및 30 µg/mL 항-CD3 항체(Ab)(OKT3)에 의해 보충된 20 mL T 세포 배지 중 2e7개의 방사선 조사된 피더 세포를 첨가함으로써 신속하게 증대시켰다. 세포를 11 내지 16일 동안 성장시켰다. 처리된 TIL을 도 1, 2a 및 2b의 실험에 대해 기재된 표적 세포와 공동-배양하였다. 대조군은 또한 도 1, 2a 및 2b의 실험에 대해 기재된 바와 같았다. 반응성을 유세포 분석에 의해 4-1BB 및 OX40 중 하나 또는 둘 다의 발현을 측정함으로써 시험하였다. 결과는 도 3에 제시된다. 반응성 세포를 96-웰 플레이트로의 형광 활성화된 세포 분류(FACS)에 의해 단일-세포 분류하고 시퀀싱하여 4400 TCR-A1, 4400 TCR-A2, 4400 TCR-B1, 및 4400 TCR-B2에 대한 TCR α 및 TCR β 쉘을 제공하였다.

[0178] 도 3에서 반응성인 것으로 확인된 TIL의 농축된 집단의 결합력을 하기와 같이 시험하였다. TIL을 다양한 농도의 G13D 25-량체 펩티드 또는 상응하는 WT 25-량체 펩티드에 의해 펠싱된 DC와 공동-배양하였다. 반응성을 ELISpot 분석을 사용하여 IFN-γ-분비에 의해 시험하였다. 결과는 도 4a 및 4b에 제시된다. 도 4a는 G13D IVS 후 종양 단편 F16으로부터의 TIL에 의해 수득된 결과를 도시한다. 도 4b는 활성화, CD4+/41BB+/OX40+에 대한 분류 및 REP 후 종양 단편 F15 및 F16으로부터의 TIL에 의해 수득된 결과를 도시한다.

[0179] 요약하여 하기와 같이, 또다른 4개의 TCR(4400 TCR-E, 4400 TCR-J, 4400 TCR-N, 및 TCR-C)을 시험관 내 세포 배양 없이, 직접적으로 종양으로부터 T 세포를 분류 및 시퀀싱함에 의해 발견하였다. 상기 TCR 서열을 신선한 종양 소화물의 단일-세포 현탁액으로부터 T 세포를 분류하고 RNA 시퀀싱과 결합된 단일-세포 TCR을 수행함으로써 수득하였다. 14개의 TCR을, 이의 전사 표현형이 다른 환자에서 관찰된 신생항원-반응성 T 세포의 것과 유사함에 기인하여 선택하였다. 상기 14개의 TCR 플라스미드가 건강한 공여자 PBL에 도입되고 환자의 잠재적 신생항원(종양 돌연변이-인코딩된 펩티드 및 탠덤 미니유전자)에 대해 스크리닝될 때, 4개, 즉 4400 TCR-E, 4400 TCR-J, 4400 TCR-N, 및 4400 TCR-C는 돌연변이 KRAS에 대한 반응성이 있었다.

[0180] 또다른 TCR(TCR-20)을 환자의 말초 혈액(PBL)으로부터 직접 표현형 분류하고 시퀀싱함으로써 확인하였다.

[0181] 5개의 TCR(TCR-A3, TCR-J2, TCR-N4, TCR-N12, 및 TCR-N13)을 종양으로부터 직접 수득된 T 세포(종양-침투성 T 림프구-TIL)의 시험관 내-자극(IVS)에 의해 또는 시험관 내 세포 배양 없이 확인하였다.

[0182] 단리된 TCR은 표 5에 제시된다.

[0183] [표 5]

TCR 명칭	β 쉘	α 쉘
4400 TCR-A1	TRBV28*01 + TRBJ2-2*01 + TRBD2*01	TRAV12-3*01/02 + TRAJ34*01
4400 TCR-A2	TRBV28*01 + TRBJ2-2*01 + TRBD2*01	TRAV12-3*01/02 + TRAJ34*01
4400 TCR-E	TRBV25-1*01 + TRBJ2-3*01	TRAV26-1*01
4400 TCR-J	TRBV28*01 + TRBJ2-2*01	TRAV12-3*01
4400 TCR-N	TRBV28*01 + TRBJ2-2*01	TRAV5*01
4400 TCR-A3	TRBV28*01 + TRBJ2-2*01 + TRBD2*01	TRAV26-2*01 + TRAJ40*01
4400 TCR-J2	TRBV28*01 + TRBJ2-2*01	TRAV9-2*01 + TRAJ28*01
4400 TCR-N4	TRBV28*01 + TRBJ1-2*01 + TRBD1*01	TRAV14/DV4*01 + TRAJ44*01
4400 TCR-N12	TRBV28*01 + TRBJ2-2*01	TRAV12-3*01 + TRAJ45*01
4400 TCR-N13	TRBV28*01 + TRBJ2-2*01	TRAV12-3*01/02 + TRAJ34*01
4400 TCR-C	TRBV28 + TRBJ1-6	TRAV14/DV4 + TRAJ44
4400 TCR-20	TRBV28*01 + TRBJ1-5*01	TRAV14/DV4*01 + TRAJ6*01

[0184]

[0185] α 및 β 쉘 가변 영역의 아미노산 서열은 표 6에 제시된다. CDR은 밑줄로 표시된다. N-말단 신호 펩티드는 굵은 글씨체로 표시된다.

[0186] [표 6]

TCR 명칭	TCR쇄	아미노산 서열
4400 TCR-A1	가변 α (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서 열)	QKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPPELLMYTYSSGN KEDGRFTAQVDKSSKYISLFI RDSQPSDSATYLCA ~~MRANTDKLIFGTGTRLQVFP~~ (서열번호 7)
	가변 β (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서 열)	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLCQVQMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKE KGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASRLGNTGELFFGEGSRLTVL (서열번호 8)
	가변 α (N-말단 신호 펩티드를 가짐)	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFM WYRQYSRKGPPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFI RDSQPSDSATYLCA ~~MRANTDKLIFGTGTRLQVFP~~ (서열번호 9)
	가변 β (N-말단 신호 펩티드를 가짐)	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLCQVQMDHENMFWYRQ DPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCAS RLGNTGELFFGEGSRLTVL(서열번호 10)
4400 TCR-A2	가변 α (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서 열)	QKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPPELLMYTYSSGNK EDGRFTAQVDKSSKYISLFI RDSQPSDSATYLCA ~~MRANTDKLIFGTGTRLQVFP~~ (서열번호 17)
	가변 β (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서 열)	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLCQVQMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKE KGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASRQNGTSELFFGEGSRLTVL (서열번호 18)
	가변 α (N-말단 신호 펩티드를 가짐)	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFM WYRQYSRKGPPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFI RDSQPSDSATYLCA ~~MRANTDKLIFGTGTRLQVFP~~ (서열번호 19)
	가변 β (N-말단 신호 펩티드를 가짐)	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLCQVQMDHENMFWYRQ DPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCAS RQNGTSELFFGEGSRLTVL(서열번호 20)
4400 TCR-E	가변 α (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서 열)	DAKTTQPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYVYRQIHSQGPQYIIHGLKNNET NEMASLIITEDRKSSTLILPHATLRDTAVVYCIVRVAKSGANNLFFGTGTRLTVIP (서열번호 27)
	가변 β (N-말단 신호)	EADIIYQTPRYLVIGTGKKITLECSQTMGHDKMWWYQQDPGMELHLIHYSGVNSTE KGDLSSESTVSRIRTEHFPLTLESARPSHTSQYLCASSGLTYTDQYFGPGTRLTV L(서열번호 28)

[0187]

	펩티드를 갖지 않는 예측 서열)	
	가변 α (N-말단 신호 펩티드를 가짐)	<u>MR</u> LVARVTVFLTFGTIIIDAKTTQPPSMDCAEGRANLPCNHSTISGNEYVYVYRQIHSGQPQYIIHGLKNNETNEMASLIITEDRKSSTLILPHATLRDTAVVYCIIVRVAKSGANNLFFGTGTRLTVIP(서열번호 29)
	가변 β (N-말단 신호 펩티드를 가짐)	<u>MA</u> IRLLCYMGFYFLGAGLMEADYQTPRVLVIGTGKKTILECSQTMGHDKMWYQQDPGMEHLHLIHYSYGVNSTEKGLSSESTVSRI RTEHFPLTLESARPSHTSQVLCASSGLTYTDITQYFGPGTRLTVL(서열번호 30)
4400 TCR-J	가변 α (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서열)	QKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPPELLMYTYSNGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFI RDSQPDSATVLCMSYSGGGADGLTFGKGTHLI IQP(서열번호 37)
	가변 β (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서열)	DKVQTSSRYLVKRTGEKVFLQVQMDHENMFYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGD IPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSQGNIGELFFGEGSRLTVL(서열번호 38)
	가변 α (N-말단 신호 펩티드를 가짐)	<u>MM</u> KSRLVLLVILWLQLSWVWSQKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPPELLMYTYSNGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFI RDSQPDSATVLCAMSYSGGGADGLTFGKGTHLI IQP(서열번호 39)
	가변 β (N-말단 신호 펩티드를 가짐)	<u>MA</u> IRLLCRVAFCLAVGLVDVKVQTSSRYLVKRTGEKVFLQVQMDHENMFYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGD IPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSQGNIGELFFGEGSRLTVL(서열번호 40)
	가변 α (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서열)	GEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLR IADTQTGDSATYFCAPGGYNKLI FGAGTRLAVHP(서열번호 47)
	가변 β (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서열)	DKVQTSSRYLVKRTGEKVFLQVQMDHENMFYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGD IPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASRI GNTGELFFGEGSRLTVL(서열번호 48)
4400 TCR-N	가변 α (N-말단 신호 펩티드를 가짐)	<u>MK</u> TFAGFSFLFLWLQLDMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLR IADTQTGDSATYFCAPGGYNKLI FGAGTRLAVHP(서열번호 49)
	가변 β (N-말단 신호 펩티드를 가짐)	<u>MA</u> IRLLCRVAFCLAVGLVDVKVQTSSRYLVKRTGEKVFLQVQMDHENMFYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGD IPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASRI GNTGELFFGEGSRLTVL(서열번호 50)
	가변 α	KTTPNSMESNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPYVVIHGLTSNVNNR
	가변 β	

[0188]

	(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서열)	MASLAIAEDRKSSSTLILHRATLRDAAVYVCILRAPSGTYKYIFGTGTRLKVL(A(서열번호 125)
	가변 β (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서열)	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQMDHENMFWRQDPGLGLRLIYFSYDV <u>KMKEKGD</u> IPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYL <u>CASROGNTGELFFG</u> EGSRLTVL(서열번호 126)
	가변 α (N-말단 신호 펩티드를 가짐)	<u>MKLVT</u> SITVLL <u>SLGIM</u> GDAKTTPNSMESNEEFPVHLPCHSTISGTDYIHWYRQL PSQGPYYIHGLTSNNNRMASLAIAEDRKSSSTLILHRATLRDAAVYVCILRAPSG <u>TYKYIFGTGTRLKVL(A</u> (서열번호 127)
	가변 β (N-말단 신호 펩티드를 가짐)	<u>MAIRLLCRVAF</u> CFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQMDHENMF WRQDPGLGLRLIYFSYDV <u>KMKEKGD</u> IPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQ TSMYL <u>CASROGNTGELFFG</u> EGSRLTVL(서열번호 128)
4400 TCR-J2	가변 α (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서열)	NSVTQMEGPVTLSEEAFLTINCTYTATGYP <u>SLFWYVQ</u> PGEGQLLLKATKADDKG SNKGFEATYRKETTSFHLEKGSVQVSDSAVYFCALRLSGAGSYQLTFGKGTKLSVI P(서열번호 135)
	가변 β (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서열)	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQMDHENMFWRQDPGLGLRLIYFSYDV <u>KMKEKGD</u> IPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYL <u>CASSQNTGELFFG</u> EGSRLTVL(서열번호 136)
	가변 α (N-말단 신호 펩티드를 가짐)	<u>MNYSPLVSL</u> ILLLLGRTRGNSVTQMEGPVTLSEEAFLTINCTYTATGYP <u>SLFWYV</u> QYPGEGQLLLKATKADDKGSNKGFEATYRKETTSFHLEKGSVQVSDSAVYFCALR <u>LSGAGSYQLTFGKGTKLSVIP</u> (서열번호 137)
	가변 β (N-말단 신호 펩티드를 가짐)	<u>MAIRLLCRVAF</u> CFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQMDHENMF WRQDPGLGLRLIYFSYDV <u>KMKEKGD</u> IPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQ TSMYL <u>CASSQNTGELFFG</u> EGSRLTVL(서열번호 138)
4400 TCR-N4	가변 α (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서열)	QKITQTQPGMFVQKEAVTLCTYDTS <u>DP</u> SYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDQ <u>Q</u> NATEGRYSLNFQKARKSANLVI SASQLGDSAMYFCAMRERSGTASKLTFGTGTRLQ VTL(서열번호 145)
	가변 β (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서열)	SRYLKRTGEKVFLECVQMDHENMFWRQDPGLGLRLIYFSYDV <u>KMKEKGD</u> IPEG YSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYL <u>CASSLGVGSNYGYTF</u> GSGLTRLTIVV(서열 번호 146)

[0189]

	열)	
	가변 α (N-말단 신호 캡티드를 가짐)	<u>MSLSLLKVVTSASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTS</u> <u>SDPSYGLFW</u> <u>YKQPSSGEMIFLIYQGSYDQQNATEGRYSLNFOKARKSANLVI</u> <u>SASQLGDSAMYFC</u> <u>AMRERSGTASKLTFGTGTRLQVTL</u> (서열번호 147)
	가변 β (N-말단 신호 캡티드를 가짐)	<u>MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFL</u> <u>ECVQMDHENMFWYRQD</u> <u>PGLGLRLIYFSYDVKMKEKGD</u> <u>IPEGYSVSREKKERFSL</u> <u>I</u> <u>LESASTNQTSMYL</u> <u>CASS</u> <u>LGVGSNYGYTFGSGTRLTVV</u> (서열번호 148)
4400 TCR-N12	가변 α (N-말단 신호 캡티드를 갖지 않는 예측 서 열)	<u>QKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGP</u> <u>PELLMYTSSGNK</u> <u>EDGRFTAQVDKSSKYISL</u> <u>FIRDSQPSDSATYLC</u> <u>AMSYSGGGADGLTFGKGTHLI</u> <u>IQ</u> <u>P</u> (서열번호 155)
	가변 β (N-말단 신호 캡티드를 갖지 않는 예측 서 열)	<u>DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFL</u> <u>ECVQMDHENMFWYRQD</u> <u>PGLGLRLIYFSYDVKMKE</u> <u>KGD</u> <u>IPEGYSVSREKKERFSL</u> <u>I</u> <u>LESASTNQTSMYL</u> <u>CASSTGNTGELFFGEGSRLTVL</u> (서열번호 156)
	가변 α (N-말단 신호 캡티드를 가짐)	<u>MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQ</u> <u>QKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFM</u> <u>WYRQYSRKGPPELLMYTSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISL</u> <u>FIRDSQPSDSATYLC</u> <u>MSYSGGGADGLTFGKGTHLI</u> <u>IQP</u> (서열번호 157)
	가변 β (N-말단 신호 캡티드를 가짐)	<u>MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFL</u> <u>ECVQMDHENMFWYRQ</u> <u>DPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGD</u> <u>IPEGYSVSREKKERFSL</u> <u>I</u> <u>LESASTNQTSMYL</u> <u>CAS</u> <u>STGNTGELFFGEGSRLTVL</u> (서열번호 158)
4400 TCR-N13	가변 α (N-말단 신호 캡티드를 갖지 않는 예측 서 열)	<u>QKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGP</u> <u>PELLMYTYS</u> <u>SGNKEDGRFTAQVDKSSKYISL</u> <u>FIRDSQPSDSATYLC</u> <u>AMRANTDKLIFGTGT</u> <u>RLQVFP</u> (서열번호 165)
	가변 β (N-말단 신호 캡티드를 갖지 않는 예측 서 열)	<u>DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFL</u> <u>ECVQMDHENMFWYRQD</u> <u>PGLGLRLIYFSYDVKMKE</u> <u>KGD</u> <u>IPEGYSVSREKKERFSL</u> <u>I</u> <u>LESASTNQTSMYL</u> <u>CASRVGNTGELFFGEGSRLTVL</u> (서열번호 166)
	가변 α (N-말단 신호 캡티드를 가짐)	<u>MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQ</u> <u>QKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFM</u> <u>WYRQYSRKGPPELLMYTSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISL</u> <u>FIRDSQPSDSATYLC</u> <u>MRANTDKLIFGTGTRLQVFP</u> (서열번호 167)
	가변 β (N-말단 신호 캡티드를 가짐)	<u>MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFL</u> <u>ECVQMDHENMFWYRQ</u> <u>DPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGD</u> <u>IPEGYSVSREKKERFSL</u> <u>I</u> <u>LESASTNQTSMYL</u> <u>CAS</u> <u>RVGNTGELFFGEGSRLTVL</u> (서열번호 168)
4400 TCR-C	가변 α	<u>QKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTS</u> <u>SDPSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDQ</u>

[0190]

	(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서열)	<u>N</u> ATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFC <u>A</u> MRETRGTASKLTFTGTGTRLQVTL (서열번호 175)
	가변 β (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서열)	DKVVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDM <u>D</u> HENMFWRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYL <u>C</u> ASSPGTENSPLHFGNGTRLTVT(서열번호 176)
	가변 α (N-말단 신호 펩티드를 가짐)	<u>M</u> SLSSLLKVVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCYDTSFPSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDQQA <u>N</u> ATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFC <u>A</u> MRETRGTASKLTFTGTGTRLQVTL (서열번호 177)
	가변 β (N-말단 신호 펩티드를 가짐)	<u>M</u> AIRLLCRVAF <u>C</u> FLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDM <u>D</u> HENMFWRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYL <u>C</u> ASSPGTENSPLHFGNGTRLTVT(서열번호 178)
4400 TCR-20	가변 α (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서열)	QKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCYDTSFPSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDQQA <u>N</u> ATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMRERSGGSYIPTFGRGTSILVHP(서열번호 185)
	가변 β (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 예측 서열)	DKVVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDM <u>D</u> HENMFWRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYL <u>C</u> ASSLGTFNQPOHFGDGTLSIL(서열번호 186)
	가변 α (N-말단 신호 펩티드를 가짐)	<u>M</u> HLSSLLKVVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCYDTSFPSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDQQA <u>N</u> ATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMRERSGGSYIPTFGRGTSILVHP(서열번호 187)
	가변 β (N-말단 신호 펩티드를 가짐)	<u>M</u> AIRLLCRVAF <u>C</u> FLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDM <u>D</u> HENMFWRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYL <u>C</u> ASSLGTFNQPOHFGDGTLSIL(서열번호 188)

실시예 2

본 실시예는 실시예 1의 각각의 TCR을 인코딩하는 레트로바이러스 벡터의 구축을 입증한다.

표 6의 4400 TCR-A1(서열번호 117), 4400 TCR-A2(서열번호 118), 4400 TCR-E(서열번호 114), 4400 TCR-J(서열번호 115), 4400 TCR-N(서열번호 116), 4400 TCR-A3, 4400 TCR-J2, 4400 TCR-N4, 4400 TCR-N12, 4400 TCR-N13, 4400 TCR-C, 또는 4400 TCR-20의 α 및 β 채의 가변 영역을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 수득하고 코돈-최적화하였다. TCRβ VDJ 영역을 마우스 TCRβ 불변 채에 융합하였다. TCRα VJ 영역을 마우스 TCRα 불변 채에 융합하였다. 특정 이론 또는 메커니즘에 얽매어려는 것은 아니지만, 상응하는 무린 불변 영역을 갖는 인간 TCRα 및 TCRβ 채의 불변 영역을 대체하는 것이 TCR 발현 및 기능성을 개선하는 것으로 여겨진다(문헌[Cohen et al., *Cancer Res.*, 66(17): 8878-86 (2006)]).

또한, 무린 TCRα 및 TCRβ 불변 채를 시스테인-변형시켰다. 막횡단 소수성 돌연변이를 무린 TCRα 불변 채에 도입하였다. 특정 이론 또는 메커니즘에 얽매어려는 것은 아니지만, 이러한 변형이 도입된 TCR 채의 바람직한 페어링 및 강화된 TCR 표면 발현 및 기능성을 야기하는 것으로 여겨진다(문헌[Cohen et al., *Cancer Res.*, 67(8):3898-903 (2007); Haga-Friedman et al., *J. Immu.*, 188: 5538-5546 (2012)]). 4개의 TCR의 각각의 전장 α 및 β 채, 및 불변 영역에 대한 이러한 변형은 표 7에 제시된다. 표 7에서, CDR은 밑줄로 표시되고, 불변 영역의 아미노산 잔기는 밑줄 표시되고 굵은 글씨체로 표시된다.

[0196] [표 7]

서열번호	서열
서열번호 69 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A1 α 채)	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQKKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPELLMYTSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIKDSQPSDSATYLCAMRANTDKLIFGTGTRLQVFPNIQNPEPAVYQLKDPKSDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVDLMDKAMDSKNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPDADLTEKSFETDMNLFQNLVIVLRILLKLVAGFNLMTLRLWSS
서열번호 70 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A1 β 채)	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLQVQMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKKEGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASRLGNTGELFFGEGSRLTVLEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRNS
서열번호 71 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A1 α 채 예측 서열)	QKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPELLMYTSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIKDSQPSDSATYLCAMRANTDKLIFGTGTRLQVFPNIQNPEPAVYQLKDPKSDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVDLMDKAMDSKNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPDADLTEKSFETDMNLFQNLVIVLRILLKLVAGFNLMTLRLWSS
서열번호 72 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A1 β 채 예측 서열)	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLQVQMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKKEGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASRLGNTGELFFGEGSRLTVLEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRNS
서열번호 77 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A2 α 채)	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQKKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPELLMYTSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIKDSQPSDSATYLCAMRANTDKLIFGTGTRLQVFPNIQNPEPAVYQLKDPKSDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVDLMDKAMDSKNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPDADLTEKSFETDMNLFQNLVIVLRILLKLVAGFNLMTLRLWSS

[0197]

서열번호 78 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A2 β쇄)	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLQVQMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKKEGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASRQNGTGELEFFGEGSRLTVLEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPРНHFRQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPTQNTISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVMMAMVKRKNS
서열번호 79 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A2 α쇄 예측 서열)	QKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFOYFMWYRQYSRKGPPELLMYTSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIHDSQPSDSATYLCAMRANTDKLIFGTGTRLQVFPNIQNPEPAVYQLKDPKSDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKNGAIAWSNQTSFTQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLFQNLVIVLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
서열번호 80 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A2 β쇄 예측 서열)	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLQVQMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKKEGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASRQNGTGELEFFGEGSRLTVLEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPРНHFRQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPTQNTISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVMMAMVKRKNS
서열번호 85 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-E α쇄)	MRLVARVTVFLTFGTIIDAKTTQPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYVYRQIHSQGPQYIIHGLKNNETNEMASLIITEDRKSSSTLILPHATLRDTAVYYCIVRVAKSGANNLFFGTGTRLTVIPNIQNPEPAVYQLKDPKSDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKNGAIAWSNQTSFTQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLFQNLVIVLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
서열번호 86 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-E β쇄)	MAIRLLCYMGFYFLGAGLMEADIIYQTPRYLVIGTGKKITLQCSQTMGHDKMYWYQQDPGMELHLIHYSYGVNSTEKGDLSSESTVSRIRTEHFPLTLESARPSHTSQVLCASSGLTYTDTQYFGPGTRLTVLEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPРНHFRQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPTQNTISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVMMAMVKRKNS
서열번호 87	DAKTTQPPSMDCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYVYRQIHSQGPQYIIHGLKNNETNEMASLIITEDRKSSSTLILPHATLRDTAVYYCIVRVAKSGANNLFFGTGTRLTVIPNIQNPEPAVYQLKDPKSDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVLDMKAMDSKNGAIAWSNQTSFTQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLFQNLVIVLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

[0198]

(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-E α 채 예측 서열)	
서열번호 88 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-E β 채 예측 서열)	EADIYQTPRYLVIGTGKKITLCSQTMGHDKMWWYQQDPGMELHLTHSYGVNSTEKGDLSSESTVSRIKTEHPPLTLESARPSHTSQVLCASSGLTYTDTQYFGPGTRLTVLEDLRNVTPPKVSLFEPSEKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPРНHFRQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKN
서열번호 93 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J α 채)	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGLSVPEGAI VSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPPELLMYTSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFI RDSQPSDSATYLCAMSYSGGADGLTFGKGTHLIIQPNIQNPEPAVYQLKDPQSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVDLDMKAMDSKSN GAIAWSNQTSTCQDIFKETNATYPSSDVPCDNLTEKSFETDMNLFQNL LVIIVLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
서열번호 94 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J β 채)	MATRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVLECVQMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSQNGTGELFFGEGSRLTVLEDLRNVTPPKVSLFEPSEKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPРНHFRQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKN
서열번호 95 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J α 채 예측 서열)	QKEVEQDPGLSVPEGAI VSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPPELLMYTSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFI RDSQPSDSATYLCAMSYSGGADGLTFGKGTHLIIQPNIQNPEPAVYQLKDPQSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCVDLDMKAMDSKNGAIAWSNQTSTCQDIFKETNATYPSSDVPCDNLTEKSFETDMNLFQNL LVIIVLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
서열번호 96 (N-말단 신호 펩티드	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVLECVQMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSQNGTGELFFGEGSRLTVLEDLRNVTPPKVSLFEPSEKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPРНHFRQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKN

[0199]

를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J β 채 예측 서열)	
서열번호 101 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N α 채)	MKTFAGFSFLFLWLQLDCMSRGEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAIYFCAPGGYNKLI FGAGTRLAVHPNIQNPEPAVYQLKDPQRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCQLDMKAMDSKNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLFQNL LVI VLRIILLKLVAGFNLLMTLRWSS
서열번호 102 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N β 채)	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLFCVQDMDHENMFYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKKEGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASRIGNTGELFFEGGSRLTVLEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSAFWHNP RNHFRCVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSTLVMMAMVKRNS
서열번호 103 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N α 채 예측 서열)	GEDVEQSLFLSVREGDSSVINCTYTDSSSTLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAIYFCAPGGYNKLI FGAGTRLAVHPNIQNPEPAVYQLKDPQRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCQLDMKAMDSKNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLFQNL LVI VLRIILLKLVAGFNLLMTLRWSS
서열번호 104 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N β 채 예측 서열)	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLFCVQDMDHENMFYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKKEGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASRIGNTGELFFEGGSRLTVLEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSAFWHNP RNHFRCVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSTLVMMAMVKRNS
서열번호 193 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된	MKLVTSTIVLLSLGIMGDAKTTQPNMESNEEFPVHLPCHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNNVNNRMASLAI AEDRKSSTLILHRATLRDAAVYCYILRAPSGTYKYIFGTGTRLKVLANIQNPEPAVYQLKDPQRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCQLDMKAMDSKNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLFQNL LVI VLRIILLKLVAGFNLLMTLRWSS

[0200]

LVL-변형된 4400 TCR-A3 α 채)	
서열번호 194 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A3 β 채)	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLFCVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKKEKGDIP EGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASRQNGTGELFFGEGSRLTVLEDLRNVTTPPKVSLFEP SKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS WWWNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRV SATFWHNP RNHFRCVQFHGLSEEDKWPEGSPKPV TQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSTLVMMAMVKR KNS
서열번호 195 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A3 α 채 예측 서열)	KTTPNMSNESNEEPVHLPCHSTISGTDYIH WYRQLPSQGPEYVIHGLTSNNVRMASLAI AEDRKSSSTILHRATLRDAVYVCILRAPSG TYKYIFGTGTRLKVLANIQNPEPAVYQLK DPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTF ITDKCVLDMKAMDSKSNGLAWSNQTSTCQ DIFKETNATYPS SDVPCD ATLTEKSFETDMNLFQNLVIVLRI LLKLVAGFNLMLTRLWSS
서열번호 196 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-A3 β 채 예측 서열)	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLFCVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKKEKGDIP EGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASRQNGTGELFFGEGSRLTVLEDLRNVTTPPK VSLFEP SKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS WWWNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRV SATFWHNP RNHFRCVQFHGLSEEDKWPEGSPKPV TQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSTLVMMAMVKR KNS
서열번호 201 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J2 α 채)	MNYSPLVSLILLLLGRTRGNSVTQMEGPVTLSEEAFLTINCTYATGYP SLFWYVQYYPGEGLQLLLKATKADDKG SNKGFEATYRKETTSFHLEKGSVQVSDSA VYFCALRLSGAGSYQLTFGKGTKLS VIPNIQNPEPAVYQLK DPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTF ITDKCVLDMKAMDSKSNGLAWSNQTSTCQ DIFKETNATYPS SDVPCD ATLTEKSFETDMNLFQNLVIVLRI LLKLVAGFNLMLTRLWSS
서열번호 202 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J2 β 채)	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLFCVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKKEKGDIP EGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSQNGTGELFFGEGSRLTVLEDLRNVTTPPKVSLFEP SKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS WWWNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRV SATFWHNP RNHFRCVQFHGLSEEDKWPEGSPKPV TQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSTLVMMAMVKR KNS

[0201]

서열번호 203 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J2 α 채 예측 서열)	NSVTQMEGPTVLSEEAFITINCTYTATGYPSTFWYVQYQPEGLQLLLKATKADDKGSNKGFEATYRKETTSFHLEKGSVQVSDSAVYFCALRLSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPEPAVYQLKDPRS QDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCQLDMKAMDSKNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLFQNLVIVLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
서열번호 204 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-J2 β 채 예측 서열)	DKVVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIP EGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSQGNIGELFFGEGSRLTVLEDLRNVTTPK VSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSAITFWHNP RNHFRCVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSA SYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVMMAMVKRNS
서열번호 209 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N4 α 채)	MSLSLLKVVITASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDQQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMRERSGTASKLTFGTGT RLQVTLNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCQLDMKAMDSKNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLFQNLVIVLRILLKVA GFNLLMTLRLWSS
서열번호 210 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N4 β 채)	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIP EGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLGVSNGYTFGSGTRLTVVEDLRNVTTPKVSLEFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWWWNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSAITFWHNP RNHFRCVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSA SYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVMMAMVKRNS
서열번호 211 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N4 α 채 예측 서열)	QKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSYGLFWYKQPSSGEMIFLIYQGSYDQQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAMRERSGTASKLTFGTGTQLVTLNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCQLDMKAMDSKNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLFQNLVIVLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
서열번호 212	SRVLVVRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIP EGYSVSREKKE RFSLILESASTNQTSMYLCASSLGVSNGYTFGSGTRLTVVEDLRNVTTPKVSLEFEPKAEIAN

[0202]

(N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N4 β 채 예측 서열)	KQKATLVCLARGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
서열번호 217 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N12 α 채)	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPPELLMYTSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFI RDSQPSPDSATYLCAMSYSGGGADGLTFGKGTHLIIQPNIQNPEPAVYQLKDPQSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKC VLDKAMDSKSNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLFQNL LVI LRIILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
서열번호 218 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N12 β 채)	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSTGTGELFFGEGSRLTVLEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
서열번호 219 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N12 α 채 예측 서열)	QKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPPELLMYTSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFI RDSQPSPDSATYLCAMSYSGGGADGLTFGKGTHLIIQPNIQNPEPAVYQLKDPQSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKC VLDKAMDSKSNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLFQNL LVI LRIILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
서열번호 220 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N12 β 채 예측 서열)	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSTGTGELFFGEGSRLTVLEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYQQGVL SATILYEILLGKATLYAVLVSTLVVMAMVKRKNS
서열번호 225	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGPPELLMYTSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFI RDSQPSPDSATYLCAMRANTDKLIFGTGTRLQVFPNIQNPEPAVYQLKDPQSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKC VLD

[0203]

(N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N13 α 채)	MKAMDSKSGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPDATLTEKSFETDMNLFQNL <u>L</u> <u>VI</u> VLRIILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
서열번호 226 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N13 β 채)	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLCEVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLI YFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASRVGNTGELFFGEGSRLTV LEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVCTDPQAYK ESNYSYCLSSRLRVSAFWHNPРНHFRQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGI TSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVMMVMVKRNS
서열번호 227 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N13 α 채 예측 서열)	QKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNFAQYFMWYRQYSRKGPPELLMYTSSGNKEDGRF TAQVDKSSKYISLFIIRDSPSDSATYLCAMRANTDKLIFGTGTRLQVFPNIQNPEPAVYQL KDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCQVLDMKAMDSKSGAIAWSNQTSTFC QDIFKETNATYPSSDVPDATLTEKSFETDMNLFQNL <u>L</u> <u>VI</u> VLRIILLKLVAGFNLLMTLRLW SS
서열번호 228 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-N13 β 채 예측 서열)	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLCEVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPGYS VSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASRVGNTGELFFGEGSRLTVLEDLRNVTTPPKVSLFEPK AEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSAFW HNPRNHFRQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEIL LGKATLYAVLVSTLVMMVMVKRNS
서열번호 233 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-C α 채)	MSLSLLKVVVTASLWLGPIAQKITQTQPGMFVQKEAVTLDCTYDTSYGLFWYKQPSSGEM IFLIYQGSYDQGNATEGRYSLNFQKARKSANLVI SASQLGDSAMYFCAMRERTGTASKLTFGTGT RLQVTLNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKCQVLDMKAMDSK NGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPDATLTEKSFETDMNLFQNL <u>L</u> <u>VI</u> VLRIILLKVA GFNLLMTLRLWSS
서열번호 234 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLCEVQDMDHENMFWYRQDPGLGLRLI YFSYDVKMKEKGDIPGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSPGTENSPLHFGNGTRLT VTEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVCTDPQAY KESNYSYCLSSRLRVSAFWHNPРНHFRQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCG ITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVMMVMVKRNS

[0204]

LVL-변형된 4400 TCR-C β쇄)	
서열번호 235 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-C α쇄 예측 서열)	QKITQTQPGMFVQKEAVTLDCYDTS ~~DP~~ SYGLFWYKQPSSGEMIFLYQGSYDQ ~~Q~~ NATEGRYSLNFOKARKSANLVI SASQLGDSAMYFCAMRERTGTASKLTFGTGTRLQVTLNIQNPEPAVYQLKDP RSQDSTLCFLTDFDSQINVPKTMESGTFITDKC ~~V~~ LDKAMD ~~S~~ KSNGAI ~~A~~ WSNQT ~~S~~ FTCQDIFKET NATYPSSDVPCD ~~A~~ TLTEKSFETDMNLFQNLL ~~V~~ I ~~V~~ LRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
서열번호 236 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-C β쇄 예측 서열)	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMF ~~W~~ YRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGD ~~I~~ PEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSPGTENSPLHFGNGTRLTVTEDLRNVT ~~P~~ PKVSLFEP ~~S~~ KAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS ~~W~~ WVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRV ~~S~~ ATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPK ~~P~~ VTQNI ~~S~~ AEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVMMAMVKRKNS
서열번호 241 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-20 α쇄)	MHLSLLKVV ~~T~~ ASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQKEAVTLDCYDTS ~~DP~~ SYGLFWYKQPSSGEMIFLYQGSYDQ ~~Q~~ NATEGRYSLNFOKARKSANLVI SASQLGDSAMYFCAMRERSGGSYIPTFGRGTS ~~L~~ IVHPNIQNPEPAVYQLKDP ~~R~~ SQDSTLCFLTDFDSQINVPKTMESGTFITDKC ~~V~~ LDKAMD ~~S~~ KSNGAI ~~A~~ WSNQT ~~S~~ FTCQDIFKETNATYPSSDVPCD ~~A~~ TLTEKSFETDMNLFQNLL ~~V~~ I ~~V~~ LRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS
서열번호 242 (N-말단 신호 펩티드를 갖는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-20 β쇄)	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMF ~~W~~ YRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGD ~~I~~ PEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLGT ~~F~~ NQPHFGDGTRLSILEDLRNVT ~~P~~ PKVSLFEP ~~S~~ KAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS ~~W~~ WVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRV ~~S~~ ATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPK ~~P~~ VTQNI ~~S~~ AEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVMMAMVKRKNS
서열번호 243 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-20 α쇄 예측 서열)	QKITQTQPGMFVQKEAVTLDCYDTS ~~DP~~ SYGLFWYKQPSSGEMIFLYQGSYDQ ~~Q~~ NATEGRYSLNFOKARKSANLVI SASQLGDSAMYFCAMRERSGGSYIPTFGRGTS ~~L~~ IVHPNIQNPEPAVYQLKDP RSQDSTLCFLTDFDSQINVPKTMESGTFITDKC ~~V~~ LDKAMD ~~S~~ KSNGAI ~~A~~ WSNQT ~~S~~ FTCQDIFKET NATYPSSDVPCD ~~A~~ TLTEKSFETDMNLFQNLL ~~V~~ I ~~V~~ LRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS

서열번호 244 (N-말단 신호 펩티드를 갖지 않는 Cys-치환된 LVL-변형된 4400 TCR-20 β쇄 예측 서열)	DVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMF ~~W~~ YRQDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGD ~~I~~ PEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLGT ~~F~~ NQPHFGDGTRLSILEDLRNVT ~~P~~ PKVSLFEP ~~S~~ KAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS ~~W~~ WVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRV ~~S~~ ATFWHNPRNHFRCQVQFHGLSEEDKWPEGSPK ~~P~~ VTQNI ~~S~~ AEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSTLVMMAMVKRKNS

표 7의 4400 TCR-A1, 4400 TCR-A2, 4400 TCR-E, 4400 TCR-J, 4400 TCR-N, 4400 TCR-A3, 4400 TCR-J2, 4400 TCR-N4, 4400 TCR-N12, 4400 TCR-N13, 4400 TCR-C, 또는 4400 TCR-20의 α 및 β쇄의 가변 영역을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 하기 발현 카세트 구성에 의해 MSGV1-기반 레트로바이러스 벡터에 독립적으로 클로닝하였다: 5'NcoI-VDJ β-mCβ-Furin/SerGly/P2A-VJ α-mCα-EcoRI3'. TCR 발현 카세트의 MSGV1 벡터 5'NcoI 부위의 클로닝을 용이하게 하기 위해, TCRVb쇄의 N-말단 신호 펩티드 내의 제2 아미노산을 알라닌(A)으로 변경하였다.

TCRβ 및 TCRα쇄를 Furin Ser/Gly P2A 링커 펩티드(서열번호 105)에 의해 분리하였다. 특정 이론 또는 메커니즘에 얽매어려는 것은 아니지만, 링커 펩티드가 2개의쇄의 필적할만한 효능을 제공하는 것으로 여겨진다(문헌 [Szymczak et al., *Nat. Biotechnol.*, 22(5):589-94 (2004)]).

레트로바이러스 벡터의 TCR 발현 카세트는 5'으로부터 3'으로 링커 펩티드에 의해 분리된 TCRβ 및 TCRα쇄를 인코딩하였다. 각각의 TCR에 대한 TCR 발현 카세트에 의해 인코딩되는 아미노산 서열은 표 8에 제시된다. 표 8

에서, CDR은 밑줄로 표시되고, 불변 영역은 이탤릭체로 표시되고, 링커 펩티드는 굵은 글씨체로 표시된다.

[표 8]

TCR 명칭	TCR 발현 카세트에 의해 인코딩되는 아미노산 서열
4400 TCR-A1	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFL ~~ECVQDM~~ DHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVK MKEKGDIP ~~EGYSVSREKKERFSL~~ ILESASTNQTSMYL ~~CASRLGNTGELFFGEGSRLTVL~~ EDLRNVTPPKVSL FEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS ~~WWWNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRV~~ SATFWHN PRNHFRQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPV ~~TQNI~~ SAEAWGRADCGITSAS ~~YQQGVLSATILYEILLGKATLYAV~~ LVSTLVVMA ~~MVKRKNS~~ RAKRS SGGATNFSLL KQAGDVEEN PGPMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQKEVEQ DPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGP ~~ELL~~ MYTSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFI ~~RD~~ SQPSDSATYL ~~CAMRANTDKLIFGTGTRLQVFPNIQNP~~ EPAYQLK ~~DP~~ RSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMES GTFITDKCVLDMKAMD ~~SKSNGAI~~ AWSNQTSF ~~TCQDIFKET~~ NATYPSSDVPCD ~~ATL~~ TEKSFETDMNLFQ ~~NLL~~ VIVLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS(서열번호 108)
4400 TCR-A2	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFL ~~ECVQDM~~ DHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVK MKEKGDIP ~~EGYSVSREKKERFSL~~ ILESASTNQTSMYL ~~CASRQNGTGELFFGEGSRLTVL~~ EDLRNVTPPKVSL FEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS ~~WWWNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRV~~ SATFWHN PRNHFRQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPV ~~TQNI~~ SAEAWGRADCGITSAS ~~YQQGVLSATILYEILLGKATLYAV~~ LVSTLVVMA ~~MVKRKNS~~ RAKRS SGGATNFSLL KQAGDVEEN PGPMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQKEVEQ DPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGP ~~ELL~~ MYTSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFI ~~RD~~ SQPSDSATYL ~~CAMRANTDKLIFGTGTRLQVFPNIQNP~~ EPAYQLK ~~DP~~ RSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMES GTFITDKCVLDMKAMD ~~SKSNGAI~~ AWSNQTSF ~~TCQDIFKET~~ NATYPSSDVPCD ~~ATL~~ TEKSFETDMNLFQ ~~NLL~~ VIVLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS(서열번호 109)
4400 TCR-E	MAIRLLCYMGFYFLAGLMEADYQTPRYLVIGTGKKITL ~~EC~~ SQTMGHDKMYWYQQDPGMELHLIHYSGV ~~N~~ ST ~~EGDL~~ SSSESTVSRIRTEHFLPTLESARPSHTSQYL ~~CASSGLTYTDTQYFGPGTRLTVL~~ EDLRNVTPPKVSL LFEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS ~~WWWNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRV~~ SATFWHN PRNHFRQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPV ~~TQNI~~ SAEAWGRADCGITSAS ~~YQQGVLSATILYEILLGKATLYAV~~ LVSTLVVMA ~~MVKRKNS~~ RAKRS SGGATNFSLL KQAGDVEEN PGPMRLVARVTVFLTFGTIIDAKTTQPPSM DCAEGRAANLPCNHSTISGNEYVYWRQIHSQGPQYIIHGLKNNETNEMASLIITEDRKSSTLILPHATLRD TAVYYCIVRAKSGANLFFGTGTRLTVIPNIQNP ~~EP~~ AVYQLK ~~DP~~ RSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGT FITDKCVLDMKAMD ~~SKSNGAI~~ AWSNQTSF ~~TCQDIFKET~~ NATYPSSDVPCD ~~ATL~~ TEKSFETDMNLFQ ~~NLL~~ VI VLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS(서열번호 110)
4400 TCR-J	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFL ~~ECVQDM~~ DHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVK MKEKGDIP ~~EGYSVSREKKERFSL~~ ILESASTNQTSMYL ~~CASSQNGTGELFFGEGSRLTVL~~ EDLRNVTPPKVSL FEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS ~~WWWNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRV~~ SATFWHN PRNHFRQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPV ~~TQNI~~ SAEAWGRADCGITSAS ~~YQQGVLSATILYEILLGKATLYAV~~ LVSTLVVMA ~~MVKRKNS~~ RAKRS SGGATNFSLL KQAGDVEEN PGPMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQKEVEQ DPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFQYFMWYRQYSRKGP ~~ELL~~ MYTSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFI ~~RD~~ SQPSDSATYL ~~CAM~~ SYSGGADGLTFGKGTHLIIQPNIQNP ~~EP~~ AVYQLK ~~DP~~ RSQDSTLCLFTDFDSQINVPK MESGTFITDKCVLDMKAMD ~~SKSNGAI~~ AWSNQTSF ~~TCQDIFKET~~ NATYPSSDVPCD ~~ATL~~ TEKSFETDMNLFQ ~~NLL~~ VI VLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS(서열번호 111)
4400 TCR-N	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFL ~~ECVQDM~~ DHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVK MKEKGDIP ~~EGYSVSREKKERFSL~~ ILESASTNQTSMYL ~~CASRIGNTGELFFGEGSRLTVL~~ EDLRNVTPPKVSL FEPSKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS ~~WWWNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRV~~ SATFWHN PRNHFRQVQFHGLSEEDKWPEGSPKPV ~~TQNI~~ SAEAWGRADCGITSAS ~~YQQGVLSATILYEILLGKATLYAV~~ LVSTLVVMA ~~MVKRKNS~~ RAKRS SGGATNFSLL KQAGDVEEN PGPMKTFAGFSFLFLWLQDCMSRGEDVEQS LFLSVREGDSVINCTYTDSSSTLYWYKQEPGAGLQLLTYIFSNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADT QTGDSAIYFCAPGGYNKLIFGAGTR ~~LA~~ VHPNIQNP ~~EP~~ AVYQLK ~~DP~~ RSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGT FITDKCVLDMKAMD ~~SKSNGAI~~ AWSNQTSF ~~TCQDIFKET~~ NATYPSSDVPCD ~~ATL~~ TEKSFETDMNLFQ ~~NLL~~ VI VLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS(서열번호 112)
4400 TCR-A3	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFL ~~ECVQDM~~ DHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVK MKEKGDIP ~~EGYSVSREKKERFSL~~ ILESASTNQTSMYL ~~CASRQNGTGELFFGEGSRLTVL~~ EDLRNVTPPKVSL

	FEPSKAEIANKQKATL VCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHN PRNHFRQCQVQHGLSEEDKWPEGSPKPVQTQNSAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAV LVSTLVMMAMVKKRNSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKLVTSITVLLSLGIMGDAKTTQPNMSME SNEEEPVHLPCNHSTISGTDYIHWYRQLPSQGPEYVIHGLTSNVNRMASLAIAEDRKSSTLILHRATLRDA AVYYCILRAPSGTYKYIFGTGTRLKVLANIQNPEPAVYQLKDRPSQDSTLCFTDFDSQINVPKTMESGTFI TDKCVLDMKAMDSSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDNLTEKSFETDMNLFQNL RILLKLVAGFNLLMTLRLWSS(서열번호 245)
4400 TCR-J2	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVK MKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSQGTGELFFGEGSRLTVLEDLRNVTPPKVSL FEPSKAEIANKQKATL VCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHN PRNHFRQCQVQHGLSEEDKWPEGSPKPVQTQNSAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAV LVSTLVMMAMVKKRNSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMNYSPLVSLILLLLGRTRGNSVTQMEG PVTLSSEAFITINCTYTATGYPGLFWYVQYPGEGQLLLKATKADDKGSNKGFATYRKETTSFHLEKGSVQ VSDSAYVFCALRLSGAGSYQLTFGKGTKLSVIPNIQNPEPAVYQLKDRPSQDSTLCFTDFDSQINVPKTMES SGTFITDKCVLDMKAMDSSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDNLTEKSFETDMNLFQNL LVIVLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS(서열번호 246)
4400 TCR-N4	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVK MKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLGVSNGYTFGSGTRLTVLEDLRNVTPPKV SLFEPSKAEIANKQKATL VCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFW HNPRNHFRQCQVQHGLSEEDKWPEGSPKPVQTQNSAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAV LVSTLVMMAMVKKRNSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMSSLLKVVTAASLWLGPGIAQKITQT TQPGMFVQKEAVTLDTCTYDTSYGLFWYKQPSGEMIFLIYQGSYDQGNATEGRYSLNFQKARKSANLV ISASQLGDSAMYFCAMRERSGASKLTFGTGTRLQVTLNIQNPEPAVYQLKDRPSQDSTLCFTDFDSQINVP KTMESGTFITDKCVLDMKAMDSSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDNLTEKSFETDMNLFQNL LVIVLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS(서열번호 247)
4400 TCR-N12	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVK MKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSTGTGELFFGEGSRLTVLEDLRNVTPPKVSL FEPSKAEIANKQKATL VCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHN PRNHFRQCQVQHGLSEEDKWPEGSPKPVQTQNSAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAV LVSTLVMMAMVKKRNSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKSLRVLVILWLQLSWVWSQQKEVEQ DPGFLSVPEGAIVSLNCTYSNFAQYFMWYRQYSRKGPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFI RDSQPSDSATYLCAMSYSGGADGLTFGKGTHLIIQPNIQNPEPAVYQLKDRPSQDSTLCFTDFDSQINVPK TMESGTFITDKCVLDMKAMDSSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDNLTEKSFETDMNLFQ NLLVIVLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS(서열번호 248)
4400 TCR-N13	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVK MKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASRVGTGELFFGEGSRLTVLEDLRNVTPPKVSL FEPSKAEIANKQKATL VCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHN PRNHFRQCQVQHGLSEEDKWPEGSPKPVQTQNSAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAV LVSTLVMMAMVKKRNSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMKSLRVLVILWLQLSWVWSQQKEVEQ DPGFLSVPEGAIVSLNCTYSNFAQYFMWYRQYSRKGPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFI RDSQPSDSATYLCAMRERTGASKLTFGTGTRLQVTLNIQNPEPAVYQLKDRPSQDSTLCFTDFDSQINVPK TMESGTFITDKCVLDMKAMDSSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDNLTEKSFETDMNLFQNL LVIVLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS(서열번호 249)
4400 TCR-C	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVK MKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSPGTENSPLHFGNGTRLTVLEDLRNVTPPKV SLFEPSKAEIANKQKATL VCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFW HNPRNHFRQCQVQHGLSEEDKWPEGSPKPVQTQNSAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAV LVSTLVMMAMVKKRNSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMSSLLKVVTAASLWLGPGIAQKITQT QPGMFVQKEAVTLDTCTYDTSYGLFWYKQPSGEMIFLIYQGSYDQGNATEGRYSLNFQKARKSANLV ISASQLGDSAMYFCAMRERTGASKLTFGTGTRLQVTLNIQNPEPAVYQLKDRPSQDSTLCFTDFDSQINVP KTMESGTFITDKCVLDMKAMDSSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDNLTEKSFETDMNLFQNL LVIVLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS(서열번호 250)

4400 TCR-20	MAIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQMDHENMFWYRQDPGLGLRLIYFSYDVK MKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASSLGTGTFNQPHFGDGTSLILEDLRVNTPPKV SLFEPSKAEIANKQKATL VCLARGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFW HNPRNHFRQCQVQHGLSEEDKWPEGSPKPVQTQNSAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAV LVSTLVMMAMVKKRNSRAKRSGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMHLSLLKVVTAASLWLGPGIAQKITQT QPGMFVQKEAVTLDTCTYDTSYGLFWYKQPSGEMIFLIYQGSYDQGNATEGRYSLNFQKARKSANLV ISASQLGDSAMYFCAMRERSGGSYIPTFGRGTSLVHPNIQNPEPAVYQLKDRPSQDSTLCFTDFDSQINVP KTMESGTFITDKCVLDMKAMDSSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDNLTEKSFETDMNLFQNL LVIVLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS(서열번호 251)

실시예 3

본 실시예는 실시예 2의 4400 TCR-A1 또는 4400 TCR-A2를 인코딩하는 mRNA에 의해 형질감염된 Jurkat 세포가 G13D를 특이적으로 인식함을 입증한다.

효과기 세포는 NFAT 프로모터의 전사 제어하에 루시페라제를 안정하게 발현하고 CD4 공-수용체 또한 안정하게 발현하는 Jurkat 세포주였고, 상기 세포를 도 3에 대해 기재된 시퀀싱에 따라 생성된 TCR α 및 β 체를 인코딩하는 mRNA에 의해 바이러스 형질도입하였다(실시예 1). TCR은 실시예 2의 4400 TCR-A1 또는 4400 TCR-A2, 또는

실시에 1에서 확인된 4400 TCR-B1 또는 4400 TCR-B2였다.

[0217] NFAT 프로모터의 제어 하의 전사를 TCR 자극에 의해 활성화하였다. TCR 자극은 세포내 칼슘 농도를 증가시키고 칼슘 채널을 활성화시킨다. 이어서, NFAT 단백질이 칼모두인에 의해 탈인산화되고 핵으로 이동하여, 여기서 NFAT 프로모터 서열과 결합하고 다운스트림 유전자 발현을 활성화시키는 것으로 여겨진다. NFAT 프로모터의 전사 제어하에 루시페라제를 제공함으로써, TCR이 표적 항원에 의해 자극될 때에만 루시페라제가 발현될 것으로 예상된다.

[0218] 표적 세포는 (i) 전장 G13D KRAS mRNA(G13D FL)(변이체 B) 또는 상응하는 전장 WT KRAS mRNA(WT FL)(변이체 B)에 의해 형질감염하거나; (ii) 실시예 1의 G13D 25-량체 펩티드(G13D Mut LP) 또는 상응하는 WT 25-량체 펩티드(G13 WT LP)로 펠싱한 DC였다. TCR 형질감염 없이 DMSO 및 Jurkat 세포로 처리한 DC와 공동-배양된 형질감염된 세포를 음성 대조군으로서 사용하였다.

[0219] 효과기 세포를 표적 세포와 공동-배양하였다. 발광 단위를 측정함으로써, 루시페라제 발현을 측정하였다(도 5). 결과는 4400 TCR-A1 또는 4400 TCR-A2에 의해 형질감염된 Jurkat 세포가 G13D를 특이적으로 인식함을 나타낸다.

[0220] 실시예 4

[0221] 본 실시예는 실시예 2의 4400 TCR-A1, 4400 TCR-A2, 4400 TCR-E, 4400 TCR-J, 또는 4400 TCR-N을 인코딩하는 레트로바이러스 벡터에 의해 독립적으로 형질감염된 건강한 공여자 PBL이 G13D를 특이적으로 인식함을 입증한다.

[0222] 효과기 세포는 실시예 2의 4400 TCR-A1, 4400 TCR-A2, 4400 TCR-E, 4400 TCR-J, 또는 4400 TCR-N 또는 4400 TCR-B1 또는 4400 TCR-B2를 인코딩하는 레트로바이러스 벡터에 의해 독립적으로 형질도입된 건강한 공여자 PBL이었다.

[0223] 표적 세포는 (i) 전장 G13D KRAS mRNA(G13D FL)(변이체 B) 또는 상응하는 전장 WT KRAS mRNA(WT FL)(변이체 B)에 의해 형질도입하거나; (ii) 실시예 1의 G13D 25-량체 펩티드(G13D Mut LP) 또는 상응하는 WT 25-량체 펩티드(G13 WT LP)로 펠싱하거나; (iii) G12D 25-량체 펩티드(G12D Mut LP) 또는 G12V 25-량체 펩티드(G12V Mut LP)에 의해 펠싱한 DC였다.

[0224] 효과기 세포를 표적 세포와 공동-배양하였다. 반응성을 ELISpot 분석을 사용하여 IFN- γ -분비에 의해(도 6) 및 (i) CD3+/mTCR+/CD8+ 세포(도 7a) 또는 (ii) CD3+/mTCR+/CD4+ 세포(도 7b)에 게이팅된 유세포 분석에 의해 4-1BB 및 OX40 중 하나 또는 둘 다의 발현을 측정함에 의해 시험하였다.

[0225] 실시예 5

[0226] 본 실시예는 실시예 2의 레트로바이러스 벡터에 의해 발현되는 TCR이 HLA-DQ 이중이량체에 의해 제시되는 G13D RAS를 인식함을 입증한다.

[0227] 환자 4400에 의해 발현된 MHC 클래스 II 분자를 엑솜 및 mRNA 시퀀싱을 사용하여 측정하였다. 발현된 MHC 클래스 II 분자는 도 8에 제시된다.

[0228] HEK 세포(표적 세포)를 형질감염시키지 않거나(대조군) 도 8에 제시된 HLA 이중이량체(α 및 β)에 의해 독립적으로 형질감염시킨 후, 실시예 1의 G13D 25-량체 펩티드에 의해 펠싱하였다. 효과기 세포는 실시예 2의 4400 TCR-A1, 4400 TCR-A2, 4400 TCR-E, 4400 TCR-J 또는 4400 TCR-N을 인코딩하는 레트로바이러스 벡터에 의해 독립적으로 형질도입된 건강한 공여자 PBL이었다. 항-CD3/항-CD28 Dynabeads의 존재하에 배양된 효과기 세포를 양성 대조군으로서 사용하였다. 반응성을 ELISpot 분석을 사용하여 IFN- γ -분비에 의해(도 8) 및 CD3+/mTCR+/CD4+ 세포에 게이팅된 유세포 분석에 의해 4-1BB 및 OX40 중 하나 또는 둘 다의 발현을 측정함에 의해(도 9) 시험하였다.

[0229] 도 8 및 9에 도시된 바와 같이, 효과기 세포와 HLA-DQA1*05:01/HLA-DQB1*03:01 이중이량체에 의해 형질도입된 표적 세포의 공동-배양 시 반응성을 관찰하였다.

[0230] 실시예 6

[0231] 본 실시예는 실시예 2의 레트로바이러스 벡터에 의해 발현되는 TCR의 결합력을 입증한다.

[0232] 건강한 공여자 PBL(효과기 세포)을 4400 TCR-A1, 4400 TCR-A2, 4400 TCR-E, 4400 TCR-J, 또는 4400 TCR-N을 인코딩하는 실시예 2의 레트로바이러스 벡터에 의해 독립적으로 형질도입하였다.

- [0233] 자가 DC(표적 세포)를 실시예 1의 G13D 25-량체 펩티드 또는 상응하는 WT 25-량체 펩티드에 의해 도 10a 내지 10c, 11a 내지 11c, 12a 내지 12c, 13a 내지 13c, 및 14a 내지 14c에 제시된 다양한 농도 중 하나로 로딩하였다. 세포를 2회 세척하고 형질도입된 세포와 6e4 DC : 5e4 T 세포의 비로 밤새 공동-배양하였다. 반응성을 ELISpot 분석을 사용하여 IFN- γ -분비에 의해(도 10a, 11a, 12a, 13a, 및 14a) CD3+/mTCR+/CD4+ 세포(도 10b, 11b, 12b, 13b, 및 14b)에 게이팅되거나 CD3+/mTCR+/CD8+ 세포(도 10c, 11c, 12c, 13c, 및 14c)에 게이팅된 유세포 분석에 의해 4-1BB 및 OX40 중 하나 또는 둘 다의 발현을 측정함에 의해 시험하였다.
- [0234] **실시예 7**
- [0235] 본 실시예는 실시예 2의 4400 TCR-A1, 4400 TCR-A2, 4400 TCR-A3, 4400 TCR-E, 4400 TCR-J2, 4400 TCR-N4, 4400 TCR-N12, 또는 4400 TCR-N13에 의해 형질감염된 Jurkat 세포가 G13D를 특이적으로 인식함을 입증한다.
- [0236] 효과기 세포는 실시예 2에 기재된 하기 TCR 중 하나를 인코딩하는 레트로바이러스 벡터 또는 실시예 2에 기재된 하기 TCR 중 하나에 의해 독립적으로 바이러스 형질도입된 Jurkat-NFAT-반딧불 루시페라제 CD4+/CD8+ 세포주(실시예 3에 기재됨)였다: 4400 TCR-A1, 4400 TCR-A2, 4400 TCR-E, 4400 TCR-A3, 4400 TCR-J, 4400 TCR-J2, 4400 TCR-N, 4400 4400 TCR-N4, 4400 TCR-N12, 또는 4400 TCR-N13.
- [0237] 표적 세포는 (i) 전장 G13D KRAS mRNA(G13D FL)(변이체 B) 또는 상응하는 전장 WT KRAS mRNA(WT FL)(변이체 B)에 의해 밤새 형질감염되거나; (ii) 실시예 1의 G13D 25-량체 펩티드(G13D Mut LP) 또는 상응하는 WT 25-량체 펩티드(G13 WT LP)에 의해 펄싱된 환자 4400에 자가인 DC였다. Mock 형질도입 음성 대조군으로서 사용하였다.
- [0238] 효과기 세포를 표적 세포와 공동-배양한 후, 루시페린 시약의 존재하에 용해시켰다. 이어서, 발광을 실시예 3에 기재된 바와 같이 측정하였다. 결과는 도 15에 제시된다. 결과는 4400 TCR-A1, 4400 TCR-A2, 4400 TCR-E, TCR-J, 4400 TCR-A3, 4400 TCR-J2, 4400 TCR-N, 4400 4400 TCR-N4, 4400 TCR-N12, 또는 4400 TCR-N13에 의해 형질감염된 Jurkat-NFAT 반딧불 루시페라제 세포가 G13D를 특이적으로 인식함을 나타낸다.
- [0239] **실시예 8**
- [0240] 본 실시예는 실시예 2의 레트로바이러스 벡터에 의해 발현되는 TCR이 HLA-DQ 이종이량체에 의해 제시되는 G13D RAS를 인식함을 입증한다.
- [0241] 환자 4400에 의해 발현된 MHC 클래스 II 분자를 엑솜 및 mRNA 시퀀싱을 사용하여 측정하였다. 발현된 MHC 클래스 II 분자는 도 16에 제시된다.
- [0242] COS7 세포(표적 세포)를 도 16에 도시된 HLA 이종이량체(α 및 β) 또는 HLA DRA1 단독에 의해 독립적으로 형질감염시킨 후, 실시예 1의 G13D 25-량체 펩티드에 의해 펄싱하였다. 효과기 세포는 실시예 7에 기재된 것과 동일하였다. 효과기 세포를 표적 세포와 5시간 동안 공동-배양하였다. 이어서, 세포를 실시예 3에 설명된 바와 같이 루시페라제 활성화에 대해 시험하였다. 동일한 표적 세포와 공동-배양된 형질도입되지 않은 Jurkat-NFAT 반딧불 루시페라제 세포를 음성 대조군으로서 사용하였다. 결과는 도 16에 제시된다. 도 16에 도시된 바와 같이, 효과기 세포와 HLA-DQA1*05:01/HLA-DQB1*03:01 이종이량체에 의해 형질도입된 표적 세포의 공동-배양 시 반응성을 관찰하였다.
- [0243] **실시예 9**
- [0244] 본 실시예는 실시예 2의 레트로바이러스 벡터에 의해 발현되는 TCR의 결합력을 입증한다.
- [0245] 효과기 세포는 실시예 7에 기재된 것과 동일하였다. 표적 세포는 실시예 1의 G13D 25-량체 펩티드 또는 상응하는 WT 25-량체 펩티드에 의해 도 17a 내지 17k에 제시된 다양한 농도 중 하나로 로딩된 환자 4400에 자가인 DC였다. 세포를 2회 세척하고 5시간 동안 효과기 세포와 6e4 표적 세포 : 1.5e5 효과기 세포의 비로 공동-배양하였다. 이어서, 세포를 실시예 3에 설명된 바와 같이 루시페라제 활성화에 대해 시험하였다.
- [0246] 결과는 도 17a 내지 17j에 제시된다. 도 17k는 대조군 실험, 즉 Jurkat-NFAT 반딧불 루시페라제 세포주를 대조군 플라스미드(TCR을 인코딩하는 유전자가 없는 백본 플라스미드)에 의해 바이러스 형질도입한 것을 제외하고는 도 17a 내지 17j에 대해 수행된 바와 동일한 실험 후 수득된 결과를 나타낸다. 결과는 4400 TCR-A1(17a), 4400 TCR-A2(17b), 4400 TCR-A3(17c), 4400 TCR-J(17d), 4400 TCR-J2(17e), 4400 TCR-E(17f), 4400 TCR-N(17g), 4400 TCR-N4(17h), 4400 TCR-N12(17i), 또는 4400 TCR-N13(17j)에 의해 형질도입된 세포가 G13D를 특이적으로 및 결합적으로 인식함을 나타냈다.

[0247] 실시예 10

[0248] 본 실시예는 실시예 2의 레트로바이러스 벡터에 의해 발현된 4400 TCR-C 및 4400 TCR-20이 HLA-DQ 이중이량체에 의해 제시되는 G13D RAS를 인식함을 입증한다.

[0249] COS7 세포(표적 세포)를 HLA-DQA1*05:01 및 HLA-DQB1*03:01 이중이량체에 의해 형질감염시킨 후, 실시예 1의 G13D 25-량체 펩티드에 의해 펠싱하였다. 효과기 세포는 실시예 2에 기재된 4400 TCR-C 또는 4400 TCR-20을 인코딩하는 레트로바이러스 벡터에 의해 독립적으로 바이러스 형질도입된 Jurkat-NFAT-반딧불 루시페라제 CD4+/CD8+ 세포주(실시예 3에 기재됨)였다. 효과기 세포를 표적 세포와 5시간 동안 공동-배양하였다. 이어서, 세포를 실시예 3에 설명된 바와 같이 루시페라제 활성에 대해 시험하였다. 음성 대조군으로서, 효과기 세포를 G13D 25-량체 펩티드에 의해 로딩된 형질감염되지 않은 COS7과 공동-배양하였다. 결과는 도 18에 제시된다. 도 18에 도시된 바와 같이, 효과기 세포와 HLA-DQA1*05:01/HLA-DQB1*03:01 이중이량체에 의해 형질도입된 표적 세포의 공동-배양 시 반응성을 관찰하였다.

[0250] 실시예 11

[0251] 본 실시예는 실시예 2의 4400 TCR-C 또는 4400 TCR-20을 인코딩하는 레트로바이러스 벡터에 의해 독립적으로 형질감염된 건강한 공여자 PBL이 G13D를 특이적으로 인식함을 입증한다.

[0252] 효과기 세포는 실시예 2의 4400 TCR-C 또는 4400 TCR-20을 인코딩하는 레트로바이러스 벡터에 의해 독립적으로 형질도입된 건강한 공여자 PBL이었다. 표적 세포는 실시예 1의 G13D 25-량체 펩티드(G13D) 또는 상응하는 WT 25-량체 펩티드에 의해 도 19a 내지 19d에 제시된 다양한 농도 중 하나로 예비-로딩된 자가 DC였다. 표적 세포를 2회 세척하고 효과기 세포와 6e4 표적 세포 : 1e5 효과기 세포의 비로 밤새 공동-배양하였다.

[0253] 반응성을 (i) CD3+/mTCR+/CD8+ 세포(도 19b 및 19d) 또는 (ii) CD3+/mTCR+/CD4+ 세포(도 19a 및 19c)에 게이팅된 유세포 분석에 의해 4-1BB 및 OX40 중 하나 또는 둘 다의 발현을 측정함으로써 시험하였다(도 19a 및 19c).

[0254] 결과는 실시예 2의 4400 TCR-C(도 19a 및 19b) 또는 4400 TCR-20(도 19c 및 19d)을 인코딩하는 레트로바이러스 벡터에 의해 독립적으로 형질감염된 PBL이 G13D를 특이적으로 인식함을 나타낸다.

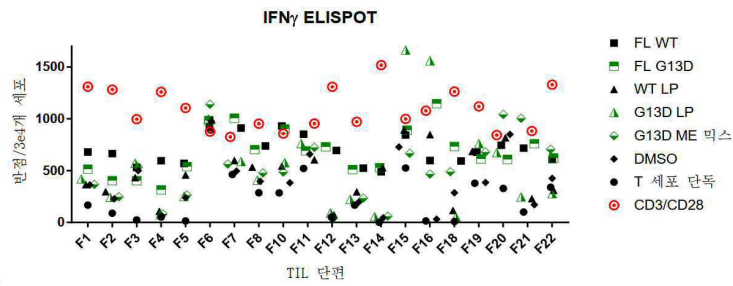
[0255] 공개, 특허 출원 및 특허를 비롯한 모든 참조는 각각의 참조가 개별적으로 및 구체적으로 참조로 혼입되는 것으로 표시되고 그 전체가 본원에 제시되는 바와 같은 동일한 정도로 본원에 참조로 혼입된다.

[0256] 본 발명을 설명하는 맥락에서(특히 하기 청구범위의 맥락에서), 단수 용어 "적어도 하나" 및 유사한 지시 대상의 사용은 본원에 달리 명시되지 않았거나 문맥에 의해 명백히 모순되지 않는 한, 단수형과 복수형을 모두 포함하는 것으로 해석되어야 한다. "적어도 하나"라는 용어 뒤에 하나 이상의 항목의 목록(예컨대 "A 및 B 중 적어도 하나")이 사용되는 것은 나열된 항목 중에서 선택된 하나의 항목(A 또는 B), 또는 나열된 항목 중 둘 이상의 조합(A 및 B)을 의미하는 것으로 해석되어야 한다. "포함하는", "갖는", "비롯한" 및 "함유하는"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한 개방-종결형(open-ended) 용어(즉, "비제한적으로 포함함"을 의미)로 해석되어야 한다. 본원에서 값의 범위를 열거하는 것은 본원에서 달리 나타내지 않는 한 단지 범위 내에 속하는 각각의 별개의 값을 개별적으로 언급하는 속기 방법으로서 역할을 하기 위한 것이며, 각각의 별개의 값은 본원에서 개별적으로 인용되는 것과 같이 명세서에 혼입된다. 본원에 기재된 모든 방법은 본 명세서에서 달리 나타내지 않거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 모든 예 또는 예시적인 언어(예를 들어 "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 설명하기 위한 것이며 달리 청구되지 않는 한 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 명세서의 어떤 언어도 청구되지 않은 요소를 본 발명의 실시예 필수적인 것으로 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.

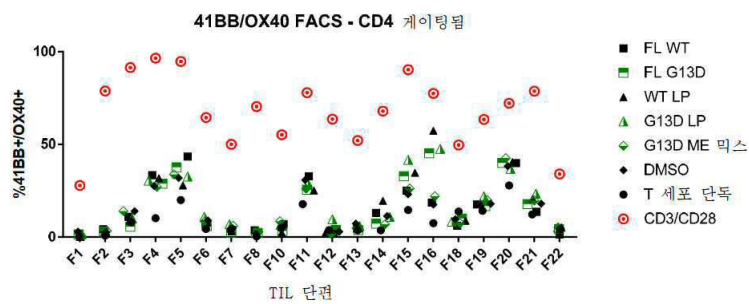
[0257] 본 발명을 수행하기 위해 본 발명자들에게 공지된 최선의 모드를 포함하여 본 발명의 바람직한 양태가 본원에 설명된다. 이러한 바람직한 양태의 변경은 전술한 설명을 읽을 때 당업자에게 명백해질 수 있다. 본 발명자들은 당업자가 이러한 변경을 적절하게 채택할 것을 기대하고, 본 발명자들은 본 발명이 본원에 구체적으로 기재된 것과 달리 실시되기를 의도한다. 따라서, 본 발명은 해당 법률이 허용하는 바에 따라 본원에 첨부된 청구범위에 인용된 대상의 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 또한, 본원에서 달리 나타내거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 전술한 요소들의 모든 가능한 변경의 임의의 조합은 본 발명에 포함된다.

도면

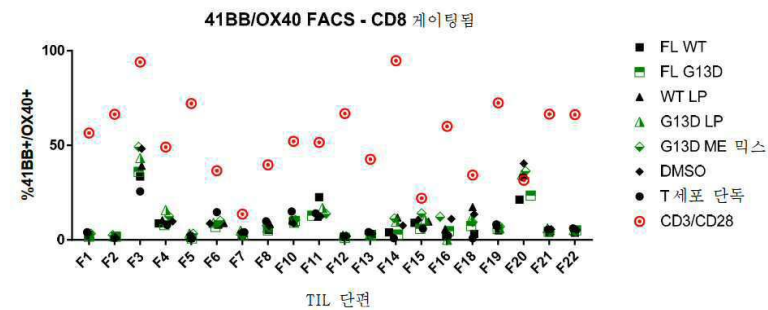
도면1



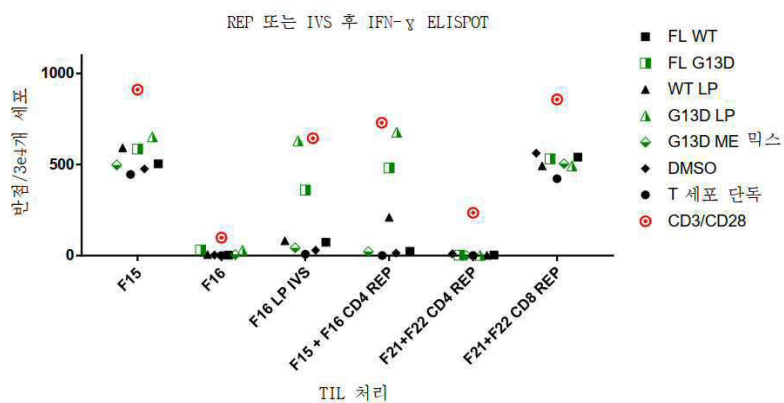
도면2a



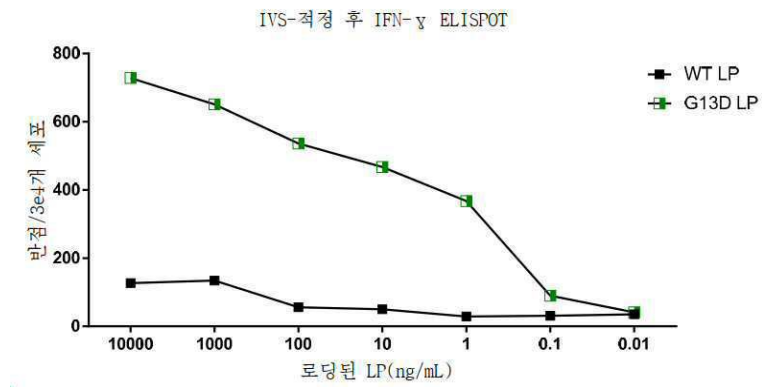
도면2b



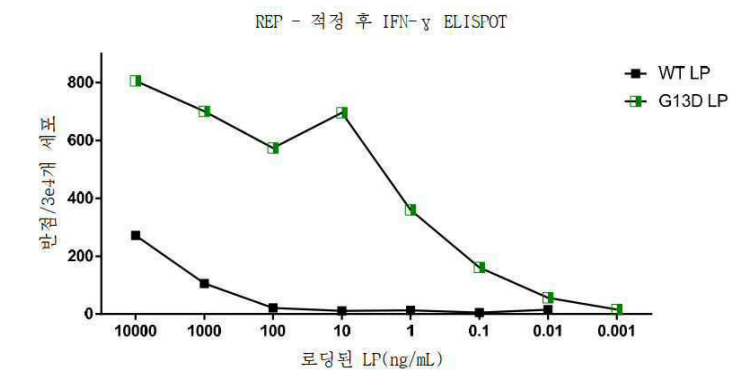
도면3



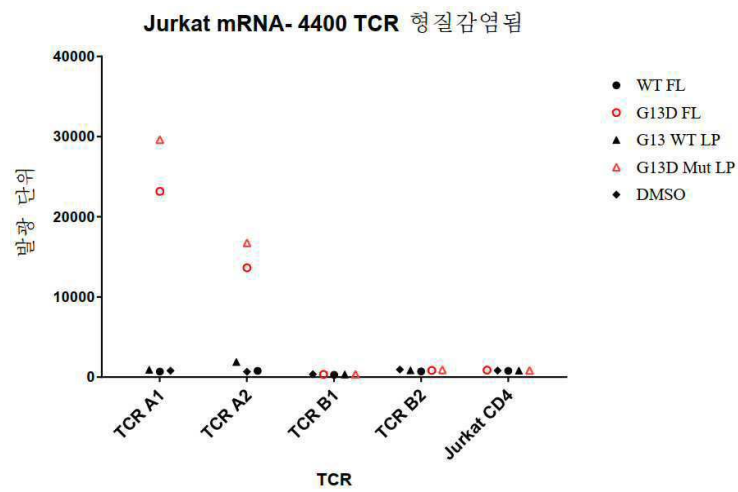
도면4a



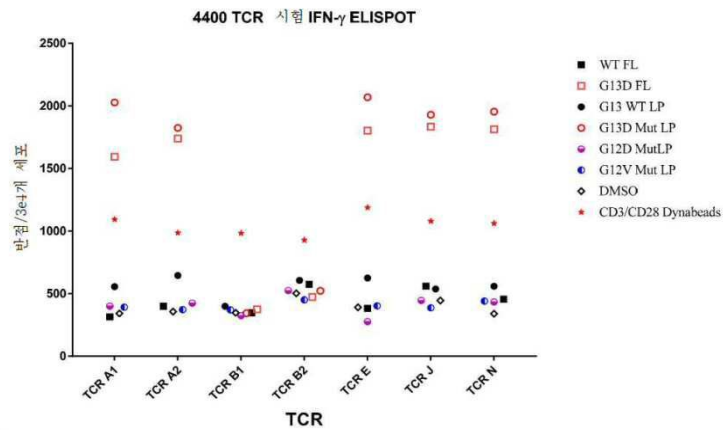
도면4b



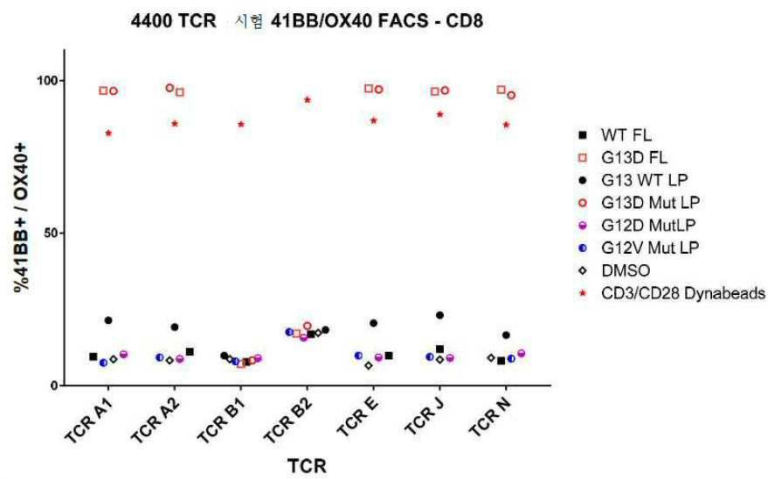
도면5



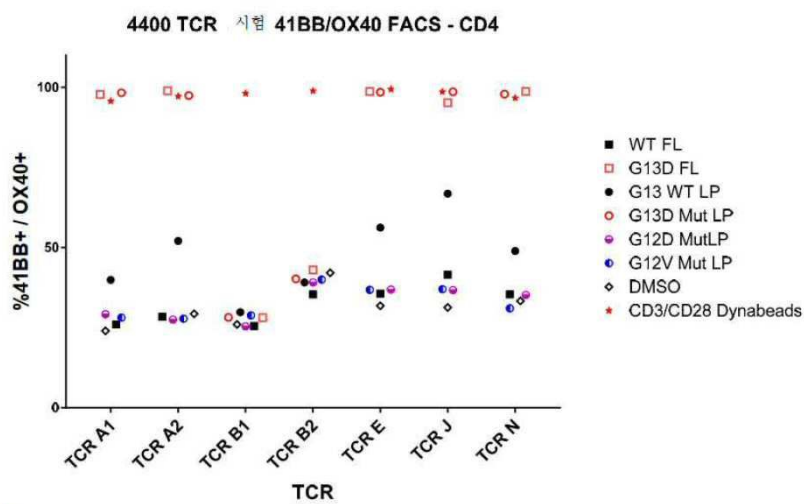
도면6



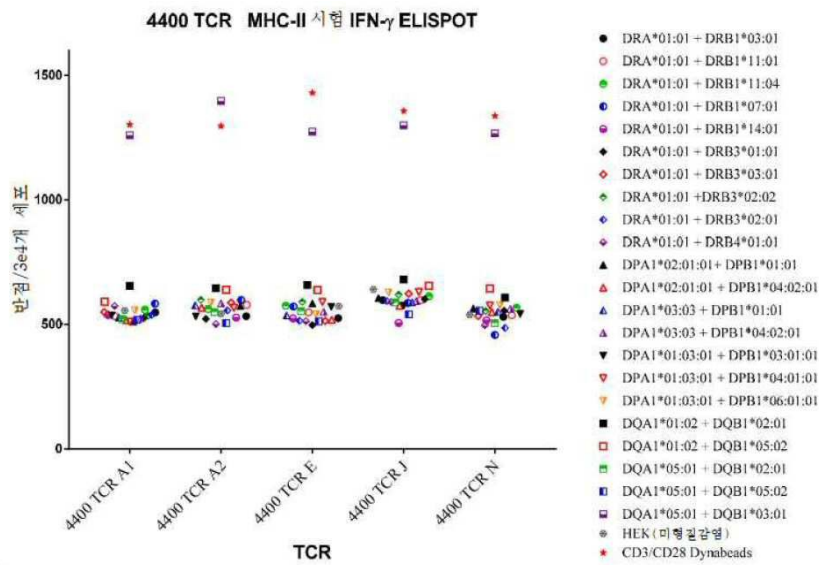
도면7a



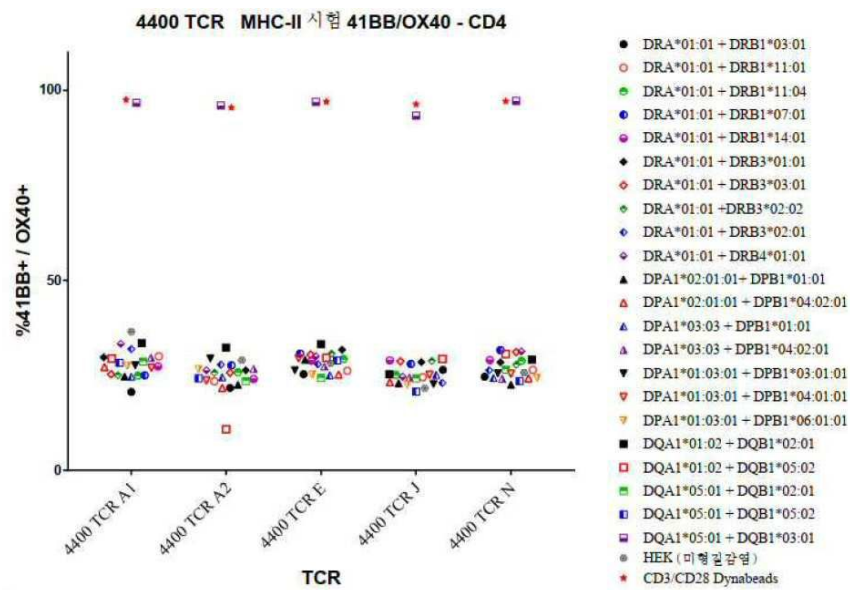
도면7b



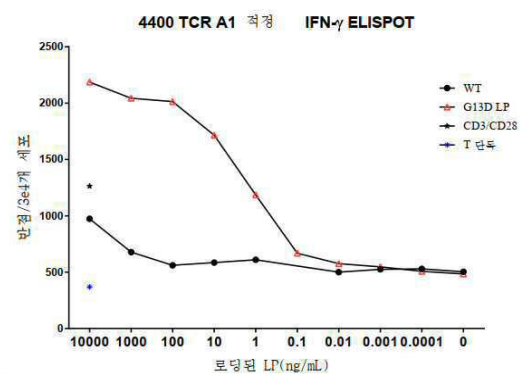
도면8



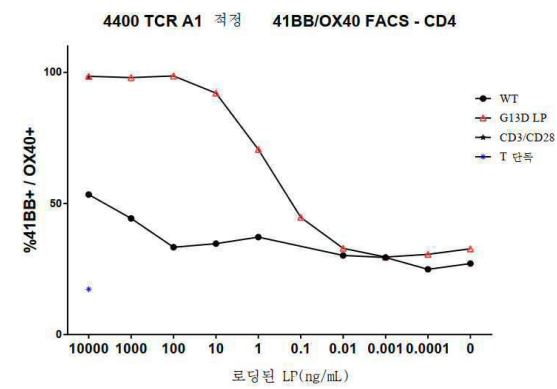
도면9



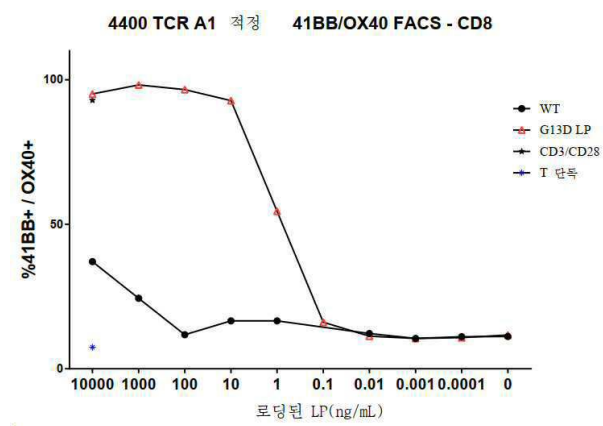
도면10a



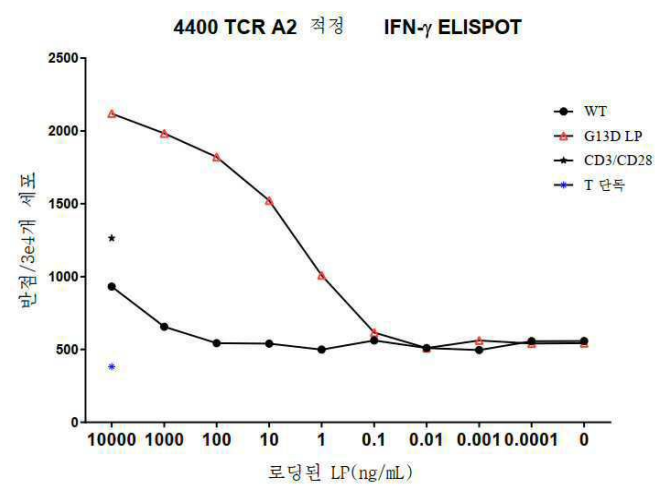
도면10b



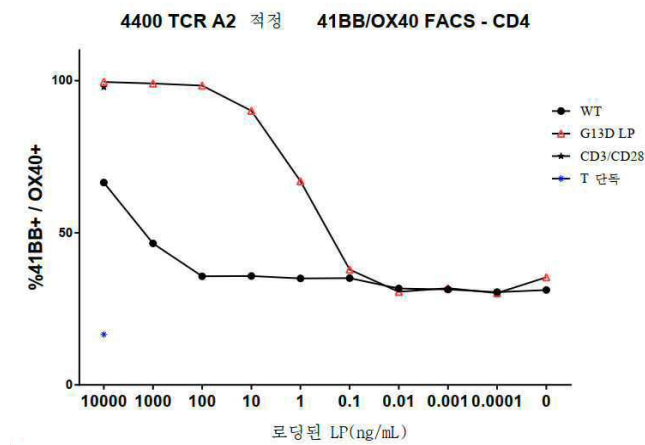
도면10c



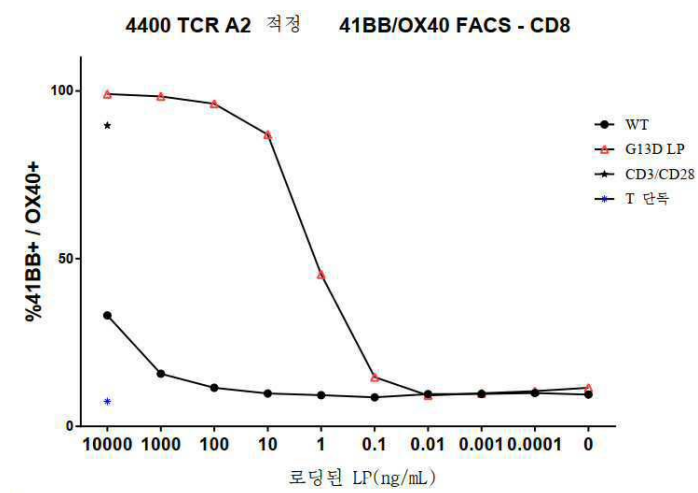
도면11a



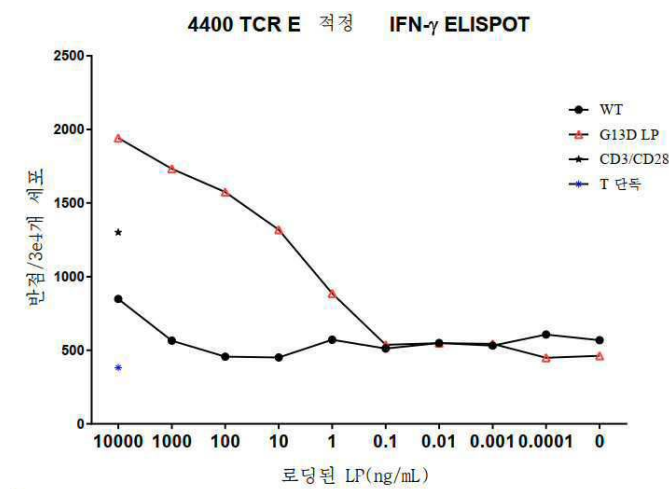
도면11b



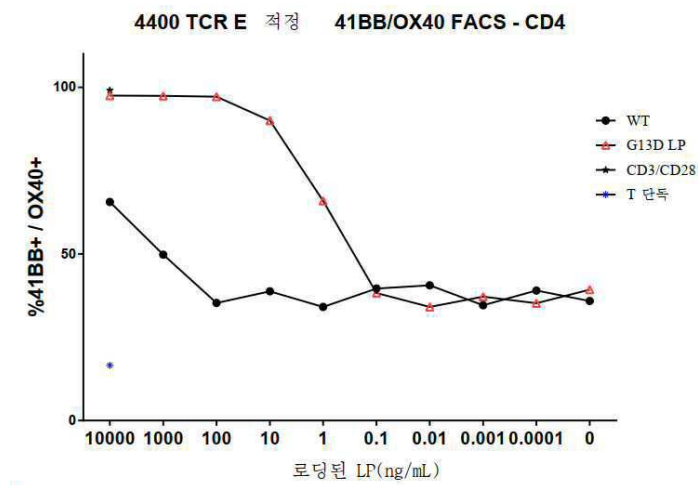
도면11c



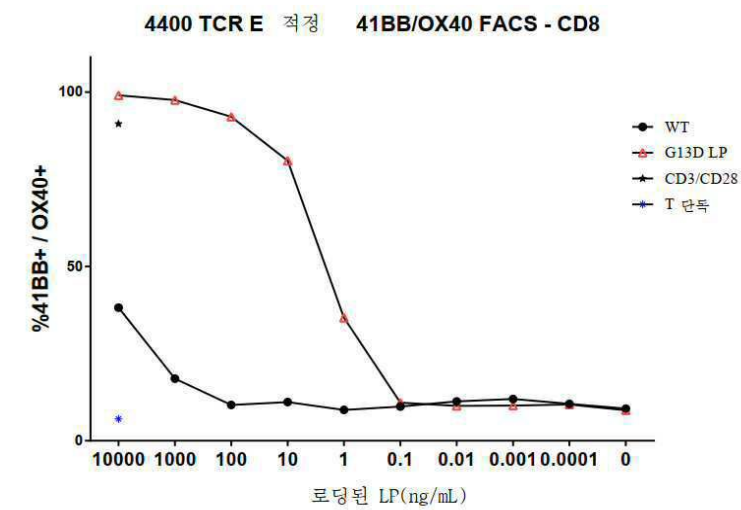
도면12a



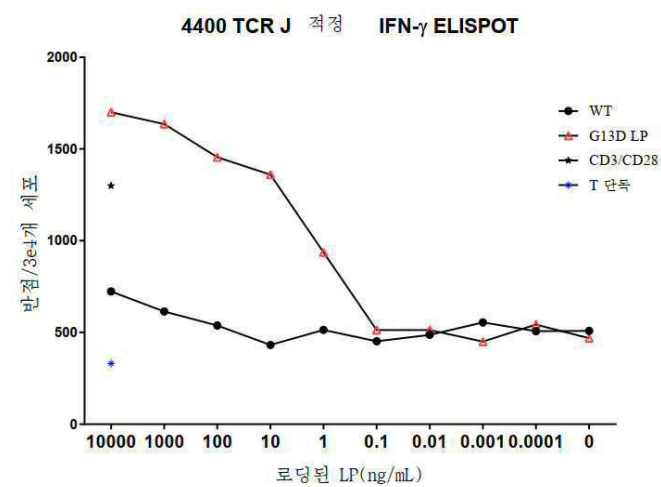
도면12b



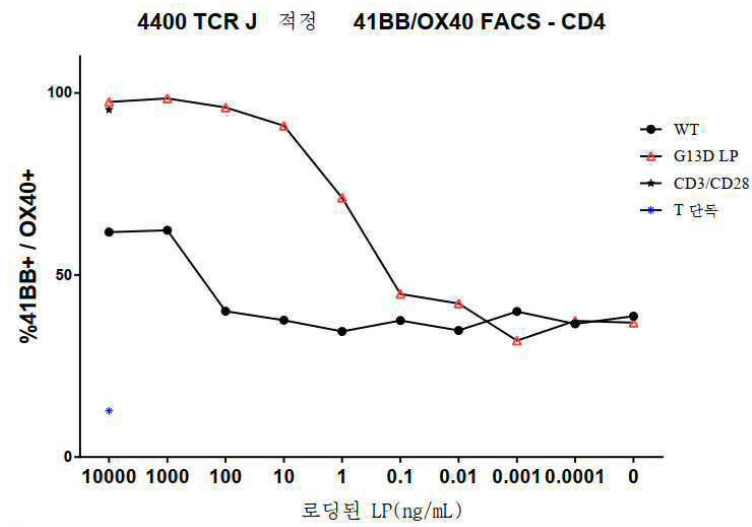
도면12c



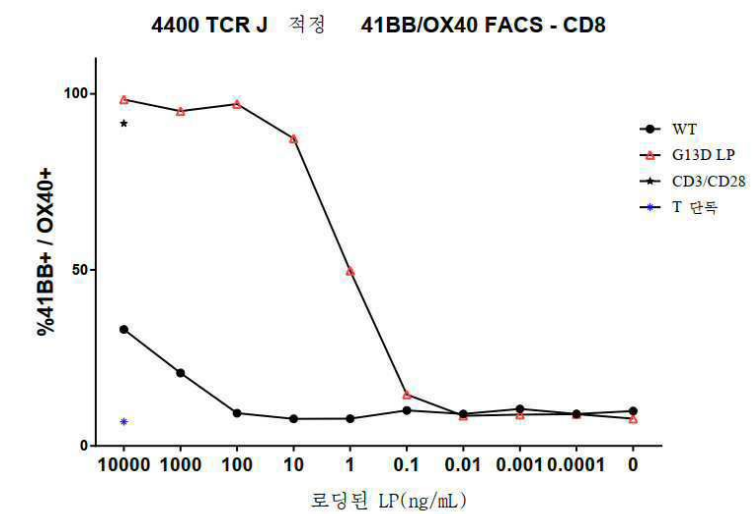
도면13a



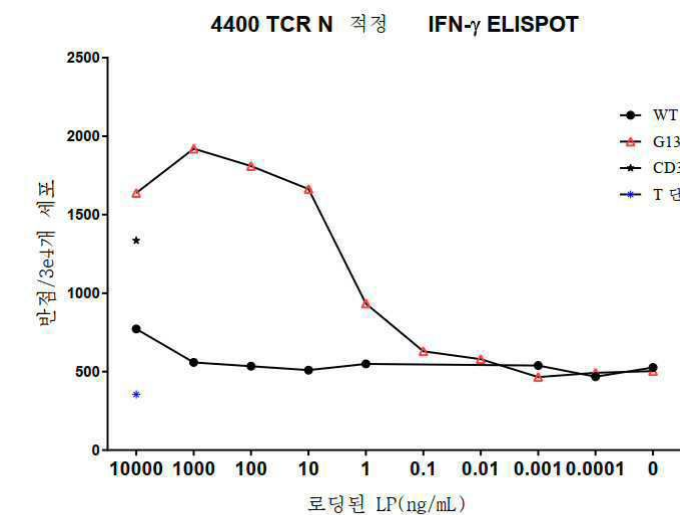
도면13b



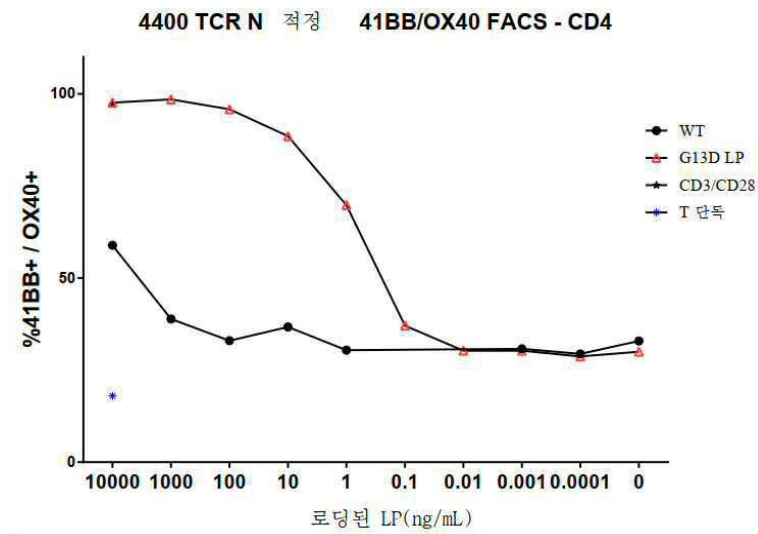
도면13c



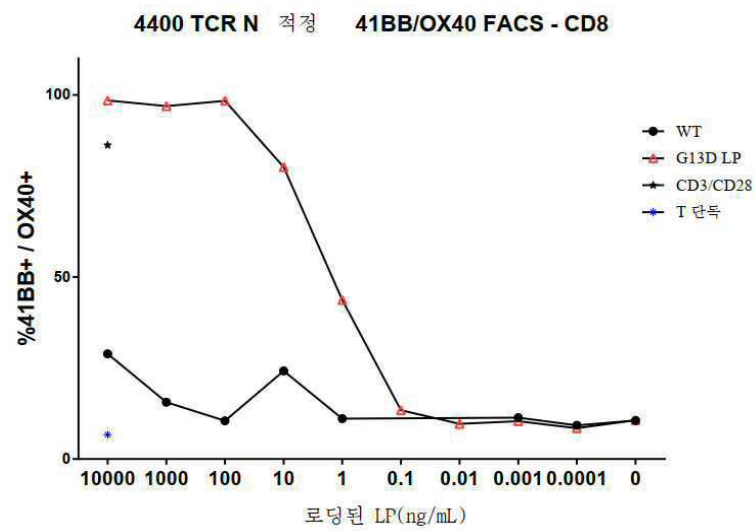
도면14a



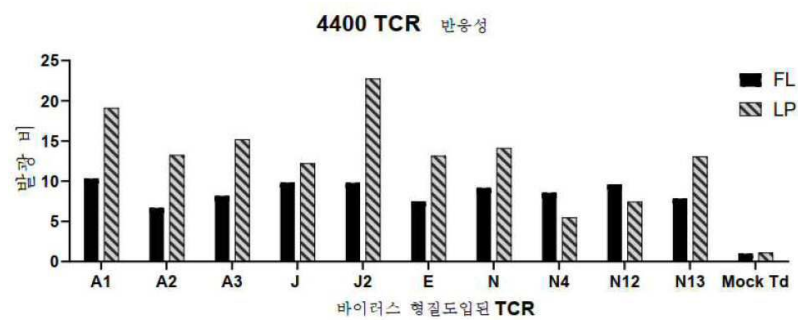
도면14b



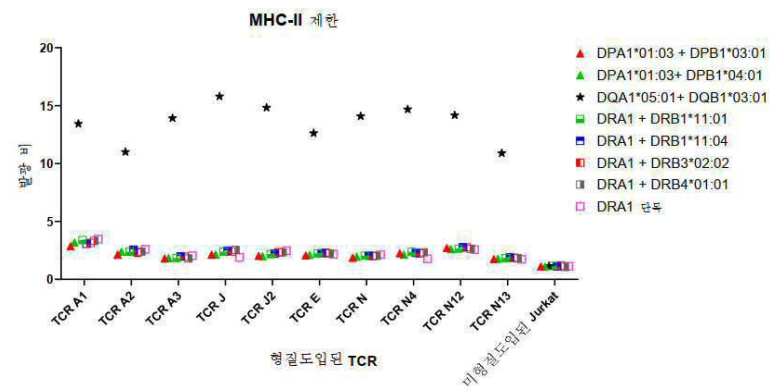
도면14c



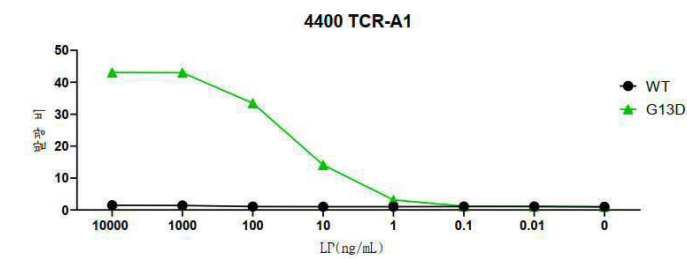
도면15



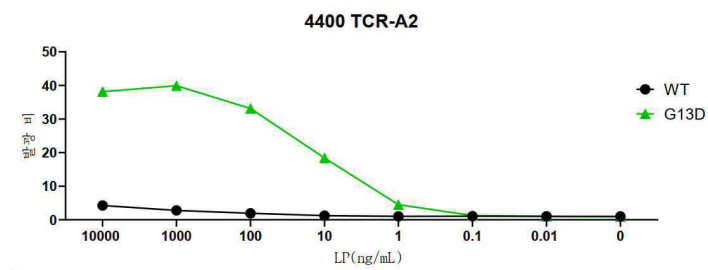
도면16



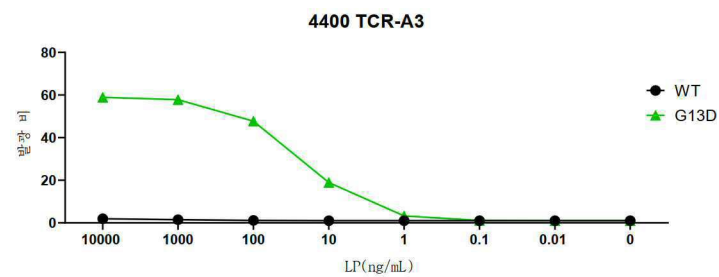
도면17a



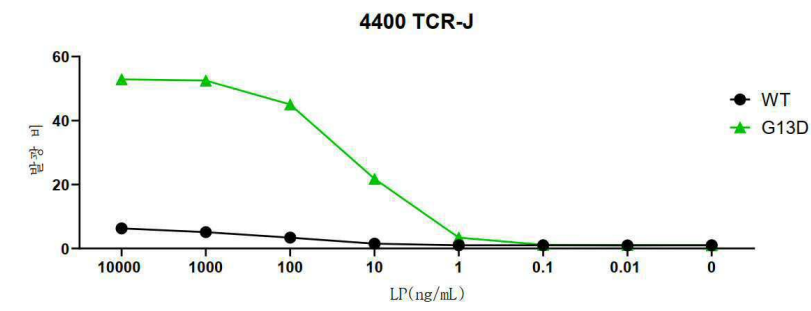
도면17b



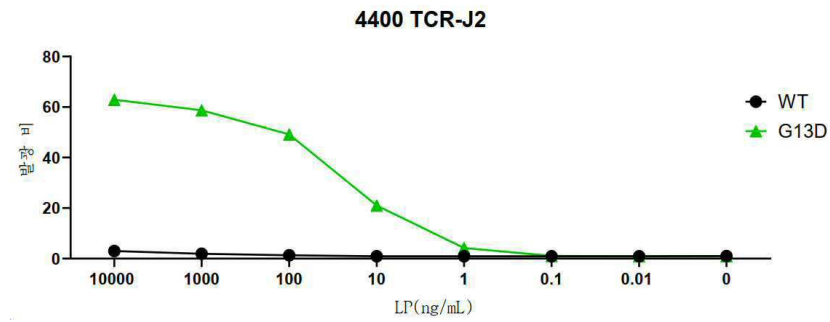
도면17c



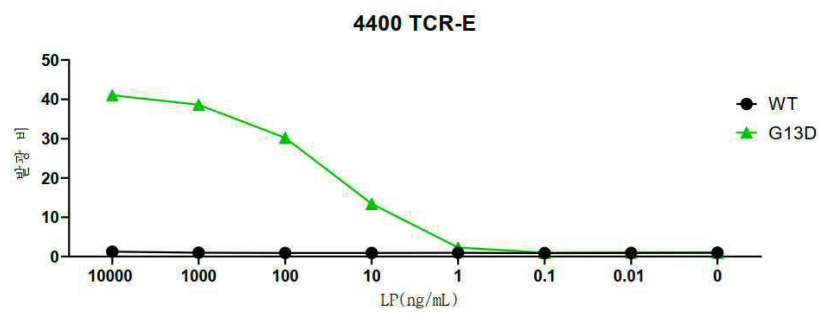
도면17d



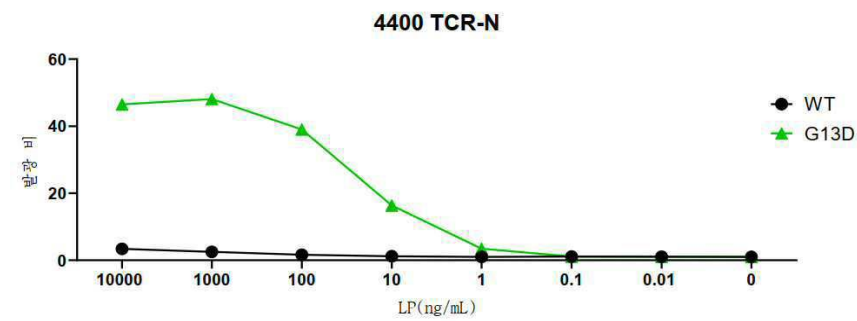
도면17e



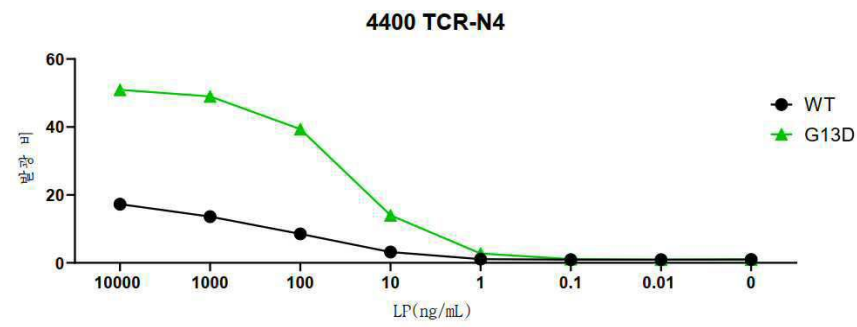
도면17f



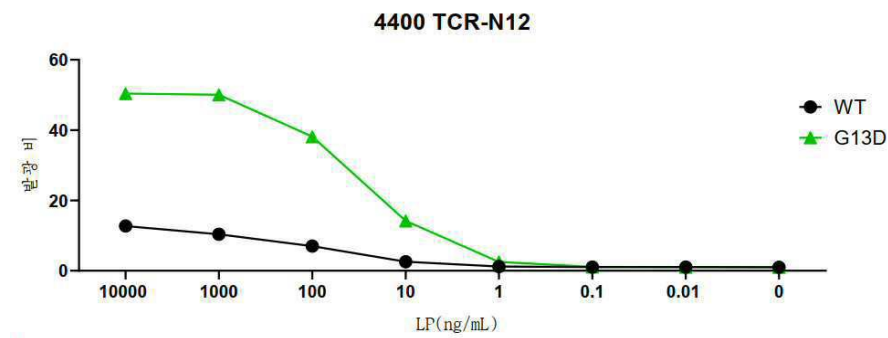
도면17g



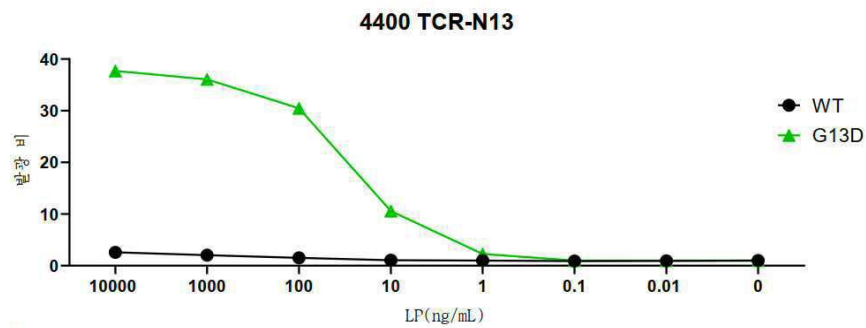
도면17h



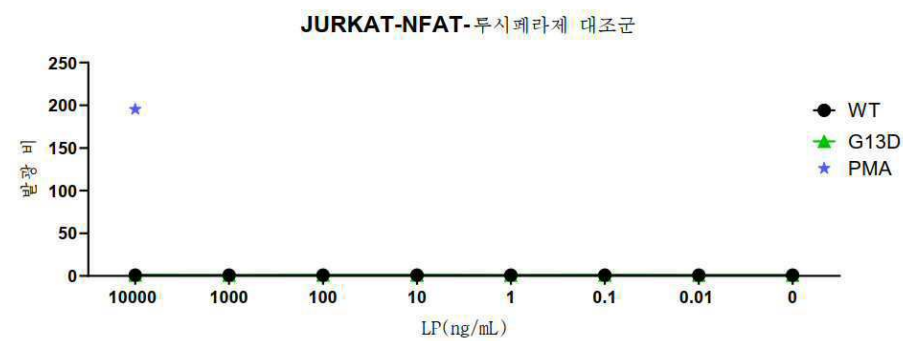
도면17i



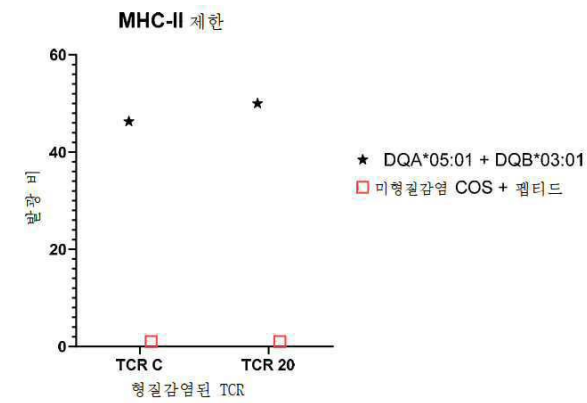
도면17j



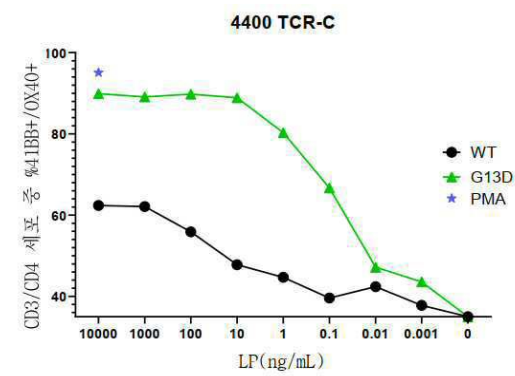
도면17k



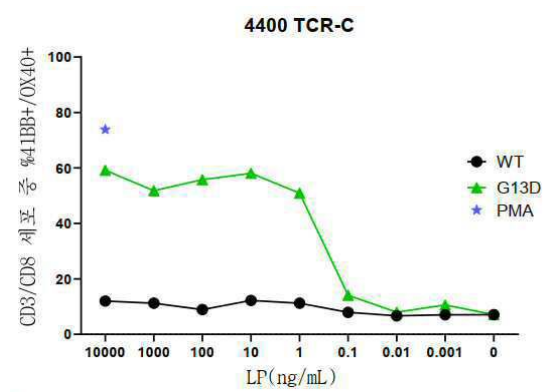
도면18



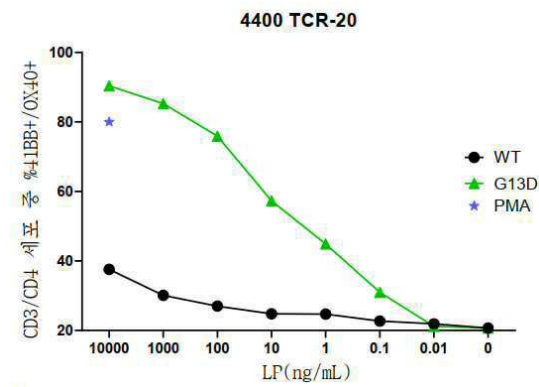
도면19a



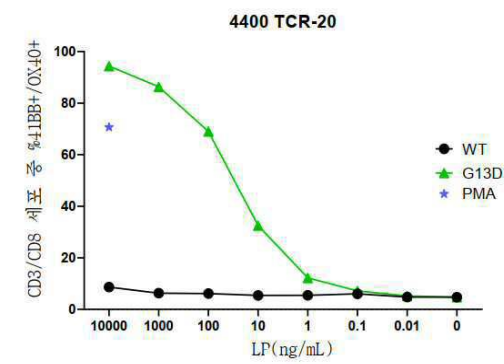
도면19b



도면19c



도면19d



서열목록

SEQUENCE LISTING

- <110> THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE
SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
- <120> HLA CLASS II-RESTRICTED DQ T CELL RECEPTORS AGAINST RAS WITH G13D
MUTATION
- <130> 757694
- <140> PCT/US2021/053060
- <141> 2021-10-01
- <150> US 63/086,674
- <151> 2020-10-02
- <160> 253
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 6
- <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

1 5

<210

> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Thr Tyr Ser Ser Gly Asn

1 5

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Cys Ala Met Arg Ala Asn Thr Asp Lys Leu Ile Phe

1 5 10

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Asp His Glu Asn

1 5

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Ser Tyr Asp Val Lys Met

1 5

<210> 6

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Cys Ala Ser Arg Leu Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe

1 5 10

<210> 7

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

1 5 10 15

Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser Gln

65 70 75 80

Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Arg Ala Asn Thr Asp

85 90 95

Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln Val Phe Pro

100 105 110

<210> 8

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met

20 25 30
Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe
35 40 45

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

<210> 9

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

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

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

115 120 125

Gln Val Phe Pro

130

<210> 10

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 10

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

Arg Leu Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu

115 120 125

Thr Val Leu

130

<210> 11

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

1 5
 <210> 12
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 12
 Thr Tyr Ser Ser Gly Asn

1 5
 <210> 13
 <211> 12
 <212> PRT

<
 213> Homo sapiens
 <400> 13
 Cys Ala Met Arg Ala Asn Thr Asp Lys Leu Ile Phe

1 5 10
 <210> 14
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 14

Met Asp His Glu Asn
 1 5
 <210> 15
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 15
 Ser Tyr Asp Val Lys Met

1 5
 <210> 16
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 16

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

1 5 10

<210> 17

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

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

1 5 10 15

Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser Gln

65 70 75 80

Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Arg Ala Asn Thr Asp

85 90 95

Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln Val Phe Pro

100 105 110

<210> 18

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

> 18

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met

20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe

35 40 45

Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr
50 55 60

Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser
65 70 75 80

Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Gln Gly
85 90 95

Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 19

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

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

Gln Val Phe Pro

130

<210> 20

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 20

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

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

115 120 125

Thr Val Leu

130

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Thr Ile Ser Gly Asn Glu Tyr

1 5

<210> 22

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Gly Leu Lys Asn Asn

1 5

<210> 23

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Cys Ile Val Arg Val Ala Lys Ser Gly Ala Asn Asn Leu Phe Phe

1 5 10 15

<210> 24

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Met Gly His Asp Lys

1 5

<210> 25

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Ser Tyr Gly Val Asn Ser

1 5

<210> 26

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

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

1 5 10

<210> 27

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly Arg

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

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

<210> 28

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

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

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

Thr Val Ser Arg Ile Arg Thr Glu His Phe Pro Leu Thr Leu Glu Ser
65 70 75 80

Ala Arg Pro Ser His Thr Ser Gln Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Gly Leu
85 90 95
Thr Tyr Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
100 105 110

Leu

<210> 29

<211> 129

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

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

20 25 30
Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu
35 40 45
Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile
50 55 60

Ile His Gly Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile
65 70 75 80
Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr

85 90 95
Leu Arg Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Val Arg Val Ala Lys Ser
100 105 110
Gly Ala Asn Asn Leu Phe Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Thr Val Ile
115 120 125

Pro

<210> 30

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 30

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Tyr Met Gly Phe Tyr Phe Leu Gly Ala

1 5 10 15
Gly Leu Met Glu Ala Asp Ile Tyr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Val Ile

20 25 30
Gly Thr Gly Lys Lys Ile Thr Leu Glu Cys Ser Gln Thr Met Gly His

35 40 45
Asp Lys Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Asp Pro Gly Met Glu Leu His Leu

50 55 60
Ile His Tyr Ser Tyr Gly Val Asn Ser Thr Glu Lys Gly Asp Leu Ser

65 70 75 80
Ser Glu Ser Thr Val Ser Arg Ile Arg Thr Glu His Phe Pro Leu Thr

85 90 95
Leu Glu Ser Ala Arg Pro Ser His Thr Ser Gln Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110
Ser Gly Leu Thr Tyr Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg

115 120 125
Leu Thr Val Leu

130

<210> 31

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

1 5

<210> 32

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Thr Tyr Ser Ser Gly Asn

1 5

<210> 33

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

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

1 5 10 15

<210> 34

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

1 5

<210> 35

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Thr Tyr Ser Ser Gly Asn

1 5

<210> 36

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

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

1 5 10

<210> 37

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

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

1 5 10 15

Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His Leu Ile Ile Gln

100 105 110

Pro

<210> 38

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met

20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe

35 40 45

Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr

50 55 60
 Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser
 65 70 75 80
 Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Gln Gly

85 90 95
 Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 39

<211> 135

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
 1 5 10 15
 Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
 20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
 35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
 50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
 65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
 85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
 100 105 110

Met Ser Tyr Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly
 115 120 125

Thr His Leu Ile Ile Gln Pro

130 135

<210> 40

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 40

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

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

115 120 125

Thr Val Leu

130

<210> 41

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Asp Ser Ser Ser Thr Tyr

1 5

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Ile Phe Ser Asn Met Asp Met

1 5

<210> 43

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Cys Ala Pro Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe

1 5 10

<210> 44

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Met Asp His Glu Asn

1 5

<210> 45

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Ser Tyr Asp Val Lys Met

1 5

<210> 46

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

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

1 5 10

<210> 47

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser Val Arg Glu Gly Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu Gln Leu Leu Thr Tyr

35 40 45

Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln Arg Leu Thr Val Leu

50 55 60

Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg Ile Ala Asp Thr Gln

65 70 75 80

Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Pro Gly Gly Tyr Asn Lys

85 90 95

Leu Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Ala Val His Pro

100 105

<210> 48

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met

20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe

35 40 45

Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr

50 55 60

Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser

65 70 75 80

Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Ile Gly
85 90 95
Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu
100 105 110
<210> 49
<211> 130
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 49
Met Lys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15
Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser
20 25 30
Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser
35 40 45
Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu
50 55 60
Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln
65 70 75 80
Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg
85 90 95
Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Pro
100 105 110
Gly Gly Tyr Asn Lys Leu Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Ala Val
115 120 125
His Pro
130
<210> 50
<211> 131
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic

<400> 50

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

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

115 120 125

Thr Val Leu

130

<210> 51

<211> 189

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys
65 70 75 80
Val Phe Ala Ile Asn Asn Thr Lys Ser Phe Glu Asp Ile His His Tyr
85 90 95
Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Glu Asp Val Pro Met Val
100 105 110
Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Pro Ser Arg Thr Val Asp Thr Lys
115 120 125
Gln Ala Gln Asp Leu Ala Arg Ser Tyr Gly Ile Pro Phe Ile Glu Thr
130 135 140
Ser Ala Lys Thr Arg Gln Arg Val Glu Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val
145 150 155 160
Arg Glu Ile Arg Gln Tyr Arg Leu Lys Lys Ile Ser Lys Glu Glu Lys
165 170 175
Thr Pro Gly Cys Val Lys Ile Lys Lys Cys Ile Ile Met
180 185
<210> 52
<211> 188
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 52
Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys
1 5 10 15
Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr
20 25 30
Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Val Ile Asp Gly
35 40 45
Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr
50 55 60
Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys
65 70 75 80

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

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

<210> 53

<211> 189

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

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

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

Val Phe Ala Ile Asn Asn Thr Lys Ser Phe Glu Asp Ile His Gln Tyr
85 90 95
Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Asp Asp Val Pro Met Val

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

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

<210> 54

<211> 189

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

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

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

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

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

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

Arg Glu Ile Arg Gln Tyr Arg Met Lys Lys Leu Asn Ser Ser Asp Asp
165 170 175

Gly Thr Gln Gly Cys Met Gly Leu Pro Cys Val Val Met
180 185

<210> 55
<211> 189
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 55

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

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

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

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

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

Val Phe Ala Ile Asn Asn Thr Lys Ser Phe Glu Asp Ile His His Tyr
85 90 95

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

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

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

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

Arg Glu Ile Arg Gln Tyr Arg Leu Lys Lys Ile Ser Lys Glu Glu Lys
165 170 175

Thr Pro Gly Cys Val Lys Ile Lys Lys Cys Ile Ile Met
180 185

<210> 56

<211> 188

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

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

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

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

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

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

Val Phe Ala Ile Asn Asn Thr Lys Ser Phe Glu Asp Ile His His Tyr
85 90 95

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

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

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

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

Arg Glu Ile Arg Lys His Lys Glu Lys Met Ser Lys Asp Gly Lys Lys

165 170 175
 Lys Lys Lys Lys Ser Lys Thr Lys Cys Val Ile Met
 180 185
 <210> 57
 <211> 189
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 57
 Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Asp Val Gly Lys
 1 5 10 15

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

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

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

<210> 58

<211> 189

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Val Phe Ala Ile Asn Asn Ser Lys Ser Phe Ala Asp Ile Asn Leu Tyr

85 90 95

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

100 105 110

Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Pro Thr Arg Thr Val Asp Thr Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185

<210> 59

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (48)..(48)

<

223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (112)..(112)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (114)..(114)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (115)..(115)

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

<400> 59

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

130 135

<210> 60

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (57)..(57)

<223> X is Ser or Cys

<400> 60

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

1 5 10 15

Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170

<210> 61

<211> 137

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

130 135

<210> 62

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 62

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

1 5 10 15

Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
20 25 30

Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys
50 55 60

Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala
65 70 75 80

Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe
85 90 95

His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro
100 105 110

Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly
115 120 125

Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu
130 135 140

Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser
145 150 155 160

Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
165 170

<210> 63

<211> 137

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 63

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

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

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

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

130

135

<210> 64

<211> 173

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 64

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

1

5

10

15

Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro

100

105

110

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

165 170
 <210> 65
 <211> 269
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (180)..(180)
 <223> X is Thr or Cys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (244)..(244)
 <223> X is Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (246)..(246)
 <223> X is Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, or Trp
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (247)..(247)
 <223> X is Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<400> 65
 Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
 1 5 10 15
 Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
 20 25 30
 Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
 35 40 45
 Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys

50 55 60
 Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
 65 70 75 80
 Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
 85 90 95
 Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
 100 105 110
 Met Arg Ala Asn Thr Asp Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu
 115 120 125

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

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

 Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265

 <210> 66
 <211> 304
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (188)..(188)

<223> X is Ser or Cys

<400> 66

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

Arg Leu Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

<210> 67

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (158)..(158)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (222)..(222)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (224)..(224)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (225)..(225)

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

<400> 67

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

1 5 10 15

Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

20 25 30
Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys Gly Pro Glu Leu Leu Met
35 40 45

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

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

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

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
245

<210> 68

<211> 285

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (169)..(169)

<223> X is Ser or Cys

<400> 68

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met

20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe

35 40 45

Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr

50 55 60

Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser

65 70 75 80

Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Leu Gly

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

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

 225 230 235 240
 Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu
 245 250 255
 Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser
 260 265 270
 Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 275 280 285
 <210> 69
 <211> 269
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><
 223> Synthetic
 <400> 69
 Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
 1 5 10 15
 Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
 20 25 30
 Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
 35 40 45
 Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
 50 55 60

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

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

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

 Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265
 <210> 70
 <211> 304
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 70
 Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
 1 5 10 15
 Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
 20 25 30
 Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35

40

45

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

290 295 300

<210> 71

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 71

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

1 5 10 15

Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser Gln

65 70 75 80

Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Arg Ala Asn Thr Asp

85 90 95

Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln Val Phe Pro Asn Ile

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205
 Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile
 210 215 220
 Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met
 225 230 235 240

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 245

<210> 72

<211> 285

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 72

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

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

Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro
 115 120 125
 Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 130 135 140
 Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn

145 150 155 160
 Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys
 165 170 175

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

Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu
 245 250 255
 Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser
 260 265 270
 Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 275 280 285

<210> 73

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (180)..(180)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (244)..(244)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (246)..(246)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (247)..(247)

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

<400> 73

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Met Arg Ala Asn Thr Asp Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe
 225 230 235 240
 Gln Asn Leu Xaa Val Xaa Xaa Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
 245 250 255
 Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265
 <210> 74
 <211> 304
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (188)..(188)
 <223> X is Ser or Cys
 <400> 74
 Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
 1 5 10 15
 Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
 20 25 30
 Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
 35 40 45
 Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
 50 55 60
 Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
 65 70 75 80
 Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
 85 90 95
 Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110
 Arg Gln Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu
 115 120 125
 Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu

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

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

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

<210> 75

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (158)..(158)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (222)..(222)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (224)..(224)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (225)..(225)

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

<400> 75

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

1 5 10 15

Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser Gln

65 70 75 80

Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Arg Ala Asn Thr Asp

85 90 95

Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln Val Phe Pro Asn Ile

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

	195						200					205							
Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Met	Asn	Leu	Asn	Phe	Gln	Asn	Leu	Xaa	Val	Xaa				
	210					215					220								
Xaa	Leu	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val	Ala	Gly	Phe	Asn	Leu	Leu	Met				
225					230					235								240	
Thr	Leu	Arg	Leu	Trp	Ser	Ser													
				245															
<210>	76																		
<211>	285																		
<212>	PRT																		
<213>	Artificial Sequence																		
<220><223>	Synthetic																		
<220><221>	MISC_FEATURE																		
<222>	(169)..(169)																		
<223>	X is Ser or Cys																		
<400>	76																		
Asp	Val	Lys	Val	Thr	Gln	Ser	Ser	Arg	Tyr	Leu	Val	Lys	Arg	Thr	Gly				
1				5				10						15					
Glu	Lys	Val	Phe	Leu	Glu	Cys	Val	Gln	Asp	Met	Asp	His	Glu	Asn	Met				
			20					25					30						
Phe	Trp	Tyr	Arg	Gln	Asp	Pro	Gly	Leu	Gly	Leu	Arg	Leu	Ile	Tyr	Phe				
			35					40					45						
Ser	Tyr	Asp	Val	Lys	Met	Lys	Glu	Lys	Gly	Asp	Ile	Pro	Glu	Gly	Tyr				
	50					55				60									
Ser	Val	Ser	Arg	Glu	Lys	Lys	Glu	Arg	Phe	Ser	Leu	Ile	Leu	Glu	Ser				
65				70				75					80						
Ala	Ser	Thr	Asn	Gln	Thr	Ser	Met	Tyr	Leu	Cys	Ala	Ser	Arg	Gln	Gly				
			85					90					95						
Asn	Thr	Gly	Glu	Leu	Phe	Phe	Gly	Glu	Gly	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Leu				
			100					105					110						
Glu	Asp	Leu	Arg	Asn	Val	Thr	Pro	Pro	Lys	Val	Ser	Leu	Phe	Glu	Pro				
	115					120		</											

Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

<210> 77

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 77

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

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

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

 <210> 78
 <211> 304
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 78

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15
Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys

20 25 30
Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45
Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60
Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro

65 70 75 80
Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95
Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110
Arg Gln Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu

115 120 125
Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu

130 135 140
Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu

145 150 155 160
Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp

165 170 175
Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln

180 185 190
Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg

195 200 205
Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln

210 215 220

Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser
225 230 235 240
Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
245 250 255
Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala
260 265 270
Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
275 280 285
Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
290 295 300
<210> 79
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 79
Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly
1 5 10 15
Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln Tyr
20 25 30
Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys Gly Pro Glu Leu Leu Met
35 40 45
Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln
50 55 60
Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser Gln
65 70 75 80
Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Arg Ala Asn Thr Asp
85 90 95
Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln Val Phe Pro Asn Ile
100 105 110
Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln
115 120 125

Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val
130 135 140

Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu
145 150 155 160

Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser
165 170 175

Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala
180 185 190

Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys
195 200 205

Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile
210 215 220

Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met
225 230 235 240

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
245

<210> 80

<211> 285

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 80

Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys Arg Thr Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met
20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe
35 40 45

Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr
50 55 60

Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser

65					70					75					80
Ala	Ser	Thr	Asn	Gln	Thr	Ser	Met	Tyr	Leu	Cys	Ala	Ser	Arg	Gln	Gly
				85						90					
Asn	Thr	Gly	Glu	Leu	Phe	Phe	Gly	Glu	Gly	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Leu
				100						105					
Glu	Asp	Leu	Arg	Asn	Val	Thr	Pro	Pro	Lys	Val	Ser	Leu	Phe	Glu	Pro
				115						120					
Ser	Lys	Ala	Glu	Ile	Ala	Asn	Lys	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu
				130						135					
Ala	Arg	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn
				145						150					
Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Cys	Thr	Asp	Pro	Gln	Ala	Tyr	Lys
				165						170					
Glu	Ser	Asn	Tyr	Ser	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala
				180						185					
Thr	Phe	Trp	His	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe
				195						200					
His	Gly	Leu	Ser	Glu	Glu	Asp	Lys	Trp	Pro	Glu	Gly	Ser	Pro	Lys	Pro
				210						215					
Val	Thr	Gln	Asn	Ile	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly
				225						230					
Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu
				245						250					
Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser
				260						265					
Thr	Leu	Val	Val	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asn	Ser			
				275						280					
<210>	81														
<211>	266														
<212>	PRT														
<213>	Artificial Sequence														

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (177)..(177)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (241)..(241)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (243)..(243)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (244)..(244)

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

<400> 81

Met Arg Leu Val Ala Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile

1 5 10 15

Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile

50 55 60

Ile His Gly Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile

65 70 75 80

Ile Thr Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr

85 90 95

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

100 105 110

Gly Ala Asn Asn Leu Phe Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Thr Val Ile

115 120 125

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

130 135 140

Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
145 150 155 160

Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys
165 170 175

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

180 185 190

Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu
195 200 205

Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu
210 215 220

Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu
225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260 265

<210> 82

<211> 305

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (189)..(189)

<223> X is Ser or Cys

<400> 82

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Tyr Met Gly Phe Tyr Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Leu Met Glu Ala Asp Ile Tyr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Val Ile

20 25 30

Gly Thr Gly Lys Lys Ile Thr Leu Glu Cys Ser Gln Thr Met Gly His
35 40 45

Asp Lys Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Asp Pro Gly Met Glu Leu His Leu

50				55				60							
Ile	His	Tyr	Ser	Tyr	Gly	Val	Asn	Ser	Thr	Glu	Lys	Gly	Asp	Leu	Ser
65				70				75				80			
Ser	Glu	Ser	Thr	Val	Ser	Arg	Ile	Arg	Thr	Glu	His	Phe	Pro	Leu	Thr
85				90				95							
Leu	Glu	Ser	Ala	Arg	Pro	Ser	His	Thr	Ser	Gln	Tyr	Leu	Cys	Ala	Ser
100				105				110							
Ser	Gly	Leu	Thr	Tyr	Thr	Asp	Thr	Gln	Tyr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Arg
115				120				125							
Leu	Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Arg	Asn	Val	Thr	Pro	Pro	Lys	Val	Ser
130				135				140							
Leu	Phe	Glu	Pro	Ser	Lys	Ala	Glu	Ile	Ala	Asn	Lys	Gln	Lys	Ala	Thr
145				150				155				160			
Leu	Val	Cys	Leu	Ala	Arg	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser
165				170				175							
Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Xaa	Thr	Asp	Pro
180				185				190							
Gln	Ala	Tyr	Lys	Glu	Ser	Asn	Tyr	Ser	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu
195				200				205							
Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	His	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys
210				215				220							
Gln	Val	Gln	Phe	His	Gly	Leu	Ser	Glu	Glu	Asp	Lys	Trp	Pro	Glu	Gly
225				230				235				240			
Ser	Pro	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Asn	Ile	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg
245				250				255							
Ala	Asp	Cys	Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser
260				265				270							
Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala
275				280				285							
Val	Leu	Val	Ser	Thr	Leu	Val	Val	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asn
290				295				300							

Ser

305

<210> 83

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (160)..(160)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (224)..(224)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (226)..(226)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (227)..(227)

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

<400> 83

Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile Ile

35 40 45

His Gly Leu Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile Ile

50 55 60

Thr Glu Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu Pro His Ala Thr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Asn Asn Leu Phe Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Thr Val Ile Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

245

<210> 84

<211> 286

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (170)..(170)

<223> X is Ser or Cys

<400> 84

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

1 5 10 15

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

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

 275 280 285
 <210> 85
 <211> 266
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 85
 Met Arg Leu Val Ala Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile
 1 5 10 15
 Ile Asp Ala Lys Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly
 20 25 30
 Arg Ala Ala Asn Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Asn Glu
 35 40 45

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

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

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

Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn
245 250 255
Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 86

<211> 305

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 86

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Tyr Met Gly Phe Tyr Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15
Gly Leu Met Glu Ala Asp Ile Tyr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Val Ile

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

85 90 95
Leu Glu Ser Ala Arg Pro Ser His Thr Ser Gln Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Gly Leu Thr Tyr Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115 120 125
Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
130 135 140
Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160
Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175
Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro
180 185 190
Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
195 200 205
Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
210 215 220
Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
225 230 235 240
Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
245 250 255
Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
260 265 270
Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
275 280 285
Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
290 295 300
Ser
305
<210> 87
<211> 249
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 87

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

245

<210> 88

<211> 286

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 88

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

1 5 10 15

Lys Lys Ile Thr Leu Glu Cys Ser Gln Thr Met Gly His Asp Lys Met

20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Asp Pro Gly Met Glu Leu His Leu Ile His Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Thr Val Ser Arg Ile Arg Thr Glu His Phe Pro Leu Thr Leu Glu Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

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

210 215 220
Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
225 230 235 240
Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
245 250 255
Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
260 265 270
Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

275 280 285
<210> 89
<211> 272
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (183)..(183)
<223> X is Thr or Cys
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (247)..(247)
<223> X is Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (249)..(249)
<223> X is Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, or Trp
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (250)..(250)
<223> X is Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<400> 89
Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15
Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro

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

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

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

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

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

<210> 90

<211> 304

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (188)..(188)

<223> X is Ser or Cys

<400> 90

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

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

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

Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 290 295 300

<210> 91

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (161)..(161)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (225)..(225)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (227)..(227)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (228)..(228)

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

<400> 91

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

1 5 10 15

Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His Leu Ile Ile Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

245

250

<210> 92

<211> 285

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (169)..(169)

<223> X is Ser or Cys

<400> 92

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

1

5

10

15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met

20

25

30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe

35

40

45

Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr

50

55

60

Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser

65

70

75

80

Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Gln Gly

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

130

135

140

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

145

150

155

160

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

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

 Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly
 225 230 235 240
 Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu
 245 250 255
 Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser
 260 265 270
 Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 275 280 285
 <210> 93

 <211> 272
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 93

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

 50 55 60
 Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
 65 70 75 80
 Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu

85 90 95
 Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
 100 105 110
 Met Ser Tyr Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly
 115 120 125
 Thr His Leu Ile Ile Gln Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val
 130 135 140
 Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe
 145 150 155 160
 Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly
 165 170 175
 Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser
 180 185 190
 Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys
 195 200 205
 Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val
 210 215 220
 Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn
 225 230 235 240
 Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu
 245 250 255
 Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265 270
 <210> 94
 <211> 304
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 94
 Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
 1 5 10 15
 Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys

20					25					30						
Arg	Thr	Gly	Glu	Lys	Val	Phe	Leu	Glu	Cys	Val	Gln	Asp	Met	Asp	His	
35					40					45						
Glu	Asn	Met	Phe	Trp	Tyr	Arg	Gln	Asp	Pro	Gly	Leu	Gly	Leu	Arg	Leu	
50					55					60						
Ile	Tyr	Phe	Ser	Tyr	Asp	Val	Lys	Met	Lys	Glu	Lys	Gly	Asp	Ile	Pro	
65					70					75					80	
Glu	Gly	Tyr	Ser	Val	Ser	Arg	Glu	Lys	Lys	Glu	Arg	Phe	Ser	Leu	Ile	
85					90					95						
Leu	Glu	Ser	Ala	Ser	Thr	Asn	Gln	Thr	Ser	Met	Tyr	Leu	Cys	Ala	Ser	
100					105					110						
Ser	Gln	Gly	Asn	Thr	Gly	Glu	Leu	Phe	Phe	Gly	Glu	Gly	Ser	Arg	Leu	
115					120					125						
Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Arg	Asn	Val	Thr	Pro	Pro	Lys	Val	Ser	Leu	
130					135					140						
Phe	Glu	Pro	Ser	Lys	Ala	Glu	Ile	Ala	Asn	Lys	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu	
145					150					155					160	
Val	Cys	Leu	Ala	Arg	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp	
165					170					175						
Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Cys	Thr	Asp	Pro	Gln	
180					185					190						
Ala	Tyr	Lys	Glu	Ser	Asn	Tyr	Ser	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	
195					200					205						
Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	His	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	
210					215					220						
Val	Gln	Phe	His	Gly	Leu	Ser	Glu	Glu	Asp	Lys	Trp	Pro	Glu	Gly	Ser	
225					230					235					240	
Pro	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Asn	Ile	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	
245					250					255						
Asp	Cys	Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	
260					265					270						

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
275 280 285

Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
290 295 300

<210> 95
<211> 250
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 95

Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu Gly
1 5 10 15
Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln Tyr
20 25 30
Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys Gly Pro Glu Leu Leu Met
35 40 45
Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala Gln
50 55 60
Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser Gln
65 70 75 80
Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Ser Tyr Ser Gly Gly
85 90 95
Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His Leu Ile Ile Gln
100 105 110
Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro
115 120 125
Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
130 135 140
Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys
145 150 155 160
Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile

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

225 230 235 240
Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
245 250

<210> 96

<211> 285

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 96

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

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

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

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

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

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

<210> 97

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (178)..(178)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (242)..(242)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (244)..(244)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (245)..(245)

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

<400> 97

Met Lys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu

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

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

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

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

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

<210> 98
 <211> 304
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (188)..(188)
 <223> X is Ser or Cys
 <400> 98

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

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

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

<210> 99

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (157)..(157)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (221)..(221)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (223)..(223)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (224)..(224)

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

<400> 99

Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser Val Arg Glu Gly Asp

1 5 10 15
Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser Ser Ser Thr Tyr Leu

20 25 30
Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu Gln Leu Leu Thr Tyr

35 40 45
Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln Arg Leu Thr Val Leu

50 55 60
Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg Ile Ala Asp Thr Gln

65 70 75 80
Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Pro Gly Gly Tyr Asn Lys

85 90 95
Leu Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Ala Val His Pro Asn Ile Gln

100 105 110
Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp

115 120 125
Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro

130 135 140
Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Xaa Val Leu Asp

145 150 155 160

Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn
165 170 175
Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr
180 185 190
Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser
195 200 205
Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Xaa Val Xaa Xaa
210 215 220
Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr
225 230 235 240
Leu Arg Leu Trp Ser Ser
245
<210> 100
<211> 285
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (169)..(169)
<223> X is Ser or Cys
<400> 100
Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys Arg Thr Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met
20 25 30
Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe
35 40 45
Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr
50 55 60
Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser
65 70 75 80
Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Ile Gly

	85	90	95
Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu			
	100	105	110
Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro			
	115	120	125
Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu			
	130	135	140
Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn			
145	150	155	160
Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys			
	165	170	175
Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala			
	180	185	190
Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe			
	195	200	205
His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro			
	210	215	220
Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly			
225	230	235	240
Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu			
	245	250	255
Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser			
	260	265	270
Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser			
	275	280	285
<210> 101			
<211> 267			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic			
<400> 101			
Met Lys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu			

1 5 10 15
 Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser

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

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

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

 210 215 220
 Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn
 225 230 235 240
 Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe
 245 250 255

Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

260

265

<210> 102

<211> 304

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 102

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

<210> 103

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 103

Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser Val Arg Glu Gly Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu Gln Leu Leu Thr Tyr

35 40 45

Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln Arg Leu Thr Val Leu

50 55 60

Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg Ile Ala Asp Thr Gln

65 70 75 80

Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Pro Gly Gly Tyr Asn Lys

85 90 95

Leu Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Ala Val His Pro Asn Ile Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Arg Leu Trp Ser Ser

245

<210> 104

<211> 285

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 104

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met

20 25 30

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

275 280 285

<210> 105

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 105

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

1 5 10 15

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20 25

<210> 106

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

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

1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile

20

<210> 107

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

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

1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile

20

<210> 108

<211> 600

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 108

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

Arg Leu Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Met Lys Ser Leu

325 330 335

Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser Trp Val Trp Ser

340 345 350

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

355 360 365

Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala

405 410 415

Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser

420 425 430

Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Arg Ala Asn Thr

435 440 445

Asp Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln Val Phe Pro Asn

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495
Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val

500 505 510
Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp

515 520 525
Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn

530 535 540
Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu

545 550 555 560
Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val

565 570 575
Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu

580 585 590

Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

595 600

<210> 109

<211> 600

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 109

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Met Lys Ser Leu

325 330 335
Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser Trp Val Trp Ser

340 345 350
Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu

355 360 365
Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln

370 375 380
Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys Gly Pro Glu Leu Leu

385 390 395 400
Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala

405 410 415
Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser

420 425 430
Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Arg Ala Asn Thr

435 440 445
Asp Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln Val Phe Pro Asn

450 455 460
Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser

465 470 475 480
Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn

485 490 495
Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val

500 505 510
Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp

515 520 525
Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn

530 535 540
Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu

545 550 555 560
Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val

565 570 575

Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu
580 585 590

Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595 600

<210> 110

<211> 598

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 110

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Tyr Met Gly Phe Tyr Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Leu Met Glu Ala Asp Ile Tyr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Val Ile
20 25 30

Gly Thr Gly Lys Lys Ile Thr Leu Glu Cys Ser Gln Thr Met Gly His
35 40 45

Asp Lys Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Asp Pro Gly Met Glu Leu His Leu

50 55 60

Ile His Tyr Ser Tyr Gly Val Asn Ser Thr Glu Lys Gly Asp Leu Ser
65 70 75 80

Ser Glu Ser Thr Val Ser Arg Ile Arg Thr Glu His Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Arg Pro Ser His Thr Ser Gln Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

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

115 120 125

Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
130 135 140

Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Arg Leu Val

325 330 335

Ala Arg Val Thr Val Phe Leu Thr Phe Gly Thr Ile Ile Asp Ala Lys

340 345 350

Thr Thr Gln Pro Pro Ser Met Asp Cys Ala Glu Gly Arg Ala Ala Asn

355 360 365

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

370 375 380

Tyr Arg Gln Ile His Ser Gln Gly Pro Gln Tyr Ile Ile His Gly Leu

385 390 395 400

Lys Asn Asn Glu Thr Asn Glu Met Ala Ser Leu Ile Ile Thr Glu Asp

405 410 415

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

420 425 430
Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Val Arg Val Ala Lys Ser Gly Ala Asn Asn

435 440 445
Leu Phe Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Thr Val Ile Pro Asn Ile Gln

450 455 460
Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp

465 470 475 480
Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro

485 490 495
Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp

500 505 510
Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn

515 520 525
Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr

530 535 540
Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser

545 550 555 560
Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val

565 570 575
Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr

580 585 590
Leu Arg Leu Trp Ser Ser

595

<210> 111

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 111

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270
Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val

275 280 285
Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

290 295 300
Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
305 310 315 320

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Met Lys Ser Leu
325 330 335
Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser Trp Val Trp Ser

340 345 350
Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu
355 360 365

Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln
370 375 380
Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys Gly Pro Glu Leu Leu
385 390 395 400
Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala

405 410 415
Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser
420 425 430

Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Ser Tyr Ser Gly
435 440 445
Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His Leu Ile Ile

450 455 460
Gln Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp

465 470 475 480
Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
485 490 495

Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp
500 505 510

Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala
515 520 525
Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys
530 535 540
Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr
545 550 555 560
Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn
565 570 575
Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe
580 585 590
Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595 600

<210> 112

<211> 598

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 112

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15
Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30
Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45
Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
50 55 60
Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
65 70 75 80
Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
85 90 95
Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

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

115 120 125
Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu

130 135 140
Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu

145 150 155 160
Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp

165 170 175
Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln

180 185 190
Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg

195 200 205
Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln

210 215 220
Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser

225 230 235 240
Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala

245 250 255
Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala

260 265 270
Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val

275 280 285
Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

290 295 300
Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys

305 310 315 320
Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Lys Thr Phe Ala

325 330 335
Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu Asp Cys Met Ser Arg

340 345 350
Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser Val Arg Glu Gly Asp

355 360 365
Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser Ser Ser Thr Tyr Leu

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

435 440 445
Leu Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Ala Val His Pro Asn Ile Gln
450 455 460
Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp
465 470 475 480
Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro
485 490 495
Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp

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

565 570 575
Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr
580 585 590
Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595

<210> 113

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

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

1 5 10 15

Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile

20

<210> 114

<211> 1800

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 114

atggccatcc ggctgctgtg ctatatgggc ttctactttc tgggcgccgg cctgatggag 60

gccgatatct atcagacccc aagatactg gtcacggca caggcaagaa gatcacctg 120

gagtgttccc agacaatggg ccacgataag atgtactggg atcagcagga ccccgcatg 180

gagctgcacc tgatccacta cagctatggc gtgaactcca ccgagaaggg cgacctgagc 240

tccgagagca cagtgtcccg gatcagaacc gagcacttcc cctgacact ggagtctgcc 300

cggccttctc acaccagcca gtacctgtgc gcctctagcg gcctgaccta tacagatacc 360

cagtacttcg gaccaggaac aaggctgacc gtgctggagg acctgaggaa cgtgacccca 420

cctaagggtg ctctgtttga gcccagcaag gccgagatcg ccaataagca gaaggccacc 480

ctggtgtgcc tggccagagg cttctttcct gatcacgtgg agctgtcctg gtgggtgaac 540

ggcaaggagg tgcactctgg cgtgtgcacc gaccacagg cctataagga gtccaattac 600

tcttattgtc tgcctctag gctgcgcgtg agcgccacat tctggcacia ccctaggaat 660

cacttccgct gccaggtgca gtttcacggc ctgtccgagg aggataagtg gccagagggc 720

tctcctaagc cagtgaccca gaacatcagc gccgaggcat ggggaagggc agactgtgga 780

atcaccagcg cctcctacca gcaggcggtg ctgtccgcca caatcctgta tgagatcctg 840

ctgggcaagg ccacctgta cgccgtgctg gtgtctacac tgggtggtcat ggctatggtg 900

aagcgcaaga acagccgggc aaagagatct ggaagcggag ccaccaattt ttccctgctg 960

aagcaggcag gcgatgtgga ggagaatcca ggacctatga ggctggtggc aagagtgaca 1020

gtgttcctga catttggcac catcatcgat gccaaagacca cacagccacc cagcatggac	1080
tgcgcagagg gaagggcagc aaacctgccc tgtaatcaca gcaccatctc cggcaacgag	1140
tacgtgtatt ggtacagaca gatccactct cagggccctc agtacatcat ccacggcctg	1200
aagaacaatg agacaaatga gatggccagc ctgatcatca ccgaggatag gaagagctcc	1260
acactgatcc tgcctcacgc cacactgagg gacaccgccg tgtactattg catcgtgaga	1320
gtggccaagt cggcgcccaa caatctgttc ttggcacag gcaccaggct gaccgtgac	1380
ccaaacatcc agaatccaga gcccgccgtg tatcagctga aggacccccg ctctcaggat	1440
agcacactgt gcctgttcac cgactttgat agccagatca acgtgccaa gacaatggag	1500
tccggcacat tcatcacga caagtgcgtg ctggacatga aggtatgga ctccaagtct	1560
aacggcgcca tcgctggtc caatcagaca tctttcacct gccaggatat ctttaaggag	1620
acaaatgcca cctacccttc tagcgacgtg ccatgtgatg ccacactgac cgagaagagc	1680
ttcgagaccg acatgaacct gaattttcag aacctgctgg tcatcgtgct gaggatcctg	1740
ctgctgaagg tggccggctt taatctgctg atgacactgc gcctgtggtc ctcttgataa	1800
<210> 115	
<211> 1815	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 115	
atggccatcc ggctgctgtg cagagtggcc ttctgttttc tggccgtggg cctggtggat	60
gtgaagtgta cccagagctc caggtacctg gtgaagcgca caggcgagaa ggtgttcctg	120
gagtgcgtgc aggacatgga tcacgagaac atgttttggg ataggcagga ccctggactg	180
ggactgaggc tgatctactt cagctatgat gtgaagatga aggagaaggg cgacatccca	240
gagggtact ctgtgagccg ggagaagaag gacgggttca gcctgacct ggagtccgc	300
tctaccaacc agacatccat gtatctgtgc gcctctagcc agggcaatac cggcgagctg	360
ttctttggag agggatcccg gctgaccgtg ctggaggatc tgagaaacgt gacacccct	420
aaggtgtctc tgttcgagcc cagcaaggcc gagatcgcca ataagcagaa ggccaccctg	480
gtgtgcctgg caaggggctt ctttctgat cacgtggagc tgtcttggg ggtgaacggc	540
aaggaggtgc acagcggcgt gtgcaccgac ccacaggcct acaaggagag caattactcc	600
tattgtctgt cctctcggt gagagtgagc gccacatitt ggcacaaccc aaggaatcac	660
ttccgctgcc aggtgcagtt tcacggcctg tctgaggagg ataagtggcc agagggaagc	720

ccaaagccag tgaccagaa catctccgcc gaggcatggg gaagagcaga ctgtggcatc 780
accagcgct cctaccagca gggcgtgctg tccgccacaa tctgtacga gatcctgctg 840
ggcaaggcca cctgtatgc cgtgctggtg tctacactgg tggatcatggc tatggtgaag 900
aggaagaaca gcagggcaaa gcggagcggg agcggagcca ccaatttctc cctgctgaag 960
caggcaggcg atgtggagga gaacctgga ccaatgatga agagcctgcg cgtgctgctg 1020

gtcatcctgt ggctgcagct gtctgggtg tggctcagc agaaggaggt ggagcaggac 1080
ccaggacctc tgagcgtgcc agaggagca atcgtgtccc tgaactgcac ctactccaat 1140
tctgccttcc agtacttcat gtggtaccgg cagtattcca gaaagggccc tgagctgctg 1200
atgtacacct atagctcgg caataaggag gatggccggt tcacagccca ggtggacaag 1260
tctagcaagt acatctccct gtttatcaga gactctcagc caagcgattc cgccacatac 1320
ctgtgcgcaa tgtcttatag cggaggagga gcagacggac tgaccttcgg caagggcaca 1380
cacctgatca tccagcccaa catccagaat ccagagcccg ccgtgtatca gctgaaggac 1440

cctaggtctc aggatagcac cctgtgcctg ttcacagact ttgattcca gatcaacgtg 1500
cccaagacaa tggagtctgg cacctttatc acagacaagt gcgtgctgga catgaaggct 1560
atggactcca agtctaaccg cgccatcgcc tggagcaatc agacctcctt cacatgccag 1620
gatatcttta aggagaccaa tgccacatac ctttctctg acgtgccatg tgatgccacc 1680
ctgacagaga agagcttga gaccgacatg aacctgaatt ttcagaacct gctggctcatc 1740
gtgctgagga tctgtgctg gaaggtggcc ggcttcaatc tgctgatgac actgcgcctg 1800
tggagctcct gataa 1815

<210> 116

<211> 1800

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 116

atggccatcc ggctgctgtg cagagtggcc ttctgttttc tggccgtggg cctggtggat 60
gtgaaggatga cccagagctc ccggtatctg gtgaagagaa caggcgagaa ggtgtttctg 120
gagtgcgtgc aggacatgga tcacagaaac atgttctggt acaggcagga cccaggactg 180
ggactgagac tgatctatct ttcctacgat gtgaagatga aggagaaggg cgacatcccc 240
gagggtatct ccgtgtctag ggagaagaag gagcgggtca gcctgatcct ggagagcgcc 300
tccaccaacc agacaagcat gtacctgtgc gcctccagga tcggcaatac cggcgagctg 360

ttctttggag agggaagcag gctgaccgtg ctggaggacc tgcgcaacgt gacaccccct 420
 aaggtgtccc tgittgagcc ttctaaggcc gagatcgcca ataagcagaa ggccaccctg 480
 gtgtgcctgg caaggggctt ctttcagat cacgtggagc tgtcttggtg ggtgaacggc 540
 aaggaggtgc acagcggcgt gtgcaccgac ccacaggcct ataaggagtc taattacagc 600
 tattgtctgt ctagccggct gagagtgtcc gccacattct ggcaacaacc caggaatcac 660
 tticgtgcc aggtgcagtt ccacggcctg tctgaggagg ataagtggcc tgagggaagc 720
 ccaaagccag tgaccagaa tatctccgcc gaggcattggg gaagggcaga ctgtggaatc 780

 acctctgcca gctaccagca gggcgtgctg agcgccacaa tctgtatga gatcctgctg 840
 ggcaaggcca cctgtacgc cgtgctgggtg tccacactgg tggcatggc tatggtgaag 900
 agaaagaact ctagggcaaa gcggagcggg tctggagcaa ccaacttcag cctgctgaag 960
 caggcaggcg atgtggagga gaacctgga ccaatgaaga cattcgccgg cttctctttt 1020
 ctgttcctgt ggctgcagct ggattgcatg agccggggag aggacgtgga gcagagcctg 1080
 tttctgtccg tgagagaggg cgattcctct gtgatcaatt gtacctatac agacagctcc 1140
 tctacctacc tgtattggta caagcaggag cctggagcag gactgcagct gctgacctac 1200

 atcttctcca acatggacat gaagcaggat cagaggctga cagtgtgct gaataagaag 1260
 gacaagcacc tgagcctgag gatcgagac acccagacag gcgattccgc catctatttt 1320
 tgtgccccag gcggctacaa caagctgac ttcggagcag gaaccaggct ggccgtgcac 1380
 cctaacatcc agaatccga gcctgccgtg tatcagctga aggaccacg ctcccaggat 1440
 tctaccctgt gcctgtttac agacttcgat tcccagatca atgtgcctaa gacaatggag 1500
 tctggcacct ttatcacaga caagtgcgtg ctggacatga aggctatgga cagcaagtcc 1560
 aacggcgcca tcgctggtc taatcagacc agctttacat gccaggatat cttcaaggag 1620

 accaagcca cataccaag ctccgacgtg cctgtgatg ccacctgac agagaagagc 1680
 tttagaccg acatgaacct gaatttcag aacctgctgg tcatcgtgct gcggatcctg 1740
 ctgctgaagg tgccggctt caatctgtg atgacactga gactgtggtc tagctgataa 1800

 <210> 117
 <211> 1806
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 117

 atggccatcc ggctgctgtg cagagtggcc ttctgttttc tggccgtggg cctggtgac 60
 gtgaaggtga cccagagctc caggtacctg gtgaagcgca caggcgagaa ggtgttcctg 120

gagtgcgctgc aggacatgga tcacgagaac atgttttgggt ataggcagga tccaggactg 180

ggactgaggc tgatctactt ctcttatgac gtgaagatga aggagaaggg cgatatccct 240

gagggtact ctgtgagccg ggagaagaag gagcggttca gcctgatcct ggagtccgcc 300

tctaccaacc agacaagcat gtacctgtgc gcctcccggc tgggaaatac cggagagctg 360

ttctttggcg agggctcccg gctgacagtg ctggaggatc tccggaatgt gacccccct 420

aaggtgagcc tgttcgagcc ttccaaggcc gagatcgcca acaagcagaa ggccaccctg 480

gtgtgcttg caaggggctt ctttcagat cacgtggagc tgtcctggtg ggtgaatggc 540

aaggaggtgc actctggcgt gtgcaccgac ccacaggcct acaaggagtc caactactct 600

tattgtctgt ccctcggct gagagtgagc gccacat ttt ggcaaaccc ccggaatcac 660

ttcagatgcc aggtgcagtt tcacggcctg tccgaggagg ataagtggcc tgagggtctt 720

ccaaagcccg tgaccagaa catcagcgcc gaggcattggg gaagggcaga ctgtggcatc 780

acctccgct cttatcagca gggcgtgctg tccgccacaa tccgtacga gatcctgctg 840

ggcaaggcca cctgtatgc cgtgtgtgtg tctacactgg tggatcatggc tatggtgaag 900

agaaagaaca gcagggcaaa gcggagcgga agcggagcaa ccaatttcag cctgctgaag 960

caggcaggcg atgtggagga gaacctggg cccatgatga aaagcttgcg ggtgtgtctg 1020

gtgatccttt ggtccagct aagttgggtc tgggtctcaac agaaggaggt ggaacaggac 1080

cccggcccc tgiccgttcc tgaggcgct atcgtgtccc tcaactgcac ttactcaaat 1140

tccggttcc agtacttcat gtggtatgc cagtactccc gcaaggggcc agagtgtctg 1200

atgtatacat acagctcggg caacaaggag gacggcgcgt tcaccgcaca ggtcgataaa 1260

tcgtccaagt acatcagcct ttttattcgt gacagccagc cctctgattc tgctacctac 1320

ctgtgcgcca tgagggccaa cacggacaag ctgatcttcg gcaccggcac ccgcctgcag 1380

gtgttccta atatccagaa tcccagccc gcggtgtacc agctgaagga cccagaagc 1440

caggattcca cctgtgcct gttcacagac ttgatagcc agatcaacgt gccaagaca 1500

atggagtccg gcaccttcat cacagacaag tgcgtgtcgg acatgaagc tatggactct 1560

aagagcaacg gcgccatgc ctggtccaat cagacctctt tcacatgcca ggatatcttt 1620

aaggagacaa acgccacata ccctagctcc gacgtgcat gtgatgccac cctgacagag 1680

aagagcttcg agacagacat gaacctgaat ttccagaacc tgctggtcat cgtgtgagg 1740

atcctgctgc tgaaggtagc cggtttaat ctgctgatga cactgcgcct gtggtctagc 1800

tgataa 1806

<210> 118

<211> 1806

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 118

```
atggccattc gcctgctgtg ccgagtcgcg ttctgctttc tggccgtggg ttggttgac      60
gtgaagggtca ctacagagctc ccgctacctg gtgaagcgca ccggcgagaa ggtgttcctg    120
gaatgcgtgc aggacatgga tcacagagaat atgttttggg atcgccagga ccccgccctg    180
ggccttaggc tcactacttt ctcttacgat gtaaagatga aagagaaagg tgacatccct    240
gaaggctact ccgtgtccag agagaagaag gagcgtttca gtctaatacct ggagtccgcc    300
tccaccaacc agacatctat gtatctgtgc gcctcacgcc agggcaacac gggggagctg    360
```

```
ttcttcggag agggctcccg tctgaccgtc ctggaggatc tccggaatgt gacccccct      420
aaggtgagcc tgttcgagcc ttccaaggcc gagatcgcca acaagcagaa ggccaccctg    480
gtgtgcctgg caaggggctt ctttcagat cacgtggagc tgtcctgggt ggtgaatggc    540
aaggaggtgc actctggcgt gtgcaccgac ccacagccct acaaggagtc caactactct    600
tattgtctgt cctctcggtt gagagtgagc gccacatfff ggcaaaccc ccggaatcac    660
ttcagatgcc aggtgcagtt tcacggcctg tccgaggagg ataagtggcc tgagggtctt    720
ccaaagcccg tgaccagaa catcagcgcc gaggcattggg gaagggcaga ctgtggcatc    780
```

```
acctccgcct cttatcagca gggcgtgctg tccgccacaa tctgttacga gatcctgctg      840
ggcaaggcca cctgtatgc cgtgtctggtg tctacactgg tggatcatgg tatggtgaag    900
agaaagaaca gcagggcaaa gcggagcgga agcggagcaa ccaatttcag cctgctgaag    960
caggcaggcg atgtggagga gaaccttggg cccatgatga aaagcttgcg ggtgctgctg   1020
gtgatccttt ggctccagct aagtgggtc tggctcaac agaaggaggt ggaacaggac   1080
cccggcccc tgtccgttcc tgagggcgtt atcgtgtccc tcaactgcac ttactcaaat   1140
tccgcgttcc agtacttcat gtggtatcgc cagtactccc gcaaggggcc agagctgctg   1200
```

```
atgtatacat acagctcggg caacaaggag gacggccgct tcaccgcaca ggtcgataaa      1260
tcgtccaagt acatcagcct ttttattcgt gacagccagc cctctgattc tgctacctac    1320
ctgtgcgcca tgagggccaa cacggacaag ctgatcttcg gcaccggcac ccgcctgcag    1380
gtgttccta atatccagaa tcccagcccc gcggtgtacc agctgaagga cccagaagc    1440
caggattcca ccctgtgctt gttcacagac ttgatagcc agatcaacgt gcccagaca    1500
atggagtcgg gcaccttcat cacagacaag tgcgtgctgg acatgaaggc tatggactct    1560
```

aagagcaacg gcgccatcgc ctggccaat cagacctctt tcacatgccg ggatatcttt 1620

aaggagacaa acgccacata ccctagctcc gacgtgccat gtgatgccac cctgacagag 1680

aagagcttcg agacagacat gaacctgaat ttccagaacc tgctggatcat cgtgctgagg 1740

atcctgctgc tgaaggaggc cggctttaat ctgctgatga cactgcgcct gtggtctagc 1800

tgataa 1806

<210> 119

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

Thr Ile Ser Gly Thr Asp Tyr

1 5

<210> 120

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

Gly Leu Thr Ser Asn

1 5

<210> 121

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

Cys Ile Leu Arg Ala Pro Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe

1 5 10

<210> 122

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

Met Asp His Glu Asn

1 5

<210> 123

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Ser Tyr Asp Val Lys Met

1 5

<210> 124

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

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

1 5 10

<210> 125

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

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

1 5 10 15

His Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp Tyr Ile His

20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val Ile His Gly

35 40 45

Leu Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala Ile Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Lys Val Leu Ala

100 105

<210> 126

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met

20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe

35 40 45

Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr

50 55 60

Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser

65 70 75 80

Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Gln Gly

85 90 95

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

100 105 110

<210> 127

<211> 128

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

Met Lys Leu Val Thr Ser Ile Thr Val Leu Leu Ser Leu Gly Ile Met

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Pro Val His Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp

35 40 45

Tyr Ile His Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val

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

115 120 125
 <210> 128
 <211> 131
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 128

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

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

Arg Gln Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu
 115 120 125
 Thr Val Leu
 130

<210> 129

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

Ala Thr Gly Tyr Pro Ser

1 5

<210> 130

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys

1 5

<210> 131

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

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

1 5 10 15

<210> 132

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

Met Asp His Glu Asn

1 5

<210> 133

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

Ser Tyr Asp Val Lys Met

1 5

<210> 134

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

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

1 5 10

<210> 135

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

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

1 5 10 15

Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly Tyr Pro Ser Leu

20 25 30

Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln Leu Leu Lys

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys Gly Ser Val Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Ser Tyr Gln Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Ile

100 105 110

Pro

<210> 136

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met

20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe

35 40 45

Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr

50 55 60

Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser

65 70 75 80

Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Gln Gly

85 90 95

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

100 105 110

<210> 137

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

Met Asn Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly

35 40 45

Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys

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

<210

> 138

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

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

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

115 120 125
 Thr Val Leu

130

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Thr Ser Asp Pro Ser Tyr Gly

1 5

<210> 140

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn

1 5

<210> 141

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 141

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

1 5 10 15

<210> 142

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

Met Asp His Glu Asn

1 5

<210> 143

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

Ser Tyr Asp Val Lys Met

1 5

<210> 144

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 144

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

1 5 10 15

<210> 145

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr Glu Gly Arg Tyr Ser

50 55 60

Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn Leu Val Ile Ser Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Leu

115

<210> 146

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

Ser Arg Tyr Leu Val Lys Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys

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

65 70 75 80
Met Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Leu Gly Val Gly Ser Asn Tyr Gly Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Thr Val Val
100 105

<210> 147

<211> 136

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

Met Ser Leu Ser Ser Leu Leu Lys Val Val Thr Ala Ser Leu Trp Leu

1 5 10 15
Gly Pro Gly Ile Ala Gln Lys Ile Thr Gln Thr Gln Pro Gly Met Phe

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

85 90 95

Leu Val Ile Ser Ala Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys

100

105

110

Ala Met Arg Glu Arg Ser Gly Thr Ala Ser Lys Leu Thr Phe Gly Thr

115

120

125

Gly Thr Arg Leu Gln Val Thr Leu

130

135

<210> 148

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1

5

10

15

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

20

25

30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35

40

45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50

55

60

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

65

70

75

80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85

90

95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100

105

110

Ser Leu Gly Val Gly Ser Asn Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr

115

120

125

Arg Leu Thr Val Val

130

<210>

> 149

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

1 5

<210> 150

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Thr Tyr Ser Ser Gly Asn

1 5

<210> 151

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

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

1 5 10 15

<210> 152

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 152

Met Asp His Glu Asn

1 5

<210> 153

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Ser Tyr Asp Val Lys Met

1 5

<210> 154

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 154

Cys Ala Ser Ser Thr Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10

<210> 155

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

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

1 5 10 15

Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His Leu Ile Ile Gln

100 105 110

Pro

<210> 156

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met

20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe

35 40 45

Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr

50 55 60

Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser

65 70 75 80

Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Thr Gly

85 90 95

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

100 105 110

<210> 157

<211> 135

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Met Ser Tyr Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly
115 120 125

Thr His Leu Ile Ile Gln Pro
130 135

<210> 158
<211> 131
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 158

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Thr Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu
115 120 125

Thr Val Leu
130

<210> 159
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 159

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

1 5

<210> 160

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 160

Thr Tyr Ser Ser Gly Asn

1 5

<210> 161

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 161

Cys Ala Met Arg Ala Asn Thr Asp Lys Leu Ile Phe

1 5 10

<210> 162

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

Met Asp His Glu Asn

1 5

<210> 163

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

Ser Tyr Asp Val Lys Met

1 5

<210> 164

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 164

Cys Ala Ser Arg Val Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe

1 5 10

<210> 165

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

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

1 5 10 15

Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser Gln

65 70 75 80

Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Arg Ala Asn Thr Asp

85 90 95

Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln Val Phe Pro

100 105 110

<210> 166

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 166

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met

20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe

35 40 45

Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr

50 55 60

Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser

65 70 75 80

Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Val Gly

85 90 95

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

100 105 110

<210> 167

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Met Arg Ala Asn Thr Asp Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu

115 120 125

Gln Val Phe Pro

130

<210> 168

<211> 131

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

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

115 120 125

Thr Val Leu

130

<210> 169

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

Thr Ser Asp Pro Ser Tyr Gly

1 5

<210> 170

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn

1 5

<210> 171

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 171

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

1 5 10 15

<210> 172

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 172

Met Asp His Glu Asn

1 5

<210> 173

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 173

Ser Tyr Asp Val Lys Met

1 5

<210> 174

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

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

1 5 10

<210> 175

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 175

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

 50 55 60

Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr Glu Gly Arg Tyr Ser

Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn Leu Val Ile Ser Ala

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Val Thr Leu

 115

<210> 176

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 176

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met

 20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe

 35 40 45

Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr

50

55

60

Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Thr

<210> 177

<211> 136

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 177

Met Ser Leu Ser Ser Leu Leu Lys Val Val Thr Ala Ser Leu Trp Leu

1

5

10

15

Gly Pro Gly Ile Ala Gln Lys Ile Thr Gln Thr Gln Pro Gly Met Phe

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

Met Ile Phe Leu Ile Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr

65

70

75

80

Glu Gly Arg Tyr Ser Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn

85

90

95

Leu Val Ile Ser Ala Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys

100

105

110

Ala Met Arg Glu Arg Thr Gly Thr Ala Ser Lys Leu Thr Phe Gly Thr

115

120

125

Gly Thr Arg Leu Gln Val Thr Leu

130

135

<210> 178

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 178

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1

5

10

15

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

20

25

30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35

40

45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50

55

60

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

65

70

75

80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85

90

95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100

105

110

Ser Pro Gly Thr Glu Asn Ser Pro Leu His Phe Gly Asn Gly Thr Arg

115

120

125

Leu Thr Val Thr

130

<210> 179

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 179

Thr Ser Asp Pro Ser Tyr Gly

1

5

<210> 180

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 180

Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn

1 5

<210> 181

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 181

Cys Ala Met Arg Glu Arg Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe

1 5 10 15

<210> 182

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 182

Met Asp His Glu Asn

1 5

<210> 183

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

Ser Tyr Asp Val Lys Met

1 5

<210> 184

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 184

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

1 5 10

<210> 185

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 185

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

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

 35 40 45

Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr Glu Gly Arg Tyr Ser

 50 55 60

Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn Leu Val Ile Ser Ala

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

Val His Pro

 115

<210> 186

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 186

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met

 20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe

35 40 45
Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr

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

<210> 187

<211> 136

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

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

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

115 120 125

Gly Thr Ser Leu Ile Val His Pro

130 135

<210> 188

<211> 132

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 188

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

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

115 120 125

Leu Ser Ile Leu

130

<210> 189

<211> 265

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (176)..(176)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (240)..(240)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (242)..(242)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (243)..(243)

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

<400> 189

Met Lys Leu Val Thr Ser Ile Thr Val Leu Leu Ser Leu Gly Ile Met

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Pro Val His Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp

35 40 45

Tyr Ile His Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val

50 55 60

Ile His Gly Leu Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Lys Val Leu Ala

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Xaa
165 170 175

Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala
180 185 190

Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr
195 200 205

Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
210 215 220

Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Xaa
225 230 235 240

Val Xaa Xaa Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
245 250 255

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 190

<211> 304

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (188)..(188)

<223> X is Ser or Cys

<400> 190

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
50 55 60

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

65					70					75					80				
Glu	Gly	Tyr	Ser	Val	Ser	Arg	Glu	Lys	Lys	Glu	Arg	Phe	Ser	Leu	Ile				
85					90					95									
Leu	Glu	Ser	Ala	Ser	Thr	Asn	Gln	Thr	Ser	Met	Tyr	Leu	Cys	Ala	Ser				
100					105					110									
Arg	Gln	Gly	Asn	Thr	Gly	Glu	Leu	Phe	Phe	Gly	Glu	Gly	Ser	Arg	Leu				
115					120					125									
Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Arg	Asn	Val	Thr	Pro	Pro	Lys	Val	Ser	Leu				
130					135					140									
Phe	Glu	Pro	Ser	Lys	Ala	Glu	Ile	Ala	Asn	Lys	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu				
145					150					155					160				
Val	Cys	Leu	Ala	Arg	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp				
165					170					175									
Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Xaa	Thr	Asp	Pro	Gln				
180					185					190									
Ala	Tyr	Lys	Glu	Ser	Asn	Tyr	Ser	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg				
195					200					205									
Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	His	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln				
210					215					220									
Val	Gln	Phe	His	Gly	Leu	Ser	Glu	Glu	Asp	Lys	Trp	Pro	Glu	Gly	Ser				
225					230					235					240				
Pro	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Asn	Ile	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala				
245					250					255									
Asp	Cys	Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala				
260					265					270									
Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val				
275					280					285									
Leu	Val	Ser	Thr	Leu	Val	Val	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asn	Ser				
290					295					300									
<210>	191																		
<211>	246																		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (157)..(157)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (221)..(221)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (223)..(223)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (224)..(224)

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

<400> 191

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

1 5 10 15

His Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp Tyr Ile His

20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val Ile His Gly

35 40 45

Leu Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala Ile Ala Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro
130 135 140
Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Xaa Val Leu Asp
145 150 155 160
Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn
165 170 175
Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr
180 185 190
Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser
195 200 205
Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Xaa Val Xaa Xaa
210 215 220
Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr
225 230 235 240
Leu Arg Leu Trp Ser Ser
245
<210> 192
<211> 285
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (169)..(169)
<223> X is Ser or Cys
<400> 192
Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys Arg Thr Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met
20 25 30
Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe
35 40 45
Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr

50						55						60					
Ser	Val	Ser	Arg	Glu	Lys	Lys	Glu	Arg	Phe	Ser	Leu	Ile	Leu	Glu	Ser		
65						70						75					
Ala	Ser	Thr	Asn	Gln	Thr	Ser	Met	Tyr	Leu	Cys	Ala	Ser	Arg	Gln	Gly		
					85						90						
Asn	Thr	Gly	Glu	Leu	Phe	Phe	Gly	Glu	Gly	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Leu		
					100						105						
Glu	Asp	Leu	Arg	Asn	Val	Thr	Pro	Pro	Lys	Val	Ser	Leu	Phe	Glu	Pro		
					115						120						
Ser	Lys	Ala	Glu	Ile	Ala	Asn	Lys	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu		
					130						135						
Ala	Arg	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp	Trp	Val	Asn		
145						150						155					
Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Xaa	Thr	Asp	Pro	Gln	Ala	Tyr	Lys		
					165						170						
Glu	Ser	Asn	Tyr	Ser	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg	Val	Ser	Ala		
					180						185						
Thr	Phe	Trp	His	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln	Val	Gln	Phe		
					195						200						
His	Gly	Leu	Ser	Glu	Glu	Asp	Lys	Trp	Pro	Glu	Gly	Ser	Pro	Lys	Pro		
					210						215						
Val	Thr	Gln	Asn	Ile	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala	Asp	Cys	Gly		
225						230						235					
Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala	Thr	Ile	Leu		
					245						250						
Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Leu	Val	Ser		
					260						265						
Thr	Leu	Val	Val	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asn	Ser					
					275						280						
<210>	193																
<211>	265																

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 193

Met Lys Leu Val Thr Ser Ile Thr Val Leu Leu Ser Leu Gly Ile Met

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Pro Val His Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp

35 40 45

Tyr Ile His Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val

50 55 60

Ile His Gly Leu Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Lys Val Leu Ala

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu
 225 230 235 240
 Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu

245 250 255
 Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265

<210> 194

<211> 304

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 194

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

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

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

<210> 195

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 195

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

1 5 10 15

His Leu Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp Tyr Ile His

20 25 30

Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val Ile His Gly

35 40 45

Leu Thr Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala Ile Ala Glu
 50 55 60
 Asp Arg Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu His Arg Ala Thr Leu Arg Asp
 65 70 75 80
 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Ile Leu Arg Ala Pro Ser Gly Thr Tyr Lys
 85 90 95
 Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Lys Val Leu Ala Asn Ile Gln
 100 105 110
 Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp
 115 120 125
 Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro
 130 135 140
 Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp
 145 150 155 160
 Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn
 165 170 175
 Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr
 180 185 190
 Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser
 195 200 205
 Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val
 210 215 220
 Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr
 225 230 235 240
 Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 245
 <210> 196
 <211> 285
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 196

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

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

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

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

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

245 250 255
Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser
260 265 270

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

275 280 285

<210> 197

<211> 270

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (181)..(181)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (245)..(245)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (247)..(247)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (248)..(248)

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

<400> 197

Met Asn Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly

35 40 45

Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln

50 55 60

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

65						70						75						80
Phe	Glu	Ala	Thr	Tyr	Arg	Lys	Glu	Thr	Thr	Ser	Phe	His	Leu	Glu	Lys			
					85						90						95	
Gly	Ser	Val	Gln	Val	Ser	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Leu	Arg			
					100						105						110	
Leu	Ser	Gly	Ala	Gly	Ser	Tyr	Gln	Leu	Thr	Phe	Gly	Lys	Gly	Thr	Lys			
					115						120						125	
Leu	Ser	Val	Ile	Pro	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Glu	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln			
					130						135						140	

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

Ile	Phe	Lys	Glu	Thr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Pro	Ser	Ser	Asp	Val	Pro	Cys
210						215					220				
Asp	Ala	Thr	Leu	Thr	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Met	Asn	Leu	Asn
225						230					235				240
Phe	Gln	Asn	Leu	Xaa	Val	Xaa	Xaa	Leu	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val
					245					250					255
Ala	Gly	Phe	Asn	Leu	Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu	Trp	Ser	Ser		
				260					265					270	

<210> 198

<211> 304

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

$\langle 220 \rangle \langle 223 \rangle$ Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (188)..(188)

<223> X is Ser or Cys

<400> 198

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

[illegible]

```

<210> 199
<211> 250
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (161)..(161)
<223> X is Thr or Cys
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (225)..(225)
<223> X is Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (227)..(227)
<223> X is Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, or Trp
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (228)..(228)
<223> X is Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp
<400> 199

```

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

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

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

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

 195 200 205
 Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu
 210 215 220
 Xaa Val Xaa Xaa Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn
 225 230 235 240
 Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 245 250

 <210> 200
 <211> 285
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (169)..(169)

<223> X is Ser or Cys

<400> 200

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met

20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe

35 40 45

Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr

50 55 60

Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser

65 70 75 80

Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Gln Gly

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro

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

245 250 255
Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser
260 265 270
Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
275 280 285

<210> 201

<211> 270

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 201

Met Asn Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Gly
1 5 10 15

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

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val

245 250 255

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

260 265 270

<210> 202

<211> 304

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 202

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50

55

60

Ile	Tyr	Phe	Ser	Tyr	Asp	Val	Lys	Met	Lys	Glu	Lys	Gly	Asp	Ile	Pro
65				70				75				80			
Glu	Gly	Tyr	Ser	Val	Ser	Arg	Glu	Lys	Lys	Glu	Arg	Phe	Ser	Leu	Ile
85				90				95							
Leu	Glu	Ser	Ala	Ser	Thr	Asn	Gln	Thr	Ser	Met	Tyr	Leu	Cys	Ala	Ser
100				105				110							
Ser	Gln	Gly	Asn	Thr	Gly	Glu	Leu	Phe	Phe	Gly	Glu	Gly	Ser	Arg	Leu
115				120				125							
Thr	Val	Leu	Glu	Asp	Leu	Arg	Asn	Val	Thr	Pro	Pro	Lys	Val	Ser	Leu
130				135				140							
Phe	Glu	Pro	Ser	Lys	Ala	Glu	Ile	Ala	Asn	Lys	Gln	Lys	Ala	Thr	Leu
145				150				155				160			
Val	Cys	Leu	Ala	Arg	Gly	Phe	Phe	Pro	Asp	His	Val	Glu	Leu	Ser	Trp
165				170				175							
Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Cys	Thr	Asp	Pro	Gln
180				185				190							
Ala	Tyr	Lys	Glu	Ser	Asn	Tyr	Ser	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg
195				200				205							
Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	His	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln
210				215				220							
Val	Gln	Phe	His	Gly	Leu	Ser	Glu	Glu	Asp	Lys	Trp	Pro	Glu	Gly	Ser
225				230				235				240			
Pro	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Asn	Ile	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala
245				250				255							
Asp	Cys	Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala
260				265				270							
Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val
275				280				285							
Leu	Val	Ser	Thr	Leu	Val	Val	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg	Lys	Asn	Ser
290				295				300							
<210>	203														
<211>	250														

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 203

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

1 5 10 15

Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly Tyr Pro Ser Leu

20 25 30

Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln Leu Leu Leu Lys

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys Gly Ser Val Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Ser Tyr Gln Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Ile

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220
 Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn
 225 230 235 240
 Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 245 250
 <210> 204
 <211> 285
 <212>
 PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 204
 Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys Arg Thr Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met
 20 25 30
 Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe
 35 40 45
 Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr

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

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

165 170 175
Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala

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

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

210 215 220
Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly

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

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

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

275 280 285

<210> 205

<211> 273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (184)..(184)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (248)..(248)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (250)..(250)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (251)..(251)

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

<400> 205

Met Ser Leu Ser Ser Leu Leu Lys Val Val Thr Ala Ser Leu Trp Leu
1 5 10 15

Gly Pro Gly Ile Ala Gln Lys Ile Thr Gln Thr Gln Pro Gly Met Phe
20 25 30

Val Gln Glu Lys Glu Ala Val Thr Leu Asp Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
35 40 45

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

Met Ile Phe Leu Ile Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr
65 70 75 80

Glu Gly Arg Tyr Ser Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn
85 90 95

Leu Val Ile Ser Ala Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Met Arg Glu Arg Ser Gly Thr Ala Ser Lys Leu Thr Phe Gly Thr
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Gln Val Thr Leu Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala
130 135 140

Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu
145 150 155 160

Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser
165 170 175

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Xaa Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp
180 185 190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr
195 200 205

Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp
210 215 220

Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Xaa Val Xaa Xaa Leu Arg Ile Leu Leu
245 250 255
Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270
Ser

<210> 206

<211> 306

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221>

MISC_FEATURE

<222> (190)..(190)

<223> X is Ser or Cys

<400> 206

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

50 55 60

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

115 120 125

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

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

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

 245 250 255
 Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu
 260 265 270
 Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
 275 280 285
 Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys
 290 295 300
 Asn Ser
 305
 <210> 207
 <211> 252

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (163)..(163)
 <223> X is Thr or Cys
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (227)..(227)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (229)..(229)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (230)..(230)

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

<400> 207

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr Glu Gly Arg Tyr Ser

50 55 60

Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn Leu Val Ile Ser Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190
Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala

195 200 205
Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln

210 215 220
Asn Leu Xaa Val Xaa Xaa Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly

225 230 235 240
Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

245 250

<210> 208

<211> 280

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (164)..(164)

<223> X is Ser or Cys

<400> 208

Ser Arg Tyr Leu Val Lys Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys

1 5 10 15

Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro

20 25 30

Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys

35 40 45

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

50 55 60

Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser

65 70 75 80

Met Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Leu Gly Val Gly Ser Asn Tyr Gly Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Arg Asn

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

275 280

<210> 209

<211> 273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 209

Met Ser Leu Ser Ser Leu Leu Lys Val Val Thr Ala Ser Leu Trp Leu

1 5 10 15

Gly Pro Gly Ile Ala Gln Lys Ile Thr Gln Thr Gln Pro Gly Met Phe

20 25 30
 Val Gln Glu Lys Glu Ala Val Thr Leu Asp Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
 35 40 45
 Asp Pro Ser Tyr Gly Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Ser Ser Gly Glu
 50 55 60
 Met Ile Phe Leu Ile Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr
 65 70 75 80
 Glu Gly Arg Tyr Ser Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn
 85 90 95
 Leu Val Ile Ser Ala Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys
 100 105 110
 Ala Met Arg Glu Arg Ser Gly Thr Ala Ser Lys Leu Thr Phe Gly Thr
 115 120 125
 Gly Thr Arg Leu Gln Val Thr Leu Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala
 130 135 140
 Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu
 145 150 155 160
 Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser
 165 170 175
 Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp
 180 185 190
 Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr
 195 200 205
 Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp
 210 215 220
 Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met
 225 230 235 240
 Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu
 245 250 255
 Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
 260 265 270
 Ser

<210> 210

<211> 306

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 210

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Leu Gly Val Gly Ser Asn Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp

180 185 190

Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg
195 200 205

Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
210 215 220

Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu
225 230 235 240

Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly
245 250 255

Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu
260 265 270

Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
275 280 285

Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys
290 295 300

Asn Ser
305

<210> 211

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 211

Gln Lys Ile Thr Gln Thr Gln Pro Gly Met Phe Val Gln Glu Lys Glu
1 5 10 15

Ala Val Thr Leu Asp Cys Thr Tyr Asp Thr Ser Asp Pro Ser Tyr Gly
20 25 30

Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Ser Ser Gly Glu Met Ile Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr Glu Gly Arg Tyr Ser
50 55 60

Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn Leu Val Ile Ser Ala
65 70 75 80

Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala Met Arg Glu Arg
85 90 95
Ser Gly Thr Ala Ser Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln
100 105 110
Val Thr Leu Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys
115 120 125
Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
130 135 140
Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr
145 150 155 160
Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly
165 170 175
Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe
180 185 190
Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala
195 200 205
Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln
210 215 220
Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
225 230 235 240
Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

245 250

<210> 212

<211> 280

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 212

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

Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys
35 40 45

Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys
50 55 60

Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser
65 70 75 80

Met Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Leu Gly Val Gly Ser Asn Tyr Gly Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Arg Asn
100 105 110

Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile
115 120 125

Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe
130 135 140

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

Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser
165 170 175

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

Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu
195 200 205

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

Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser
225 230 235 240

Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu
245 250 255

Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met
260 265 270

Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

275 280

<210> 213

<211> 272

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (183)..(183)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (247)..(247)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (249)..(249)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (250)..(250)

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

<400> 213

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

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

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

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

<210> 214

<211> 304

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (188)..(188)

<223> X is Ser or Cys

<400> 214

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15

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

260 265 270
Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val

275 280 285
Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

290 295 300

<210> 215

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (161)..(161)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (225)..(225)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (227)..(227)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (228)..(228)

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

<400> 215

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

1 5 10 15

Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser Gln

65						70						75						80	
Pro	Ser	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Leu	Cys	Ala	Met	Ser	Tyr	Ser	Gly	Gly				
85					90					95									
Gly	Ala	Asp	Gly	Leu	Thr	Phe	Gly	Lys	Gly	Thr	His	Leu	Ile	Ile	Gln				
100					105					110									
Pro	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Glu	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu	Lys	Asp	Pro				
115					120					125									
Arg	Ser	Gln	Asp	Ser	Thr	Leu	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe	Asp	Ser	Gln				
130					135					140									
Ile	Asn	Val	Pro	Lys	Thr	Met	Glu	Ser	Gly	Thr	Phe	Ile	Thr	Asp	Lys				
145					150					155					160				
Xaa	Val	Leu	Asp	Met	Lys	Ala	Met	Asp	Ser	Lys	Ser	Asn	Gly	Ala	Ile				
165					170					175									
Ala	Trp	Ser	Asn	Gln	Thr	Ser	Phe	Thr	Cys	Gln	Asp	Ile	Phe	Lys	Glu				
180					185					190									
Thr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Pro	Ser	Ser	Asp	Val	Pro	Cys	Asp	Ala	Thr	Leu				
195					200					205									
Thr	Glu	Lys	Ser	Phe	Glu	Thr	Asp	Met	Asn	Leu	Asn	Phe	Gln	Asn	Leu				
210					215					220									
Xaa	Val	Xaa	Xaa	Leu	Arg	Ile	Leu	Leu	Leu	Lys	Val	Ala	Gly	Phe	Asn				
225					230					235					240				
Leu	Leu	Met	Thr	Leu	Arg	Leu	Trp	Ser	Ser										
245					250														
<210>	216																		
<211>	285																		
<212>	PRT																		
<213>	Artificial Sequence																		
<220><223>	Synthetic																		
<220><221>	MISC_FEATURE																		
<222>	(169)..(169)																		
<223>	X is Ser or Cys																		

<400> 216

Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys Arg Thr Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met
20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe
35 40 45

Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr
50 55 60

Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser
65 70 75 80

Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Thr Gly
85 90 95

Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu
100 105 110

Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu Pro
115 120 125

Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
130 135 140

Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
145 150 155 160

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro Gln Ala Tyr Lys
165 170 175

Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala
180 185 190

Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe
195 200 205

His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys Pro
210 215 220

Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly
225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

<210> 217

<211> 272

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 217

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Met Ser Tyr Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly

115 120 125

Thr His Leu Ile Ile Gln Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly
165 170 175

Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser
180 185 190

Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys
195 200 205

Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val
210 215 220

Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn
225 230 235 240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu
245 250 255

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

<210> 218
<211> 304
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic
<400> 218

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Thr Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu
 115 120 125

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

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

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

 <210> 219
 <211> 250
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 219

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

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

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

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

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

245

250

<210> 220

<211> 285

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400>

220

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met

20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe

35 40 45

Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr

50 55 60

Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser

65 70 75 80

Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Thr Gly

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

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

<210> 221

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (180)..(180)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (244)..(244)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (246)..(246)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (247)..(247)

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

<400> 221

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
 1 5 10 15
 Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro

20 25 30
 Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser

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

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

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

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

<210> 222

<211> 304

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (188)..(188)

<223> X is Ser or Cys

<400> 222

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15
Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys

20 25 30
Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45
Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60
Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro

65 70 75 80
Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95
Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110
Arg Val Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu

115 120 125
Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu

130 135 140
Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu

145 150 155 160
Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp

165 170 175
Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro Gln

180 185 190
Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg

195 200 205
Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln

210 215 220
Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser

225 230 235 240
Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala

245 250 255
Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala

260 265 270
Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val

275 280 285
Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

290 295 300

<210> 223

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (158)..(158)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (222)..(222)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (224)..(224)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (225)..(225)

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

<400> 223

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

1 5 10 15

Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser Gln

65 70 75 80

Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Arg Ala Asn Thr Asp

85 90 95

Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln Val Phe Pro Asn Ile

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

245

<210> 224

<211> 285

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (169)..(169)

<223> X is Ser or Cys

<400> 224

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met

20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe

35 40 45

Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr

50 55 60

Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser

65 70 75 80

Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Val Gly

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

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

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

210 215 220
 Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly
 225 230 235 240
 Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu
 245 250 255
 Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser
 260 265 270
 Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

275 280 285
 <210> 225
 <211> 269
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 225

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

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
 50 55 60
 Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
 65 70 75 80
 Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu

85 90 95
 Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
 100 105 110

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

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

 Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
 245 250 255
 Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265
 <210> 226
 <211> 304
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 226
 Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
 1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270
Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val

275 280 285
Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

290 295 300

<210> 227

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 227

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

1 5 10 15

Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser Gln

65 70 75 80

Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Arg Ala Asn Thr Asp

85 90 95

Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln Val Phe Pro Asn Ile

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met
225 230 235 240
Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
245

<210> 228

<211> 285

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 228

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

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

Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu Thr Val Leu
100 105 110

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

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

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

<210> 229

<211> 273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (184)..(184)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (248)..(248)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (250)..(250)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (251)..(251)

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

<400> 229

Met Ser Leu Ser Ser Leu Leu Lys Val Val Thr Ala Ser Leu Trp Leu

1 5 10 15
Gly Pro Gly Ile Ala Gln Lys Ile Thr Gln Thr Gln Pro Gly Met Phe

20 25 30
Val Gln Glu Lys Glu Ala Val Thr Leu Asp Cys Thr Tyr Asp Thr Ser

35 40 45
Asp Pro Ser Tyr Gly Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Ser Ser Gly Glu

50 55 60
Met Ile Phe Leu Ile Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr

65 70 75 80
Glu Gly Arg Tyr Ser Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn

85 90 95
Leu Val Ile Ser Ala Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys

100 105 110
Ala Met Arg Glu Arg Thr Gly Thr Ala Ser Lys Leu Thr Phe Gly Thr

115 120 125
Gly Thr Arg Leu Gln Val Thr Leu Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala

130 135 140
Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu

145 150 155 160
Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser

165 170 175
Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Xaa Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp

180 185 190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr

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

260 265 270
Ser

<210> 230

<211> 305

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (189)..(189)

<223> X is Ser or Cys

<400> 230

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

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

85

90

95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100

105

110

Ser Pro Gly Thr Glu Asn Ser Pro Leu His Phe Gly Asn Gly Thr Arg

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

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

165

170

175

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

180

185

190

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

195

200

205

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

210

215

220

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

225

230

235

240

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

245

250

255

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

260

265

270

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

275

280

285

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

290

295

300

Ser

305

<210> 231

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (163)..(163)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (227)..(227)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (229)..(229)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (230)..(230)

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

<400> 231

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr Glu Gly Arg Tyr Ser

50 55 60

Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn Leu Val Ile Ser Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
 130 135 140
 Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr
 145 150 155 160
 Asp Lys Xaa Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly
 165 170 175
 Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe
 180 185 190
 Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala
 195 200 205
 Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln
 210 215 220
 Asn Leu Xaa Val Xaa Xaa Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
 225 230 235 240

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

<210> 232

<211> 286

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (170)..(170)

<223> X is Ser or Cys

<400> 232

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

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe
 35 40 45
 Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr

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

<210> 233

<211> 273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 233

Met Ser Leu Ser Ser Leu Leu Lys Val Val Thr Ala Ser Leu Trp Leu

1 5 10 15

Gly Pro Gly Ile Ala Gln Lys Ile Thr Gln Thr Gln Pro Gly Met Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Met Ile Phe Leu Ile Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr

65 70 75 80

Glu Gly Arg Tyr Ser Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn

85 90 95

Leu Val Ile Ser Ala Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys

100 105 110

Ala Met Arg Glu Arg Thr Gly Thr Ala Ser Lys Leu Thr Phe Gly Thr

115 120 125

Gly Thr Arg Leu Gln Val Thr Leu Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp

180 185 190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr

195 200 205

Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp

210 215 220

Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met
 225 230 235 240
 Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu

245 250 255
 Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
 260 265 270
 Ser

<210> 234

<211> 305

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 234

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
 1 5 10 15
 Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys

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

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

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Ser

305

<210> 235

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 235

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

1 5 10 15

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

20 25 30
 Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Ser Ser Gly Glu Met Ile Phe Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr Glu Gly Arg Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn Leu Val Ile Ser Ala
 65 70 75 80
 Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala Met Arg Glu Arg
 85 90 95
 Thr Gly Thr Ala Ser Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln
 100 105 110
 Val Thr Leu Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys
 115 120 125
 Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
 130 135 140
 Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr
 145 150 155 160
 Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly
 165 170 175
 Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe
 180 185 190
 Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala
 195 200 205
 Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln
 210 215 220
 Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
 225 230 235 240
 Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 245 250
 <210> 236
 <211> 286
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 236

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met

20 25 30

Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe

35 40 45

Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr

50 55 60

Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 275 280 285

<210> 237

<211> 273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (184)..(184)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (248)..(248)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (250)..(250)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (251)..(251)

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

<400> 237

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

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

50

55

60

Met Ile Phe Leu Ile Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr

65

70

75

80

Glu Gly Arg Tyr Ser Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn

85

90

95

Leu Val Ile Ser Ala Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys

100

105

110

Ala Met Arg Glu Arg Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

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

165

170

175

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Xaa Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp

180

185

190

Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr

195

200

205

Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp

210

215

220

Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met

225

230

235

240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Xaa Val Xaa Xaa Leu Arg Ile Leu Leu

245

250

255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser

260

265

270

Ser

<210> 238

<211> 305

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (189)..(189)

<223> X is Ser or Cys

<400> 238

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr

145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser

165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro

180 185 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
195 200 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
225 230 235 240

Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
275 280 285

Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
290 295 300

Ser

305

<210> 239

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (163)..(163)

<223> X is Thr or Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (227)..(227)

<223> X is Ser, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (229)..(229)

<223> X is Met, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, or Trp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (230)..(230)

<223> X is Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Pro, Phe, Met, or Trp

<400> 239

Gln Lys Ile Thr Gln Thr Gln Pro Gly Met Phe Val Gln Glu Lys Glu

1 5 10 15

Ala Val Thr Leu Asp Cys Thr Tyr Asp Thr Ser Asp Pro Ser Tyr Gly

20 25 30

Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Ser Ser Gly Glu Met Ile Phe Leu Ile

35 40 45

Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr Glu Gly Arg Tyr Ser

50 55 60

Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn Leu Val Ile Ser Ala

65 70 75 80

Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala Met Arg Glu Arg

85 90 95

Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Ser Leu Ile

100 105 110

Val His Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys

115 120 125

Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp

130 135 140

Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr

145 150 155 160

Asp Lys Xaa Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly

165 170 175

Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe

180 185 190

Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala

195 200 205

Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln

210 215 220

Asn Leu Xaa Val Xaa Xaa Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly

225 230 235 240
 Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 245 250
 <210> 240
 <211> 286
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (170)..(170)
 <223> X is Ser or Cys
 <400> 240
 Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys Arg Thr Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met
 20 25 30
 Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe
 35 40 45
 Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr
 50 55 60
 Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser
 65 70 75 80
 Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Leu Gly
 85 90 95
 Thr Phe Asn Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile
 100 105 110
 Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
 115 120 125
 Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
 130 135 140
 Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
 145 150 155 160

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Xaa Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
165 170 175

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
180 185 190

Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
195 200 205

Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
210 215 220

Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
225 230 235 240

Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
245 250 255

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
260 265 270

Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
275 280 285

<210> 241
<211> 273
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 241

Met His Leu Ser Ser Leu Leu Lys Val Val Thr Ala Ser Leu Trp Leu
1 5 10 15

Gly Pro Gly Ile Ala Gln Lys Ile Thr Gln Thr Gln Pro Gly Met Phe
20 25 30

Val Gln Glu Lys Glu Ala Val Thr Leu Asp Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
35 40 45

Asp Pro Ser Tyr Gly Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Ser Ser Gly Glu
50 55 60

Met Ile Phe Leu Ile Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr
65 70 75 80

Glu Gly Arg Tyr Ser Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn
85 90 95
Leu Val Ile Ser Ala Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Met Arg Glu Arg Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg
115 120 125
Gly Thr Ser Leu Ile Val His Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala
130 135 140
Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu
145 150 155 160
Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser
165 170 175

Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp
180 185 190
Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr
195 200 205
Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp
210 215 220
Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met
225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu
245 250 255
Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 242

<211> 305

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 242

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Leu Gly Thr Phe Asn Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
130 135 140

Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
195 200 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
225 230 235 240

Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg

245 250 255
Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
275 280 285
Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
290 295 300

Ser

305

<210> 243

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 243

Gln Lys Ile Thr Gln Thr Gln Pro Gly Met Phe Val Gln Glu Lys Glu
1 5 10 15

Ala Val Thr Leu Asp Cys Thr Tyr Asp Thr Ser Asp Pro Ser Tyr Gly
20 25 30
Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Ser Ser Gly Glu Met Ile Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr Glu Gly Arg Tyr Ser
50 55 60
Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn Leu Val Ile Ser Ala
65 70 75 80

Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala Met Arg Glu Arg
85 90 95
Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Ser Leu Ile
100 105 110
Val His Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys
115 120 125
Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp

130 135 140
 Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr
 145 150 155 160
 Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly
 165 170 175
 Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe
 180 185 190
 Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala
 195 200 205

 Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln
 210 215 220
 Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
 225 230 235 240
 Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 245 250

 <210> 244
 <211> 286
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 244
 Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys Arg Thr Gly

 1 5 10 15
 Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His Glu Asn Met
 20 25 30
 Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu Ile Tyr Phe
 35 40 45
 Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro Glu Gly Tyr
 50 55 60
 Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile Leu Glu Ser

 65 70 75 80

Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser Ser Leu Gly
85 90 95
Thr Phe Asn Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile
100 105 110
Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
115 120 125
Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
130 135 140
Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
145 150 155 160
Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
165 170 175
Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
180 185 190
Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
195 200 205
Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
210 215 220
Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
225 230 235 240
Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
245 250 255
Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
260 265 270
Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
275 280 285
<210> 245
<211> 596
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 245

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15
Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30
Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45
Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
50 55 60
Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
65 70 75 80
Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
85 90 95
Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110
Arg Gln Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu
115 120 125
Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu
130 135 140
Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu
145 150 155 160
Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
165 170 175
Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln
180 185 190
Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg
195 200 205
Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
210 215 220
Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser
225 230 235 240
Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala

245 250 255
 Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala
 260 265 270
 Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
 275 280 285

 Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 290 295 300
 Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
 305 310 315 320
 Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Lys Leu Val Thr
 325 330 335
 Ser Ile Thr Val Leu Leu Ser Leu Gly Ile Met Gly Asp Ala Lys Thr
 340 345 350

 Thr Gln Pro Asn Ser Met Glu Ser Asn Glu Glu Glu Pro Val His Leu
 355 360 365
 Pro Cys Asn His Ser Thr Ile Ser Gly Thr Asp Tyr Ile His Trp Tyr
 370 375 380
 Arg Gln Leu Pro Ser Gln Gly Pro Glu Tyr Val Ile His Gly Leu Thr
 385 390 395 400
 Ser Asn Val Asn Asn Arg Met Ala Ser Leu Ala Ile Ala Glu Asp Arg
 405 410 415

 Lys Ser Ser Thr Leu Ile Leu His Arg Ala Thr Leu Arg Asp Ala Ala
 420 425 430
 Val Tyr Tyr Cys Ile Leu Arg Ala Pro Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile
 435 440 445
 Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Lys Val Leu Ala Asn Ile Gln Asn Pro
 450 455 460
 Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr
 465 470 475 480

 Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr
 485 490 495

Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys
500 505 510

Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr
515 520 525

Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro
530 535 540

Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu
545 550 555 560

Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg
565 570 575

Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
580 585 590

Leu Trp Ser Ser
595

<210> 246

<211> 601

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic

<400> 246

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Gln Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu
 115 120 125

 Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu
 130 135 140
 Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu
 145 150 155 160
 Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
 165 170 175
 Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln
 180 185 190

 Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg
 195 200 205
 Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
 210 215 220
 Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser
 225 230 235 240
 Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
 245 250 255

 Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala
 260 265 270
 Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
 275 280 285
 Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
 290 295 300
 Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
 305 310 315 320

 Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Asn Tyr Ser Pro
 325 330 335
 Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly Arg Thr Arg Gly Asn

340 345 350
 Ser Val Thr Gln Met Glu Gly Pro Val Thr Leu Ser Glu Glu Ala Phe
 355 360 365
 Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly Tyr Pro Ser Leu Phe
 370 375 380

 Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln Leu Leu Leu Lys Ala
 385 390 395 400
 Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly Phe Glu Ala Thr Tyr
 405 410 415
 Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys Gly Ser Val Gln Val
 420 425 430
 Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Arg Leu Ser Gly Ala Gly
 435 440 445

 Ser Tyr Gln Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Ile Pro
 450 455 460
 Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg
 465 470 475 480
 Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile
 485 490 495
 Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys
 500 505 510

 Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala
 515 520 525
 Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr
 530 535 540
 Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
 545 550 555 560
 Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu
 565 570 575

 Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
 580 585 590

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

595

600

<210> 247

<211> 606

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 247

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1

5

10

15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys

20

25

30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35

40

45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50

55

60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro

65

70

75

80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85

90

95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100

105

110

Ser Leu Gly Val Gly Ser Asn Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr

115

120

125

Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val

130

135

140

Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala

145

150

155

160

Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu

165

170

175

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp

180

185

190

Pro Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg
195 200 205
Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
210 215 220
Cys Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu
225 230 235 240
Gly Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly
245 250 255
Arg Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu
260 265 270
Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
275 280 285
Ala Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys
290 295 300
Asn Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu
305 310 315 320
Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ser Leu
325 330 335
Ser Ser Leu Leu Lys Val Val Thr Ala Ser Leu Trp Leu Gly Pro Gly
340 345 350
Ile Ala Gln Lys Ile Thr Gln Thr Gln Pro Gly Met Phe Val Gln Glu
355 360 365
Lys Glu Ala Val Thr Leu Asp Cys Thr Tyr Asp Thr Ser Asp Pro Ser
370 375 380
Tyr Gly Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Ser Ser Gly Glu Met Ile Phe
385 390 395 400
Leu Ile Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr Glu Gly Arg
405 410 415
Tyr Ser Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn Leu Val Ile
420 425 430
Ser Ala Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala Met Arg

435 440 445
 Glu Arg Ser Gly Thr Ala Ser Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Arg
 450 455 460
 Leu Gln Val Thr Leu Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln

465 470 475 480
 Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp
 485 490 495
 Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe
 500 505 510
 Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser
 515 520 525
 Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp

530 535 540
 Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys
 545 550 555 560
 Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn
 565 570 575
 Phe Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
 580 585 590
 Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

595 600 605

<210> 248

<211> 603

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 248

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
 1 5 10 15
 Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
 20 25 30
 Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45
 Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
 50 55 60
 Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
 65 70 75 80
 Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
 85 90 95
 Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110

 Ser Thr Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu
 115 120 125
 Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu
 130 135 140
 Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu
 145 150 155 160
 Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
 165 170 175

 Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln
 180 185 190
 Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg
 195 200 205
 Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
 210 215 220
 Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser
 225 230 235 240

 Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
 245 250 255
 Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala
 260 265 270
 Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
 275 280 285

Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser
290 295 300

Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys
305 310 315 320

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Met Lys Ser Leu
325 330 335

Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser Trp Val Trp Ser
340 345 350

Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu
355 360 365

Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln
370 375 380

Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys Gly Pro Glu Leu Leu
385 390 395 400

Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala
405 410 415

Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser
420 425 430

Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Ser Tyr Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His Leu Ile Ile
450 455 460

Gln Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp
465 470 475 480

Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
485 490 495

Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp
500 505 510

Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala
515 520 525

Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys

Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr

530 535 540

545 550 555 560

Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn
565 570 575

Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe
580 585 590

Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595 600

<210> 249

<211> 600

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

$\langle 220 \rangle \langle 223 \rangle$ Synthetic

<400> 249

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1	5				10				15						
Gly	Leu	Val	Asp	Val	Lys	Val	Thr	Gln	Ser	Ser	Arg	Tyr	Leu	Val	Lys
20				25				30							
Arg	Thr	Gly	Glu	Lys	Val	Phe	Leu	Glu	Cys	Val	Gln	Asp	Met	Asp	His
35				40				45							
Glu	Asn	Met	Phe	Trp	Tyr	Arg	Gln	Asp	Pro	Gly	Leu	Gly	Leu	Arg	Leu
50				55				60							
Ile	Tyr	Phe	Ser	Tyr	Asp	Val	Lys	Met	Lys	Glu	Lys	Gly	Asp	Ile	Pro

65	70					75					80				
Glu	Gly	Tyr	Ser	Val	Ser	Arg	Glu	Lys	Lys	Glu	Arg	Phe	Ser	Leu	Ile
85					90					95					
Leu	Glu	Ser	Ala	Ser	Thr	Asn	Gln	Thr	Ser	Met	Tyr	Leu	Cys	Ala	Ser
100					105					110					
Arg	Val	Gly	Asn	Thr	Gly	Glu	Leu	Phe	Phe	Gly	Glu	Gly	Ser	Arg	Leu
115					120					125					

Thr Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu

130 135 140

Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu

145 150 155 160

Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp

165 170 175

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln

180 185 190

Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg

195 200 205

Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln

210 215 220

Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser

225 230 235 240

Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala

245 250 255

Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala

260 265 270

Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val

275 280 285

Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn Ser

290 295 300

Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys

305 310 315 320

Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Met Lys Ser Leu

325 330 335

Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser Trp Val Trp Ser

340 345 350

Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro Leu Ser Val Pro Glu

355 360 365

Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln

370 375 380
Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys Gly Pro Glu Leu Leu

385 390 395 400
Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ala

405 410 415
Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu Phe Ile Arg Asp Ser

420 425 430
Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Met Arg Ala Asn Thr

435 440 445
Asp Lys Leu Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln Val Phe Pro Asn

450 455 460
Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser

465 470 475 480
Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn

485 490 495
Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Cys Val

500 505 510
Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp

515 520 525
Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn

530 535 540
Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu

545 550 555 560
Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Leu Val

565 570 575
Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu

580 585 590
Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser

595 600
<210> 250

<211> 605

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 250

Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val

1 5 10 15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys

20 25 30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His

35 40 45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu

50 55 60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro

65 70 75 80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile

85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser

100 105 110

Ser Pro Gly Thr Glu Asn Ser Pro Leu His Phe Gly Asn Gly Thr Arg

115 120 125

Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser

130 135 140

Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr

145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser

165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro

180 185 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu

195 200 205

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys

210 215 220

Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly

225 230 235 240

Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg

245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser

260 265 270

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala

275 280 285

Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn

290 295 300

Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu

305 310 315 320

Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ser Leu Ser

325 330 335

Ser Leu Leu Lys Val Val Thr Ala Ser Leu Trp Leu Gly Pro Gly Ile

340 345 350

Ala Gln Lys Ile Thr Gln Thr Gln Pro Gly Met Phe Val Gln Glu Lys

355 360 365

Glu Ala Val Thr Leu Asp Cys Thr Tyr Asp Thr Ser Asp Pro Ser Tyr

370 375 380

Gly Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Ser Ser Gly Glu Met Ile Phe Leu

385 390 395 400

Ile Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr Glu Gly Arg Tyr

405 410 415

Ser Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn Leu Val Ile Ser

420 425 430

Ala Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala Met Arg Glu

435 440 445

Arg Thr Gly Thr Ala Ser Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu

450 455 460

Gln Val Thr Leu Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu

465 470 475 480
 Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe

 485 490 495
 Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile
 500 505 510
 Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn
 515 520 525
 Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile
 530 535 540
 Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp

 545 550 555 560
 Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe
 565 570 575
 Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
 580 585 590
 Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 595 600 605
 <210> 251
 <211> 605
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 251
 Met Ala Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
 1 5 10 15
 Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
 20 25 30
 Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
 35 40 45
 Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
 50 55 60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
65 70 75 80
Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
85 90 95
Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110
Ser Leu Gly Thr Phe Asn Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
130 135 140
Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160
Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175
Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
195 200 205
Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
210 215 220
Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
225 230 235 240
Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
245 250 255

Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
260 265 270
Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
275 280 285
Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
290 295 300
Ser Arg Ala Lys Arg Ser Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu

305						310						315						320	
Lys	Gln	Ala	Gly	Asp	Val	Glu	Glu	Asn	Pro	Gly	Pro	Met	His	Leu	Ser				
					325					330					335				
Ser	Leu	Leu	Lys	Val	Val	Thr	Ala	Ser	Leu	Trp	Leu	Gly	Pro	Gly	Ile				
					340					345					350				
Ala	Gln	Lys	Ile	Thr	Gln	Thr	Gln	Pro	Gly	Met	Phe	Val	Gln	Glu	Lys				
					355					360					365				
Glu	Ala	Val	Thr	Leu	Asp	Cys	Thr	Tyr	Asp	Thr	Ser	Asp	Pro	Ser	Tyr				
370					375					380									
Gly	Leu	Phe	Trp	Tyr	Lys	Gln	Pro	Ser	Ser	Gly	Glu	Met	Ile	Phe	Leu				
385					390					395					400				
Ile	Tyr	Gln	Gly	Ser	Tyr	Asp	Gln	Gln	Asn	Ala	Thr	Glu	Gly	Arg	Tyr				
					405					410					415				
Ser	Leu	Asn	Phe	Gln	Lys	Ala	Arg	Lys	Ser	Ala	Asn	Leu	Val	Ile	Ser				
					420					425					430				
Ala	Ser	Gln	Leu	Gly	Asp	Ser	Ala	Met	Tyr	Phe	Cys	Ala	Met	Arg	Glu				
435					440					445									
Arg	Ser	Gly	Gly	Ser	Tyr	Ile	Pro	Thr	Phe	Gly	Arg	Gly	Thr	Ser	Leu				
450					455					460									
Ile	Val	His	Pro	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Glu	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu				
465					470					475					480				
Lys	Asp	Pro	Arg	Ser	Gln	Asp	Ser	Thr	Leu	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe				
					485					490					495				
Asp	Ser	Gln	Ile	Asn	Val	Pro	Lys	Thr	Met	Glu	Ser	Gly	Thr	Phe	Ile				
500					505					510									
Thr	Asp	Lys	Cys	Val	Leu	Asp	Met	Lys	Ala	Met	Asp	Ser	Lys	Ser	Asn				
515					520					525									
Gly	Ala	Ile	Ala	Trp	Ser	Asn	Gln	Thr	Ser	Phe	Thr	Cys	Gln	Asp	Ile				
530					535					540									
Phe	Lys	Glu	Thr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Pro	Ser	Ser	Asp	Val	Pro	Cys	Asp				
545					550					555					560				

Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe
565 570 575

Gln Asn Leu Leu Val Ile Val Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
580 585 590

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
595 600 605

<210> 252

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 252

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Asp Val Gly Lys
1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln
20 25

<210> 253

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 253

Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys
1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln
20 25