(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년10월21일
(11) 등록번호 10-2315098
(24) 등록일자 2021년10월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 31/7115* (2006.01)
C07K 14/195 (2006.01) *C12N 15/10* (2017.01)
C12N 9/22 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/113 (2013.01)
A61K 31/7115 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7015879(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년11월01일
심사청구일자 2020년07월02일
(85) 번역문제출일자 2020년06월03일
(65) 공개번호 10-2020-0067921
(43) 공개일자 2020년06월12일
(62) 원출원 특허 10-2015-7013918
원출원일자(국제) 2013년11월01일
심사청구일자 2018년11월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/068118
(87) 국제공개번호 WO 2014/071219
국제공개일자 2014년05월08일
(30) 우선권주장
61/721,302 2012년11월01일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO2011154393 A1*
US20120192301 A1
US20070134796 A1
WO2012048213 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
팩터 바이오사이언스 인크.
미국 02141 매사추세츠주 캠브릿지 #2204 뮤지엄 웨이 8
(72) 발명자
엔젤, 메튜
미국 02141 매사추세츠주 캠브리지 #2204 뮤지엄 웨이 8
로데, 크리스토퍼
미국 02141 매사추세츠주 캠브리지 #2204 뮤지엄 웨이 8
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 10 항 심사관 : 문동현

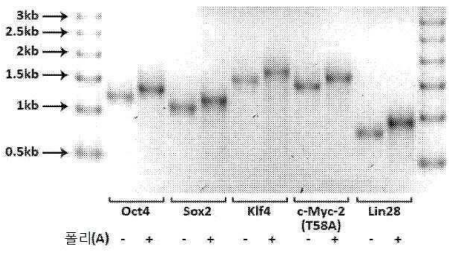
(54) 발명의 명칭 **세포에서 단백질을 발현시키는 방법들과 생성물들**

(57) 요 약

본 발명은 단백질을 인코드하는 핵산, 단백질을 인코드하는 핵산이 포함된 치료제, 핵산을 이용하여 단백질이 발현되도록 세포를 유도하는 방법들, 세포를 트랜스펙션시키는 방법, 키트 및 장치, 유전자 에디팅을 위한 방법, 키트 및 장치, 세포의 재프로그래밍을 위한 방법, 키트 및 장치, 그리고 이들 방법, 키트 및 장치를 이용하여 만

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1a



들어진 세포들, 유기체들, 그리고 치료제들에 일부 관련된다. 합성 RNA 분자들을 이용하여 단백질을 발현시키기 위하여 세포들을 유도하는 방법 및 산물과 마찬가지로, 세포의 DNA 서열을 변경시키는 방법 및 산물들이 설명된다. 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 핵산이 포함된 치료제 또는 설명된다.

(52) CPC특허분류
C07K 14/195 (2013.01)
C12N 15/1024 (2013.01)
C12N 9/22 (2013.01)
C12Y 301/21004 (2013.01)
C07K 2319/80 (2013.01)

(30) 우선권주장
61/785,404 2013년03월14일 미국(US)
61/842,874 2013년07월03일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

유전자-에디팅 단백질을 인코딩하는 핵산을 포함하는 조성물로서,

유전자-에디팅 단백질은 (a) DNA 결합 도메인 및 (b) 뉴클라아제 도메인을 포함하고, 여기서

(a) DNA 결합 도메인은 다수의 반복 서열을 포함하고, 이 중 최소한 하나의 반복 서열이 36 내지 39개 사이의 아미노산 길이를 가지며 반복 서열의 C-말단에서아미노산 서열 GabG를 포함하고, 여기서 "a"는 임의의 아미노산이고, "b"는 임의의 아미노산이고,

(b) 뉴클라아제 도메인은 뉴클라아제의 촉매 도메인을 포함하는 것인

조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, "a"가 H 및 G의 군에서 선택되고, "b"가 H 및 G의 군에서 선택되는 것인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 뉴클라아제 도메인이 다른 뉴클라아제 도메인과 이합체를 형성할 수 있는 것인 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 유전자-에디팅 단백질이 표적 DNA 분자에서 닉(nick) 또는 이중-가닥 브레이크를 생성시킬 수 있는 것인 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 핵산이 합성 RNA 분자인 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 합성 RNA 분자가 하나 이상의 비-정규 뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 비-정규 뉴클레오티드가 슈도우리딘, 5-메틸슈도우리딘, 5-메틸우리딘, 5-히드록시메틸시티딘, N4-메틸시티딘, N4-아세틸시티딘 및 7-데자구아노신으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 뉴클라아제 도메인이 서열 번호: 1, 서열 번호: 2, 서열 번호: 3, 서열 번호: 4, 서열 번호: 5, 서열 번호: 6, 서열 번호: 7 또는 서열 번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 단백질의 촉매 도메인을 포함하는 것인 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 뉴클라아제가 FokI 및 StsI로 이루어진 군에서 선택되는 것인 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 다수의 반복 서열 중 최소한 하나가 표적 DNA 분자내 결합 부위에 결합할 수 있는 영역을 포함하며, 상기 결합 부위는 길이가 1 내지 5개의 염기로 된 특정된 서열을 포함하는 것인 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **우선권**

[0002] 본 출원은 2012년 11월 1일자로 제출된 U.S. 가출원 번호. 61/721,302, 2013년 3월 14일자로 제출된 U.S. 가출원 번호. 61/785,404, 그리고 2013년 7월 3일자로 제출된 U.S. 가출원 번호. 61/842,874를 우선권으로 주장하며, 이의 내용은 이들 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다. 본 출원은 2012년 5월 7일자로 제출된 U.S. 출원 번호. 13/465,490, 2012년 12월 5일자로 제출된 국제 출원 번호. PCT/US2012/067966, 그리고 2013년 6월 28일자로 제출된 U.S. 출원 번호. 13/931,251에 관련되며, 이의 내용은 이들 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 발명은 단백질을 인코드하는 핵산, 단백질을 인코드하는 핵산이 포함된 치료제, 핵산을 이용하여 단백질이 발현되도록 세포를 유도하는 방법들, 세포를 트랜스펙션시키는 방법, 키트 및 장치, 유전자 에디팅을 위한 방법, 키트 및 장치, 세포의 재프로그래밍을 위한 방법, 키트 및 장치, 그리고 이들 방법, 키트 및 장치를 이용하여 만들어진 세포들, 유기체들, 그리고 치료제들에 일부 관련된다.

[0005] **전자로 제출된 문서 화일에 대한 설명**

[0006] 본 명세서에서 전자로 제출된 텍스트 화일의 내용은 전문이 참고자료에 편입된다: 서열 목록의 컴퓨터 판독가능한 포멧 복사 (화일명:FABI_005_02WO_SeqList_ST25.txt; 기록일자: 2013년 10월 30일; 화일 크기: 255 KB).

배 경 기 술

[0007] **배경기술**

[0008] *합성 RNA 및 RNA 치료제들(Synthetic RNA and RNA Therapeutics)*

[0009] 리보핵산 (RNA)은 원핵 세포 및 진핵 세포들 모두에 편재되어 있으며, 이때 이 리보핵산은 메신져 RNA 형태로 유전 정보를 인코드하고, 전달 RNA의 형태로 아미노산에 결합하여 아미노산을 운반하고, 리보좀 RNA 형태로 아미노산을 단백질로 어셈블리하고, 그리고 microRNA 및 긴 넌-코딩 RNA형태로 유전자 발현 조절을 포함하는 다수의 많은 기능을 실행한다. RNA는 직접적 화학 합성 및 *시험관* 전사가 포함된 방법들에 의해 합성에 의해 만들어질 수 있으며, 그리고 환자들에게 치료요법적 용도로 투여될 수 있다.

[0010] *세포 재프로그래밍 및 세포-기반 치료법(Cell Reprogramming and Cell-Based Therapies)*

[0011] 세포들은 특이적 세포외 신호에 노출 및/또는 특이적 단백질의 이소성(ectopic) 발현, microRNAs 등에 의해 재프로그램될 수 있다. 몇 가지 재프로그래밍 방법들이 기존에 설명되었지만, 이소성 발현에 의지하는 대부분은 외생성 DNA의 도입을 필요로 하는데, 이때 이 DNA는 돌연변이 위험을 가지고 있을 수 있다. 재프로그래밍 단백질의 직접적인 전달에 기초한 DNA-없는(free) 재프로그래밍에 대해 보고된 바 있다. 그러나, 이들 방법은 상업적으로 이용하기에는 너무 비효율적이며, 신뢰성이 없다. 또한, RNA-기반 재프로그래밍 방법들이 설명되었다 (*이를 테면*, Angel. MIT Thesis. 2008. 1-56; Angel *et al.* PLoS ONE. 2010. 5,107; Warren *et al.* Cell Stem Cell. 2010. 7,618-630; Angel. MIT Thesis. 2011. 1-89; 그리고 Lee *et al.* Cell. 2012. 151,547-558; 이들 모든 내용은 본 명세서의 참고자료에 편입된다). 그러나, 기존의 RNA-기반 재프로그래밍 방법들을 성인 세포에서 실행할 경우, 느리고 신뢰성이 없으며, 비효율적이며, 많은 트랜스펙션(transfections)이 요구되며(상당한 비용과 오류의 발생 가능성이 있다), 한정된 수의 세포 유형 만을 재프로그램할 수 있고, 세포를 제한된 수의 세포 유형으로만 재프로그램할 수 있고, 면역억제제(immunosuppressants)의 사용을 필요로 하고, 그리고 혈액-유도된 HSA 및 인간 섬유아세포 피더(feeders)가 포함된 많은 인간-유도된 성분들의 사용을 필요로 한다. 기존에 공개된 RNA-기반 재프로그래밍 방법들의 많은 단점들로 인하여 연구 및 치료요법적 용도로 바람직하지 않다.

[0012] *유전자 에티딩(Editing)*

[0013] 자연적으로 생성되는 몇 가지 단백질은 특이적 DNA 서열들, 예를 들면, 아연 핑거 (ZFs) 및 전사 활성물질-유사 효과물질 (TALEs)을 인지할 수 있는 DNA-결합 도메인들을 포함한다. 하나 또는 그 이상의 이들 DNA-결합 도메인들과 FokI 엔도뉴클레아제의 절단 도메인이 포함된 융합 단백질은 세포 안에서 DNA의 원하는 영역내에 이중-가닥 브레이크(break)를 만드는데 이용될 수 있다 (*이를 테면*, US 특허 출원 공개 번호 US 2012/0064620, US 특허 출원 공개 번호 US 2011/0239315, US 특허 번호 8,470,973, US 특허 출원 공개 번호 US 2013/0217119, US 특허

번호 8,420,782, US 특허 출원 공개 번호 US 2011/0301073, US 특허 출원 공개 번호 US 2011/0145940, US 특허 번호 8,450,471, US 특허 번호 8,440,431, US 특허 번호 8,440,432, 그리고 US 특허 출원 공개 번호 2013/0122581 참고, 이들 모든 내용은 본 명세서의 참고자료에 편입된다). 그러나, 세포에서 유전자 에디팅을 위한 현행 방법은 비효율적이며, 통제안된 돌연변이생성의 위험을 가지고 있어, 연구 및 치료요법적 용도 모두에 바람직하지 못하다. 체세포의 DNA-없는 유전자 에디팅 방법은 기존에 연구된 적이 없으며, 체세포의 동시 또는 순차적 유전자 에디팅 및 재프로그래밍을 위한 방법들은 없었다. 또한, 환자들에서 (*가령, 생체내*) 직접적으로 유전자 에디팅을 위한 방법들은 기존에 연구된 적이 없으며, 이러한 방법들의 개발은 수용가능한 표적들의 부재, 유전자-에디팅 단백질/단백질들의 비효율적인 운반, 비효율적인 발현, 발현된 유전자-에디팅 단백질/단백질들에 의한 비효율적인 유전자 에디팅, DNA-결합 도메인들의 일부 빈약한 결합으로 인하여, 과도한 부정확한 (비적중) 효과, FokI 절단 도메인의 비-지향적 이량체화로 인하여 그리고 DNA-결합 도메인들의 빈약한 특이성으로 인하여, 그리고 다른 인자들에 의해 제한되어 왔었다. 끝으로, 항균, 항바이러스 그리고 항암 치료에서 유전자 에디팅의 사용은 기존에 연구된 적은 없었다.

[0014] 따라서, 세포 안에서 단백질의 발현을 위한 개선된 조성물들과 방법들이 여전히 필요하다.

발명의 내용

[0015] **발명의 요약**

[0016] 본 발명은 단백질을 발현시키기 위하여 세포를 유도하는 조성물, 방법들, 물품들(article) 및 장치, 이들 조성물들, 방법들, 물품들 및 장치들을 만드는 방법들, 물품들, 및 장치들, 이들 조성물들, 방법들, 물품들, 그리고 장치들을 이용하여 만들어진 세포들, 유기체들, 그리고 치료제가 포함된 조성물 및 물품들을 일부 제공한다. 기존에 보고된 방법들과는 달리, 본 발명의 특정 구체예들은 세포들을 외생성 DNA 또는 동종이계(allogeneic) 또는 동물-유도된 재료에 노출시키는 것을 포함하지 않으며, 이것은 치료요법적 용도에 유용한 본 발명의 방법에 따라 생성된 산물들을 만든다.

[0017] 일부 측면들에 있어서, 낮은 독성 및 높은 해독(translation) 효율을 가진 합성 RNA 분자들이 제공된다. 한 측면에 있어서, 세포의 고-효율 트랜스펙션, 재프로그래밍, 그리고 유전자 에디팅을 위한 세포-배양 배지가 제공된다. 다른 측면들은 재프로그래밍 단백질이 인코딩된 합성 RNA 분자들을 생산하는 방법들과 관련된다. 여전히 다른 측면들은 재프로그래밍 단백질이 인코딩된 합성 RNA 분자들을 생산하는 방법들과 관련된다.

[0018] 한 측면에 있어서, 본 발명은 조작된(engineered) 뉴클라아제 절단 도메인들이 포함된 고-효율 유전자 에디팅 단백질들을 제공한다. 또다른 측면에 있어서, 본 발명은 조작된 뉴클라아제 절단 도메인들이 포함된 높은-충실성(fidelity) 유전자 에디팅 단백질들을 제공한다. 다른 측면들은 조작된 DNA-결합 도메인들이 포함된 고-효율 유전자-에디팅 단백질에 관계된다. 여전히 추가 측면들은 조작된 DNA-결합 도메인들이 포함된 높은 정확도 유전자-에디팅 단백질에 관련된다. 여전히 추가 측면들은 조작된 반복 서열들이 포함된 유전자-에디팅 단백질들에 관련된다. 일부 측면들은 유전자-에디팅 단백질을 세포에 트랜스펙션시킴으로써 또는 유전자-에디팅 단백질이 발현되도록 세포를 유도함으로써, 세포의 DNA 서열을 변경시키는 방법들에 관련된다. 다른 측면들은 *시험관* 배양에 존재하는 세포의 DNA 서열을 변경시키는 방법들에 관련된다. 여전히 추가 측면들은 생체내에 존재하는 세포의 DNA 서열을 변경시키는 방법들에 관련된다.

[0019] 일부 측면들에 있어서, 본 발명은 환자에게 치료요법적으로 유효량의 유전자-에디팅 단백질 또는 유전자-에디팅 단백질이 인코딩된 핵산을 투여하는 것이 포함된 암을 치료하는 방법들을 제공한다. 한 측면에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 암 연합된 유전자의 DNA 서열을 변경시킬 수 있다. 또다른 측면에 있어서, 상기 암-연합된 유전자는 BIRC5 유전자다. 여전히 일부 측면들은 예를 들면, 유형 1 당뇨병, 허혈 및 확장심근병이 포함된 심장 질환, 황반 변성, 파킨슨 질환, 낭성섬유증, 겸상 적혈구 빈혈증, 지중해빈혈, 판코니 빈혈, 중증 복합형 면역부전증, 유전성 감각신경병증, 색소성 건피증, 헌팅턴 질환, 근이영양증, 근위축성 측색 경화증, 알츠하이머 질환, 암, 그리고 간염 및 HIV/AIDS가 포함된 감염성 질환의 치료를 위한 핵산 및/또는 세포들이 포함된 치료제와 핵산 및/또는 세포가 포함된 치료제를 이용한 방법들에 관련된다. 일부 측면들에 있어서, 상기 핵산은 합성 RNA를 포함한다. 다른 측면에 있어서, 바이러스를 이용하여 상기 핵산은 세포들에게 전달된다. 일부 측면들에 있어서, 상기 바이러스는 복제-기능이 있는(competent) 바이러스다. 다른 측면에 있어서, 상기 바이러스는 복제-불능(incompetent) 바이러스다.

[0020] 본 발명의 상세한 내용은 하기 수반되는 설명에서 제시된다. 본 명세서에서 설명된 것과 유사한 또는 대등한 방법들과 재료들이 본 발명의 실시 또는 테스트에 이용될 수 있지만, 예시적인 방법들과 재료들은 지금 설명된다.

본 발명의 다른 특징들, 목적들 및 장점들은 상세한 설명 및 청구범위로부터 자명해질 것이다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수는 다른 명시적인 언급이 없는 한 복수 개념을 포함한다. 다른 언급이 없는 한, 본 명세서에서 이용된 모든 기술적 그리고 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 분야의 통상적 숙련자에 의해 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0021] **도 1a**는 아데노신, 50% 구아노신, 50% 7-데자구아노신, 70% 우리딘, 30% 5-메틸우리딘, 및 5-메틸시티딘이 포함된, 표시된 단백질을 인코드하는 RNA를 나타내는데, 변성 포름알데히드-아가로즈 겔상에서 해리된 것이다.

도 1b는 아데노신, 50% 구아노신, 50% 7-데자구아노신, 50% 우리딘, 50% 5-메틸우리딘, 그리고 5-메틸시티딘이 포함된, 표시된 단백질을 인코드하는 RNA를 나타내는데, 변성 포름알데히드-아가로즈 겔상에서 해리된 것이다.

도 2는 재프로그래밍 단백질이 인코드된 RNA로 5회 트랜스펙션에 의해 재프로그램된 1차 인간 신생 섬유아세포들을 나타낸다. 세포들은 고정되며, Oct4 단백질에 대하여 착색되었다. 핵은 Hoechst 33342로 반대착색되었다(counterstained).

도 3a는 1차 인간 성인 섬유아세포들을 나타낸다.

도 3b는 재프로그래밍 단백질이 인코드된 RNA로 7회 트랜스펙션에 의해 재프로그램된 도 3a에서 보여준 1차 인간 성인 섬유아세포들을 나타낸다. 화살표는 재프로그램된 세포들의 콜로니를 나타낸다.

도 3c는 재프로그램된 1차 인간 성인 섬유아세포들의 큰 콜로니를 나타낸다.

도 4a는 인간 CCR5 유전자를 표적으로 하는 TALEN 쌍의 위치를 나타낸다. 단일-선은 TALEN 결합 부위를 나타낸다. 이중선은 Δ32 돌연변이의 위치를 나타낸다.

도 4b는 변성 포름알데히드-아가로즈 겔 상에서 해리된 도 4a의 TALEN 쌍을 인코드하는 합성 RNA를 나타낸다.

도 4c는 인간 피부 섬유아세포들 (GM00609)에서 도 4b의 RNA의 기능을 테스트하는 SURVEYOR 분석 결과를 나타낸다. RNA로 트랜스펙션된 세포로부터 생성된 시료내 760bp와 200bp 밴드의 출현은 유전자 에디팅이 성공적임을 나타낸다. 각 라인의 아래 백분율은 유전자 에디팅의 효율 (에디트된 대립형질의 비율)을 나타낸다.

도 4d는 도 4c의 "Neg" 및 "TALENs" 라인의 라인-프로파일 그래프를 나타낸다. 숫자는 전체 통합(integrated) 강도와 비교하여 3개 밴드의 통합 강도를 나타낸다.

도 4e는 **도 4c**와 같이 실행된 SURVEYOR 분석 결과를 나타내는데, RNA로 2회 트렌스펙된 ("2x"로 표시된 라인) 세포들로부터 생성된 시료가 또한 포함된다.

도 4f는 합성 RNA를 이용하여 1차 인간 세포들 (GM00609)의 동시 유전자 에디팅 및 재프로그래밍을 나타낸다. 영상은 재프로그램된 세포들의 대표적 콜로니를 나타낸다.

도 4g는 **도 4f**와 같이 생성된 유전자-에디트된, 재프로그램된 세포들에서 CCR5 유전자의 직접적 서열화 결과를 나타낸다. 테스트된 9개 라인중 4개는 TALEN 결합 부위 사이에 결손을 포함하는데, 이는 효과적인 유전자 에디팅을 나타낸다.

도 5는 **도 4c**와 같이 실행된 SURVEYOR 분석 결과를 나타내는데, 단 차이는 인간 MYC 유전자를 표적으로 하는 RNA를 이용하는데, 정규(canonical) 뉴클레오티드 ("A,G,U,C") 또는 비-정규(non-canonical) 뉴클레오티드 ("A,7dG,5mU,5mC")가 포함된다. 470bp 및 500bp에서 짙은 밴드는 고-효율 유전자 에디팅을 나타낸다.

도 6은 도 4c와 같이 실행된 SURVEYOR 분석 결과를 나타내는데, 단 차이는 인간 BIRC5 유전자를 표적으로 하는 RNA를 이용하는데, 정규 뉴클레오티드 ("A,G,U,C") 또는 비-정규 뉴클레오티드 ("A,7dG,5mU,5mC")가 포함된다. 710bp에서 짙은 밴드는 고-효율 유전자 에디팅을 나타낸다.

도 7a는 인간 BIRC5 유전자를 표적으로 하는 RNA (RiboSlice)로 트랜스펙션된 HeLa 세포들(경부 암종)을 나타낸다. 세포들은 단일 RNA ("2x 설바이빈(Survivin) L") 또는 동량의 RNA 쌍의 각 구성부 ("설바이빈(Survivin) L + R")로 트랜스펙션되었으며, 각 경우에 전달된 RNA 총량은 동일하다. 우측 패널에서 나타낸 것과 같이 RNA 쌍으로 트랜스펙션된 세포들이 확대되었으며, 분절화된(fragmented) 핵을 나타내며, 상당히 감소된 증식을 나타내고, 이는 RiboSlice의 잠재적인 항-암 활성을 설명한다.

도 7b는 **도 7a**에서와 같이 인간 BIRC5 유전자를 표적으로 하는 RNA로 트랜스펙션된 HeLa 세포들을 나타낸다. 세

포들은 후속적으로 고정되며, 설바이빈(survivin) 단백질에 대해 착색되었다. 핵은 Hoechst 33342로 반대착색되었다. RiboSlice로 트랜스펙션된 세포들의 크고, 분절화된 핵은 화살표로 표시된다.

도 8은 합성 RNA를 이용하여 재프로그램된 1차 인간 성인 섬유아세포들을 나타낸다. 재프로그래밍을 나타내는 형태를 보이는 세포들의 치밀한 콜로니를 화살표로 나타낸다 .

도 9는 변성 포름알데히드-아가로즈 겔 상에서 해리된 도 4a의 TALEN 쌍을 인코드하는 합성 RNA를 나타낸다.

도 10a는 인간 피부 섬유아세포들에서 도 9의 RNA의 효과를 테스트하는 SURVEYOR 분석 결과를 나타낸다. 세포는 트랜스펙션 후 대략적으로 48h에 용해되었다. 성공적인 유전자 에디팅으로 인하여 절단 산물에 상응하는 밴드는 별표로 나타낸다. 라인은 "X.Y"의 형태로 라벨되는데, 여기에서 X는 증폭된 DNA의 엑손을 나타내며, Y는 상기 유전자-에디팅 단백질 쌍을 나타낸다. 예를 들면, "1.1"은 시작 코든에 가장 근접한 엑손 1의 영역을 표적으로 하는 상기 유전자-에디팅 단백질 쌍을 지칭한다. "X.N"은 트랜스펙션안된 세포들을 나타낸다.

도 10b는 인간 피부 섬유아세포들에서 도 9의 RNA의 독성을 테스트하는 SURVEYOR 분석 결과를 나타낸다. 세포는 트랜스펙션 후 11일에 용해되었다. **도 10a**와 같이 라인과 밴드들은 라벨된다. 별표가 있는 밴드의 출현은 트랜스펙션된 세포들이 높은 생존력을 유지하였다는 것이 설명된다.

도 11은 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 RNA의 생체내 안전성을 테스트하기 위하여 기획된 연구 결과를 나타낸다. 그래프는 처리안된 하나의 집단, 비이클만으로 처리된 하나의 집단, 종양내 주사를 통하여 RiboSlice로 처리된 하나의 집단, 그리고 정맥내 주사를 통하여 RiboSlice로 처리된 하나의 집단의 4개 집단 마우스(각 집단에는 10마리 동물)의 평균 체중을 나타낸다. 모든 처리 집단의 경우, 1일차에서 9일차 시점까지 하루걸러 한번씩 5회 투여분량이 동물들에게 제공되었다. 동물은 17일차까지 추적된다. 4개 집단의 평균 체중 사이의 통계학적으로 유의적인 차이가 없다는 사실은 RiboSlice의 생체내 안전성을 설명한다.

도 12a는 다양한 36개의 아미노산의 긴 반복 서열들이 포함된 유전자-에디팅 단백질의 효과를 테스트하는 SURVEYOR 분석 결과를 나타낸다. 인간 피부 섬유아세포들은 표시된 반복 서열이 포함된 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 RNA로 트랜스펙션 후 대략적으로 48h에 용해되었다. 성공적인 유전자 에디팅으로 인하여 절단 산물에 상응하는 밴드는 별표로 나타낸다. 라인의 라벨은 반복 서열의 C-말단에서 아미노산을 나타낸다. "Neg."는 트랜스펙션안된 세포들을 나타낸다.

도 12b는 유전자-에디팅 단백질의 효과를 테스트하는 SURVEYOR 분석 결과를 나타내는데, 이때 모든 다른 반복 서열은 길이가 36개 아미노산이다. 인간 피부 섬유아세포들은 표시된 반복 서열이 포함된 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 RNA로 트랜스펙션 후 대략적으로 48h에 용해되었다. 성공적인 유전자 에디팅으로 인하여 절단 산물에 상응하는 밴드는 별표로 나타낸다. 라인의 라벨은 반복 서열들의 C-말단에서 아미노산을 나타낸다. "Neg."는 트랜스펙션안된 세포들을 나타낸다.

도 13a는 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 핵산을 나르는 RiboSlice AAV 복제-불능 바이러스의 *생체내* 안전성 및 효과를 테스트하기 위하여 기획된 연구 결과를 나타낸다. 이 그래프는 인간 신경아교종 세포들이 포함된 피부 종양을 가지는 3개 집단 마우스의 평균 체중을 나타내는데, 이때 3개 집단은 처리안된 하나의 집단 (처리없는 대조군, "NTC", n = 6), 종양내 주사를 통하여 GFP를 인코드하는 AAV로 처리된 하나의 집단 ("GFP", n=2), 그리고 BIRC5 유전자를 표적으로 하는 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 RiboSlice AAV ("RiboSlice", n=2)로 종양내 주사를 통하여 처리된 하나의 집단을 포함한다. GFP 집단의 경우 1일차 시점에 동물에게 투여되었으며, 그리고 RiboSlice 집단의 경우는 1일차와 15일차에 투여되었다. 동물은 25일차까지 추적된다. 집단의 평균 체중 사이의 통계학적으로 유의적인 차이가 없다는 사실은 RiboSlice AVV의 생체내 안전성을 설명한다.

도 13b는 도 13a에서 나타낸 연구에서 동물의 표준화된 종양 용적을 나타낸다. NTC 및 GFP 집단 모두와 비교하였을 때, RiboSlice AAV로 처리된 집단에서 표준화된 종양 용적의 느린 증가는 RiboSlice AAV의 생체내 효과를 설명한다.

도 14는 도 12b에서와 같이 유전자-에디팅 단백질의 효과를 테스트하는 SURVEYOR 분석 결과를 나타낸다. "RiboSlice"는 유전자-에디팅 단백질을 말하며, 이때 모든 다른 반복 서열의 길이는 36개 아미노산이다. "w.t."는 트랜스펙션안된 세포들을 말한다.

도 15는 아데노신, 50% 구아노신, 50% 7-데자구아노신, 60% 우리딘, 40% 5-메틸우리딘, 그리고 5-메틸시티딘이 포함된, 표시된 단백질을 인코드하는 RNA를 나타내는데, 변성 포름알데히드-아가로즈 겔상에서 해리된 것이다.

도 16은 APP 유전자로 복구 주형(repair template)의 통합을 테스트하는 분석 결과를 나타낸다. RNA와 복구 주형으로 트랜스펙션된 세포들로부터 생성된 시료내 562bp와 385bp 밴드의 출현은 PstI 제한 부위(restriction site)의 성공적인 통합을 나타낸다. "-" 는 절단안된 시료를 나타내며, "+"는 PstI 제한 뉴클라아제로 처리된 시료를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] *정의*

[0023] "분자"란 분자 본질(entity)(분자, 이온, 복합체 등)을 의미한다.

[0024] "RNA 분자"는 RNA를 포함하는 분자를 말한다.

[0025] "합성 RNA 분자"는 생물공학을 이용하여 세포 외부에서 생성된 또는 세포 안에서 생성된 RNA 분자를 말하는데, 비-제한적 예로써, *시험관*-전사 반응에서 생성된 RNA 분자, 직접적 화학 합성에 의해 생성된 RNA 분자 또는 유전적으로-조작된 대장균(*E.coli*) 세포에서 생산된 RNA 분자들이 있다.

[0026] "트랜스펙션"이란 세포에 분자를 접촉시킨다는 의미이며, 이때 이 분자는 이 세포에 의해 내화된다.

[0027] "트랜스펙션 당시"란 트랜스펙션하는 동안 또는 그 이후를 말한다.

[0028] "트랜스펙션 시약"이란 분자와 연합되어 분자를 세포로 전달을 용이하게 하거나 또는 이 세포에 의해 분자가 내화되게 하는 물질 또는 물질의 혼합물을 말하는데, 비-제한적 예로써, 양이온 지질, 하전된 폴리머 또는 세포-침투 펩티드가 있다.

[0029] "시약-기반 트랜스펙션"란 트랜스펙션 시약을 이용한 트랜스펙션을 말한다.

[0030] "세포-배양 배지"란 세포 배양에 이용될 수 있는 배지를 말하며, 비-제한적 예로써, Dulbecco의 변형된 Eagle 배지 (DMEM) 또는 DMEM + 10% 태아 소 혈청(FBS)이 있다.

[0031] "복합(complexation) 배지"란 트랜스펙션 시약과 트랜스펙션되는 분자가 첨가된 배지를 말하며, 이때 트랜스펙션 시약은 트랜스펙션되는 분자에 연합된다.

[0032] "트랜스펙션 배지"란 트랜스펙션에 이용되는 배지를 말하며, 비-제한적 예로써, Dulbecco의 변형된 Eagle 배지 (DMEM) 또는 DMEM/F12가 있다.

[0033] "재조합 단백질"이란 동물 또는 인간에서 생산되지 않는 단백질 또는 펩티드를 말한다. 비-제한적 예로는 박테리아에서 생산되는 인간 트란스페린(transferrin), 마우스 세포들의 시험관 배양에서 생성되는 인간 피브로넥틴(fibronectin), 그리고 식물의 쌀에서 생산되는 인간 혈청 알부민이 포함된다.

[0034] "지질 운반체"란 수성 용액에서 지질 또는 지질-가용성 분자의 용해도를 증가시킬 수 있는 물질을 말하며, 비-제한적 예로써, 인간 혈청 알부민 또는 메틸-베타-시클로덱스트린이 있다.

[0035] "Oct4 단백질"이란 POU5F1 유전자에 의해 인코드된 단백질, 또는 천연 또는 조작된 변종, 패밀리-멤버, 상동분자종(orthologue), 이의 단편 또는 융합 구조물을 말하며, 비-제한적 예로써, 인간 Oct4 단백질 (서열 번호: 8), 마우스 Oct4 단백질, Oct1 단백질, POU5F1 슈도유전자 2에 의해 인코드된 단백질, Oct4 단백질의 DNA-결합 도메인 또는 Oct4-GFP 융합 단백질이 있다. 일부 구체예들에 있어서 Oct4 단백질은 서열 번호: 8과 최소한 70% 동일성을 보유한 아미노산 서열을 포함하며, 또는 다른 구체예들에 있어서, 서열 번호: 8과 최소한 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 보유한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, Oct4 단백질은 서열 번호: 8에 대하여 1 내지 20개의 아미노산 삽입, 결손, 또는 치환 (집합적으로)을 보유한 아미노산 서열을 포함한다. 또는 다른 구체예들에 있어서, Oct4 단백질은 서열 번호: 8에 대하여 1 내지 15개 또는 1 내지 10개의 아미노산 삽입, 결손, 또는 치환 (집합적으로)을 보유한 아미노산 서열을 포함한다.

[0036] "Sox2 단백질"이란 SOX2 유전자에 의해 인코드된 단백질, 또는 천연 또는 조작된 변종, 패밀리-멤버, 상동분자종, 이의 단편 또는 융합 구조물을 의미하며, 비-제한적 예로써, 인간 Sox2 단백질 (서열 번호: 9), 마우스 Sox2 단백질, Sox2 단백질의 DNA-결합 도메인 또는 Sox2-GFP 융합 단백질이 있다. 일부 구체예들에 있어서 Sox2 단백질은 서열 번호: 9와 최소한 70% 동일성을 보유한 아미노산 서열을 포함하며, 또는 다른 구체예들에 있어서, 서열 번호: 9와 최소한 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 보유한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, Sox2 단백질은 서열 번호: 9에 대하여 1 내지 20개의 아미노산 삽입, 결손, 또는 치환 (집합적으로)을 보유한 아미노산 서열을 포함한다. 또는 다른 구체예들에 있어서, Sox2 단백질은 서열 번호: 9

에 대하여 1 내지 15개 또는 1 내지 10개의 아미노산 삽입, 결손, 또는 치환 (집합적으로)을 보유한 아미노산 서열을 포함한다.

[0037] "Klf4 단백질"은 KLF4 유전자에 의해 인코드된 단백질, 또는 천연 또는 조작된 변종, 패밀리-멤버, 상동분자종, 이의 단편 또는 융합 구조물을 말하며, 비-제한적 예로써, 인간 Klf4 단백질 (서열 번호: 10), 마우스 Klf4 단백질, Klf4 단백질의 DNA-결합 도메인 또는 Klf4-GFP 융합 단백질이 있다. 일부 구체예들에 있어서 Klf4 단백질은 서열 번호: 10과 최소한 70% 동일성을 보유한 아미노산 서열을 포함하며, 또는 다른 구체예들에 있어서, 서열 번호: 10과 최소한 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 보유한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, Klf4 단백질은 서열 번호: 10에 대하여 1 내지 20개의 아미노산 삽입, 결손, 또는 치환 (집합적으로)을 보유한 아미노산 서열을 포함한다. 또는 다른 구체예들에 있어서, Klf4 단백질은 서열 번호: 10에 대하여 1 내지 15개 또는 1 내지 10개의 아미노산 삽입, 결손, 또는 치환 (집합적으로)을 보유한 아미노산 서열을 포함한다.

[0038] "c-Myc 단백질"이란 MYC 유전자에 의해 인코드되는 단백질, 또는 천연 또는 조작된 변종, 패밀리-멤버, 상동분자종, 이의 단편 또는 융합 구조물을 말하며, 비-제한적 예로써, 인간 c-Myc 단백질 (서열 번호: 11), 마우스 c-Myc 단백질, l-Myc 단백질, c-Myc (T58A) 단백질, c-Myc 단백질의 DNA-결합 도메인또는 c-Myc-GFP 융합 단백질이 있다. 일부 구체예들에 있어서 c-Myc 단백질은 서열 번호: 11과 최소한 70% 동일성을 보유한 아미노산 서열을 포함하며, 또는 다른 구체예들에 있어서, 서열 번호: 11과 최소한 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일성을 보유한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, c-Myc 단백질은 서열 번호: 11에 대하여 1 내지 20개의 아미노산 삽입, 결손, 또는 치환 (집합적으로)을 보유한 아미노산 서열을 포함한다. 또는 다른 구체예들에 있어서, c-Myc 단백질은 서열 번호: 11에 대하여 1 내지 15개 또는 1 내지 10개의 아미노산 삽입, 결손, 또는 치환 (집합적으로)을 보유한 아미노산 서열을 포함한다.

[0039] "재프로그래밍"이란 세포의 표현형의 변화를 야기시킨다는 의미로써, 비-제한적 예로써, β-세포 선조세포가 성숙한 β-세포로 분화되도록 하고, 섬유아세포가 다능성 줄기 세포로 탈분화되도록 하고, 각질세포가 심장 줄기 세포로 전이분화되도록 하거나 또는 뉴우런의 엑손이 정상되도록 하는 것을 말한다.

[0040] "재프로그래밍 인자"란 세포가 분자와 접촉될 때 및/또는 세포가 분자를 발현시킬 때, 분자가 단독으로 또는 다른 분자들과 복합되어, 비-제한적 예로써, Oct4 단백질의 재프로그래밍을 야기시키는 분자를 말한다.

[0041] "피더(feeder)"란 조건 배지에 이용되는 세포 또는 배양에서 다른 세포들의 성장을 지원하는 세포를 의미한다.

[0042] "조건화(conditioning)"란 하나 또는 그 이상의 피더를 배지에 접촉시키는 것을 말한다.

[0043] "지방산"이란 최소한 2개 탄소의 지방족 쇄를 포함하는 분자를 말하며, 비-제한적 예로써, 리놀레산, α-리놀렌산, 옥탄산, 류코트리엔, 프로스타글란딘, 콜레스테롤, 글루코코르티코이드, 레졸빈, 프로텍틴, 트롬복산, 리포신(lipoxin), 마레신(maresin), 스핑고리피드, 트립토판, N-아세틸 트립토판 또는 이의 염, 메틸 에스테르 또는 유도체가 있다.

[0044] "단쇄(short-chain) 지방산"은 2개 내지 30개 탄소 원자 사이의 지방쇄가 포함된 지방산을 말한다.

[0045] "알부민"이란 물에 상당히 잘 용해되는 단백질, 비-제한적 예로써, 인간 혈청 알부민을 말한다.

[0046] "연합된(associated) 분자"란 또다른 분자에 비-공유적으로 결합된 분자를 말한다.

[0047] "알부민의 연합된-분자-성분"이란 알부민 폴리펩티드에 결합된 하나 또는 그 이상의 분자들, 비-제한적 예로써, 알부민 폴리펩티드에 결합된 지질, 호르몬, 콜레스테롤, 칼슘 이온을 의미한다.

[0048] "처리된(treated) 알부민"이란 알부민의 연합된 분자 성분을 감소, 제거, 대체 또는 그렇지 않으면 비활성화시키기 위하여 처리된 알부민을 말하는데, 비-제한적 예로써, 상승된 온도에서 항온처리된 인간 혈청 알부민, 옥타노에이트 나트륨과 접촉된 인간 혈청 알부민 또는 다공성 물질과 접촉된 인간 혈청 알부문이 있다.

[0049] "이온-교환 수지"는 이온이 포함된 용액과 접촉되었을 때 하나 또는 그 이상의 이온을 하나 또는 그 이상의 상이한 이온으로 대체시킬 수 있는 물질을 의미하며, 비-제한적 예로써, 하나 또는 그 이상의 칼슘 이온을 하나 또는 그 이상의 나트륨 이온으로 대체시킬 수 있는 물질을 말한다.

[0050] "생식 세포(germ cell)"란 정자 세포 또는 난 세포를 말한다.

[0051] "다능성 줄기 세포(pluripotent stem cell)"란 생체내에서 세 가지 모든 생식 층 (내배엽, 중배엽 그리고 외배엽)의 세포로 분화될 수 있는 세포를 말한다.

[0052] "체세포(somatic cell)"란 다능성 줄기 세포 또는 생식 세포가 아닌 세포, 비-제한적 예로써, 피부 세포를 말한다.

[0053] "포도당-반응성 인슐린-생산 세포"란 특정 농도의 포도당에 노출될 때, 인슐린을 생산 및/또는 분비할 수 있는 세포를 말하며, 이때 생산되는 인슐인의 양은 상이한 농도의 포도당에 노출되었을 때 세포 비-제한적 예로써, β-세포가 생산 및/또는 분비하는 인슐린의 양과는 상이하다(더 적거나 또는 더 많다).

[0054] "조혈(hematopoietic) 세포"란 혈액 세포 또는 혈액 세포로 분화될 수 있는 세포, 비-제한적 예로써, 조혈 줄기 세포 또는 백혈구 세포를 말한다.

[0055] "심장 세포"는 심장 세포 또는 심장 세포로 분화될 수 있는 세포, 비-제한적 예로써, 심장 줄기 세포 또는 심근세포를 말한다.

[0056] "망막 세포"는 망막 세포 또는 망막 세포로 분화될 수 있는 세포, 비-제한적 예로써, 망악 색소침착된 상피세포를 말한다.

[0057] "피부 세포"는 피부에서 정상적으로 발견되는 세포를 말하는데, 비-제한적 예로써, 섬유아세포, 각질세포, 멜라닌세포, 지방세포, 간엽(mesenchymal) 줄기 세포, 지방 줄기 세포 또는 혈액 세포를 말한다.

[0058] "Wnt 신호생성 항진제(signaling agonist)"란 하나 또는 그 이상의 Wnt 단백질 패밀리 구성원, 비-제한적 예로써, Wnt1, Wnt2, Wnt3, Wnt3a 또는 2-아미노-4-[3,4-(메틸렌디옥시)벤질아미노]-6-(3-메톡시페닐)피리미딘의 생물학적 기능중 하나 이상을 실행시킬 수 있는 분자를 말한다.

[0059] "IL-6 신호생성 항진제"란 IL-6 단백질, 비-제한적 예로써, IL-6 단백질 또는 IL-6 수용체 (가용성 IL-6 수용체, IL-6R, IL-6R 알파, 등으로도 알려짐)의 생물학적 기능중 하나 이상을 실행시킬 수 있는 분자를 말한다.

[0060] "TGF-β 신호생성 항진제"란 TGF-β 단백질의 슈퍼패밀리(superfamily)의 하나 또는 그 이상의 구성원, 비-제한적 예로써, TGF-β1, TGF-β3, 액티빈(Activin) A, BMP-4 또는 Nodal의 생물학적 기능중 하나 이상을 실행시킬 수 있는 분자를 말한다.

[0061] "면역억제제(immunosuppressant)"란 면역계의 하나 또는 그 이상의 측면을 억제하고, 포유류에서 정상적으로 존재하지 않는 물질, 비-제한적 예로써, B18R 또는 덱사메타손을 말한다.

[0062] "단일-가닥 브레이크"란 뉴클레오티드를 연계시키는 하나 또는 그 이상의 공유 결합이 한 가닥 또는 두 가닥 중 하나에서 파괴되어 있는, 단일-가닥으로 된 또는 이중-가닥으로 된 DNA의 영역을 말한다.

[0063] "이중-가닥 브레이크"란 뉴클레오티드를 연계시키는 하나 또는 그 이상의 공유 결합이 두 가닥 각각에서 파괴되어 있는, 이중-가닥으로 된 DNA의 영역을 말한다.

[0064] "뉴클레오티드"란 뉴클레오티드 또는 이의 단편 또는 유도체, 비-제한적 예로써, 핵염기, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드-삼인산염, 등을 의미한다.

[0065] "뉴클레오시드"란 뉴클레오티드 또는 이의 단편 또는 유도체, 비-제한적 예로써, 핵염기, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드-삼인산염, 등을 의미한다.

[0066] "유전자 에디팅"이란 비-제한적 예로써, 세포의 DNA에서 돌연변이를 야기시키는 단백질로 세포를 트렌스펙션시켜, DNA 서열을 변경시키는 것을 말한다.

[0067] "유전자-에디팅 단백질"이란 단독으로 또는 하나 또는 그 이상의 다른 분자들과 복합되어, 세포의 DNA 서열을 변경시키는 단백질을 말하는데, 비-제한적 예로써, 뉴클라아제, 전사 활성물질-유사 효과물질 뉴클라아제(TALEN), 아연-핑거 뉴클라아제, 메가뉴클라아제, 니카제(nickase), 군집화된 규칙적으로 공간을 두고 있는 짧은 팔린드롬 반복부 (CRISPR)-연합된 단백질 또는 천연 또는 조작된 변종, 패밀리-멤버, 상동분자종, 이의 단편 또는 융합 구조물이 있다.

[0068] "복구 주형(repair template)"이란 유전자-에디팅 단백질의 표적 부위 10kb내에 있는 서열과 최소한 약 70% 상동성 영역이 포함된 핵산을 말한다.

[0069] "반복 서열"이란 단백질 안에 최소한 약 10% 상동성 범위내에서 하나 이상의 사본으로 존재하는 아미노산 서

열을 말하는데, 비-제한적 예로써, 전사 활성물질-유사 효과물질(transcription activator-like effector)의 모노머 반복이 있다.

[0070] "DNA-결합 도메인"이란 DNA 분자에 결합할 수 있는 분자의 영역을 말하는데, 비-제한적 예로써, 하나 또는 그 이상의 아연 핑거가 포함된 단백질 도메인, 하나 또는 그 이상의 전사 활성물질-유사 (TAL) 효과물질 반복 서열들이 포함된 단백질 도메인 또는 DNA 분자에 결합할 수 있는 소 분자의 결합 포켓이 있다.

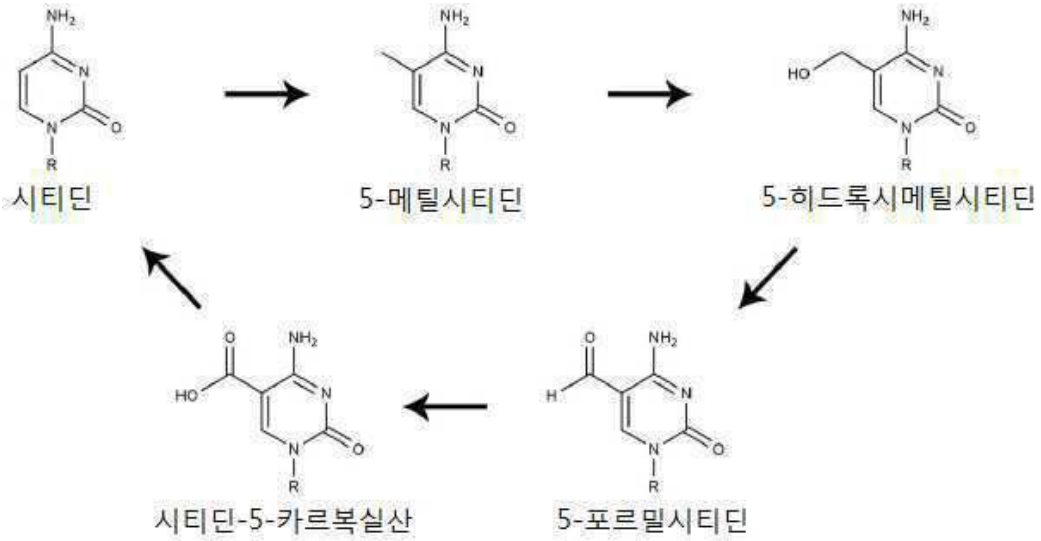
[0071] "결합 부위"란 유전자-에디팅 단백질, DNA-결합 단백질, DNA-결합 도메인 또는 이의 생물학적으로 활성 단편 또는 변종에 의해 인지될 수 있는 핵산 서열, 또는 유전자-에디팅 단백질, DNA-결합 단백질, DNA-결합 도메인 또는 이의 생물학적으로 활성 단편 또는 변종이 높은 친화성을 가진 핵산 서열을 말하며, 비-제한적 예로써, 인간 BIRC5 유전자의 엑손 1에 있는 약 20개 염기 쌍 서열이 있다.

[0072] "표적"이란 결합 부위가 포함된 핵산을 말한다.

[0073] 다른 정의는 U.S. 출원 번호. 13/465,490, U.S. 가출원 번호. 61/664,494, U.S. 가출원 번호. 61/721,302, 국제 출원 번호. PCT/US12/67966, U.S. 가출원 번호. 61/785,404, 및 U.S. 가출원 번호. 61/842,874에서 제시되며, 이의 내용은 이들 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다.

[0074] 5-메틸시티딘 탈-메틸화 경로의 비-정규 뉴클레오티드 구성원들이 합성 RNA에 통합될 때, 이들 구성원은 합성 RNA가 단백질로 해독될 수 있는 효율을 증가시킬 수 있고, 합성 RNA의 독성을 감소시킬 수 있다는 것이 현재 밝혀졌다. 이들 비-정규 뉴클레오티드는 예를 들면: 5-메틸시티딘, 5-히드록시메틸시티딘, 5-포르밀시티딘, 그리고 5-카르복시시티딘 ("시티딘-5-카르복실산"로도 알려짐)을 포함한다. 따라서, 특정 구체예들은 핵산에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 이 핵산은 합성 RNA 분자다. 또다른 구체예에 있어서, 이 핵산은 하나 또는 그 이상의 비-정규 뉴클레오티드를 포함한다. 한 구체예에 있어서, 이 핵산은 5-메틸시티딘 탈-메틸화 경로의 하나 또는 그 이상의 비-정규 뉴클레오티드를 포함한다. 또다른 구체예에 있어서, 이 핵산은 5-메틸시티딘, 5-히드록시메틸시티딘, 5-포르밀시티딘, 그리고 5-카르복시시티딘 또는 유도체중 최소한 하나를 포함한다. 추가 구체예에 있어서, 이 핵산은 슈도우리딘, 5-메틸슈도우리딘, 5-메틸우리딘, 5-메틸시티딘, 5-히드록시메틸시티딘, N4-메틸시티딘, N4-아세틸시티딘, 및 7-데자구아노신 또는 이의 유도체 중 최소한 하나를 포함한다.

[0075] *5-메틸시티딘 탈-메틸화 경로*



[0076]

[0077] 특정 구체예들은 단백질에 관한 것이다. 다른 구체예들은 단백질을 인코드하는 핵산에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 이 단백질이 관심 단백질이다. 또다른 구체예에 있어서, 이 단백질은 재프로그래밍 단백질과 유전자-에디팅 단백질로부터 선택된다. 한 구체예에 있어서, 이 핵산은 플라스미드다. 또다른 구체예에 있어서, 이 핵산은 바이러스 또는 바이러스성 벡터에 존재한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 바이러스 또는 바이러스성 벡터는 복제 불능(incompetent)이다. 추가 구체예에 있어서, 상기 바이러스 또는 바이러스성 벡터는 복제 가능(competent)하다. 한 구체예에 있어서, 상기 바이러스 또는 바이러스성 벡터는 다음중 최소한 하나를 포함한다: 아데노바이러스, 레트로바이러스, 렌티바이러스, 헤르페스 바이러스, 아데노-연합된 바이러스 또는 이의 천연 또는 조작된 변종, 그리고 조작된 바이러스.

[0078] 비-정규 뉴클레오티드의 특정 조합, 예를 들면, 5-메틸우리딘과 5-메틸시티딘, 5-메틸우리딘과 7-데자구아노신, 5-메틸시티딘과 7-데자구아노신, 5-메틸우리딘, 5-메틸시티딘과 7-데자구아노신, 그리고 5-메틸우리딘, 5-히드록시메틸시티딘과 7-데자구아노신의 조합은 특히 합성 RNA가 단백질로 해독되는 효율의 증가, 그리고 합성 RNA의 독성의 감소에 특히 효과적일 수 있다는 것이 또한 밝혀졌다. 따라서 특정 구체예들은 5-메틸우리딘, 5-메틸시티딘, 5-히드록시메틸시티딘, 그리고 7-데자구아노신 또는 하나 또는 그 이상의 이들 유도체중 최소한 2개를 포함하는 핵산에 관한 것이다. 다른 구체예들은 5-메틸우리딘, 5-메틸시티딘, 5-히드록시메틸시티딘, 그리고 7-데자구아노신 또는 하나 또는 그 이상의 이들 유도체중 최소한 3개가 포함된 핵산에 관한 것이다. 다른 구체예들은 5-메틸우리딘, 5-메틸시티딘, 5-히드록시메틸시티딘, 그리고 7-데자구아노신 또는 하나 또는 그 이상의 이들 유도체가 모두 포함된 핵산에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 이 핵산은 하나 또는 그 이상의 5-메틸우리딘 잔기들(residues), 하나 또는 그 이상의 5-메틸시티딘 잔기들, 그리고 하나 또는 그 이상의 7-데자구아노신 잔기들 또는 하나 또는 그 이상의 5-메틸우리딘 잔기들, 하나 또는 그 이상의 5-히드록시메틸시티딘 잔기들, 그리고 하나 또는 그 이상의 7-데자구아노신 잔기들을 포함한다.

[0079] 특정 비-정규 뉴클레오티드 및 이의 조합들의 특정 분획들이 포함된 합성 RNA 분자들은 특히 높은 해독 효율과 낮은 독성을 나타낼 수 있는 것으로 추가 밝혀졌다. 따라서, 특정 구체예들은 하나 또는 그 이상의 우리딘 잔기들, 하나 또는 그 이상의 시티딘 잔기들, 그리고 하나 또는 그 이상의 구아노신 잔기들중 최소한 하나가 포함된 핵산, 그리고 하나 또는 그 이상의 비-정규 뉴클레오티드가 포함된 핵산에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 우리딜 잔기의 약 20% 내지 약 80%는 5-메틸우리딘 잔기들이다. 또다른 구체예에 있어서, 우리딜 잔기의 약 30% 내지 약 50%는 5-메틸우리딘 잔기들이다. 추가 구체예에 있어서, 우리딜 잔기의 약 40%는 5-메틸우리딘 잔기들이다. 한 구체예에 있어서, 시티딘 잔기들의 약 60% 내지 약 80%는 5-메틸시티딘 잔기들이다. 또다른 구체예에 있어서, 시티딘 잔기들의 약 80% 내지 약 100%는 5-메틸시티딘 잔기들이다. 추가 구체예에 있어서, 시티딘 잔기들의 약 100%는 5-메틸시티딘 잔기들이다. 추가 구체예에 있어서, 시티딘 잔기들의 약 20% 내지 약 100%는 5-히드록시메틸시티딘 잔기들이다. 한 구체예에 있어서, 구아노신 잔기들의 약 20% 내지 약 80%는 7-데자구아노신 잔기들이다. 또다른 구체예에 있어서, 구아노신 잔기들의 약 40% 내지 약 60%는 7-데자구아노신 잔기들이다. 추가 구체예에 있어서, 구아노신 잔기들의 약 50%는 7-데자구아노신 잔기들이다. 한 구체예에 있어서, 시티딘 잔기들의 약 20% 내지 약 80% 또는 약 30% 내지 약 60% 또는 약 40%는 N4-메틸시티딘 및/또는 N4-아세틸시티딘 잔기들이다. 또다른 구체예에 있어서, 각 시티딘 잔기는 5-메틸시티딘 잔기다. 추가 구체예에 있어서, 시티딘 잔기들의 약 100%는 5-메틸시티딘 잔기들 및/또는 5-히드록시메틸시티딘 잔기들 및/또는 N4-메틸시티딘 잔기들 및/또는 N4-아세틸시티딘 잔기들 및/또는 하나 또는 그 이상의 이들 유도체다. 추가 구체예에 있어서, 우리딘 잔기들의 약 40%는 5-메틸우리딘 잔기들이며, 시티딘 잔기들의 약 20% 내지 약 100%는 N4-메틸시티딘 및/또는 N4-아세틸시티딘 잔기들이며, 그리고 구아노신 잔기들의 약 50%는 7-데자구아노신 잔기들이다. 한 구체예에 있어서, 우리딜 잔기의 약 40%는 5-메틸우리딘 잔기들이며, 그리고 시티딘 잔기들의 약 100%는 5-메틸시티딘 잔기들이다. 또다른 구체예에 있어서, 우리딘 잔기들의 약 40%는 5-메틸우리딘 잔기들이며, 그리고 구아노신 잔기들의 약 50%는 7-데자구아노신 잔기들이다. 추가 구체예에 있어서, 시티딘 잔기들의 약 100%는 5-메틸시티딘 잔기들이며, 그리고 구아노신 잔기들의 약 50%는 7-데자구아노신 잔기들이다. 한 구체예에 있어서, 우리딘 잔기들의 약 40%는 5-메틸우리딘 잔기들이며, 시티딘 잔기들의 약 100%는 5-메틸시티딘 잔기들이며, 그리고 구아노신 잔기들의 약 50%는 7-데자구아노신 잔기들이다. 또다른 구체예에 있어서, 우리딘 잔기들의 약 40%는 5-메틸우리딘 잔기들이며, 시티딘 잔기들의 약 20% 내지 약 100%는 5-히드록시메틸시티딘 잔기들이며, 그리고 구아노신 잔기들의 약 50%는 7-데자구아노신 잔기들이다. 일부 구체예들에 있어서, 시티딘 잔기들의 100% 미만은 5-메틸시티딘 잔기들이다. 다른 구체예들에 있어서, 시티딘 잔기들의 100% 미만은 5-히드록시메틸시티딘 잔기들이다. 한 구체예에 있어서, 합성 RNA 분자에서 각 우리딘 잔기는 슈도우리딘 잔기 또는 5-메틸슈도우리딘 잔기다. 또다른 구체예에 있어서, 우리딘 잔기들의 약 100%는 슈도우리딘 잔기들 및/또는 5-메틸슈도우리딘 잔기들이다. 추가 구체예에 있어서, 우리딘 잔기들의 약 100%는 슈도우리딘 잔기들 및/또는 5-메틸슈도우리딘 잔기들이며, 시티딘 잔기들의 약 100%는 5-메틸시티딘 잔기들이며, 그리고 구아노신 잔기들의 약 50%는 7-데자구아노신 잔기들이다.

[0080] 5-메틸우리딘을 대신하여 또는 이와 조합에 이용될 수 있다는 다른 비-정규 뉴클레오티드는 슈도우리딘과 5-메틸슈도우리딘 (별칭으로 "1-메틸슈도우리딘", 별칭으로 "N1-메틸슈도우리딘") 또는 하나 또는 그 이상의 이들 유도체가 포함되나 이에 한정되지 않는다. 5-메틸시티딘 및/또는 5-히드록시메틸시티딘을 대신하여 또는 이와 조합에 이용될 수 있다는 다른 비-정규 뉴클레오티드는 슈도이소시티딘, 5-메틸슈도이소시티딘, 5-히드록시메틸시티딘, 5-포르밀시티딘, 5-카르복시시티딘, N4-메틸시티딘, N4-아세틸시티딘 또는 하나 또는 그 이상의 이들 유도체가 이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 특정 구체예들에 있어서, 예를 들면, 한 번의 트랜스펙션만 실행될 때 또는 트랜스펙션되는 세포가 트랜스펙션-연합된 독성 또는 선천적-면역 신호생성에 특별히 민감하지 않

을 때,비-정규 뉴클레오티드의 분획이 감소될 수 있다. 비-정규 뉴클레오티드의 분획 감소는 비-정규 뉴클레오티드의 분획 감소가 핵산 비용을 감소시킬 수 있기 때문에 부분적으로 유익할 수 있다. 특정 상황에 있어서, 예를 들면, 이 핵산의 최소 면역원성이 바람직할 경우, 비-정규 뉴클레오티드의 분획이 증가될 수 있다.

[0081] T7 RNA 중합효소와 같은 효소들은 정규 뉴클레오티드와 비-정규 뉴클레오티드 모두가 포함된 시험관-전사 반응에서 정규 뉴클레오티드에 선호적으로 혼입될 수 있다. 그 결과, 비-정규 뉴클레오티드의 특정 분획이 포함된 시험관-전사 반응은 반응에서 비-정규 뉴클레오티드가 존재하는 분획보다 대개 더 낮은, 상이한 비-정규 뉴클레오티드가 포함된 RNA를 생산할 수 있다. 따라서, 특정 구체예들에 있어서, 비록 이러한 반응이 반응에서 비-정규 뉴클레오티드가 존재하는 분획과 상이한 비-정규 뉴클레오티드가 포함된 핵산을 생산할 수 있지만, 뉴클레오티드 혼입 분획 (예를 들면, "50% 5-메틸우리딘")에 대한 언급은 뉴클레오티드의 언급된 분획이 포함된 핵산과, 뉴클레오티드의 언급된 분획이 포함된 반응에서 합성된 핵산 (또는 뉴클레오티드 유도체, 예를 들면, 뉴클레오티드-삼인산염)을 모두 지칭할 수 있다. 또한, 상이한 뉴클레오티드 서열들은 대체(alternative) 코돈을 이용하여 동일한 단백질을 인코드할 수 있다. 따라서, 특정 구체예들에 있어서, 뉴클레오티드 혼입 분획에 대한 언급은 뉴클레오티드의 언급된 분획이 포함된 핵산과, 상이한 핵산으로써 동일한 단백질을 인코드하는 핵산을 모두 지칭할 수 있으며, 이때 상이한 핵산은 뉴클레오티드의 언급된 분획을 포함한다.

[0082] 세포의 DNA 서열은 세포에 유전자-에디팅 단백질을 접촉시킴으로써 또는 이 세포가 유전자-에디팅 단백질을 발현시키도록 유도함으로써, 변경될 수 있다. 그러나, 기존의 공개된 유전자-에디팅 단백질은 낮은 결합 효율과 과도한 비적중 활성으로 곤란을 겪었으며, 이러한 것들은 세포의 DNA에 바람직하지 못한 돌연변이를 도입시킬 수 있고, 이때 환자의 세포에서 바람직하지 못한 돌연변이는 암의 발달로 이어질 수 있어, 치료용도에서 이들의 이용이 심각하게 제한된다. StsI 엔도뉴클레아제 절단 도메인 (서열 번호: 1)을 포함하는 유전자-에디팅 단백질은 적중(on-target) 활성이 높으면서도, 기존의 공개된 유전자-에디팅 단백질보다 실질적으로 더 낮은 비적중 활성을 나타낼 수 있다는 것이 현재 밝혀졌다. 다른 신규한 조작된 단백질은 유전자-에디팅 단백질: StsI-HA (서열 번호: 2), StsI-HA2 (서열 번호: 3), StsI-UHA (서열 번호: 4), StsI-UHA2 (서열 번호: 5), StsI-HF (서열 번호: 6), 그리고 StsI-UHF (서열 번호: 7)로 이용될 때 높은 적중 활성, 낮은 비적중 활성, 작은 크기, 용해도 및 다른 바람직한 특징들을 나타낼 수 있는 것으로 밝혀졌다. StsI-HA, StsI-HA2 (높은 활성), StsI-UHA, 그리고 StsI-UHA2 (상당히-높은 활성)는 위치 34와 61에서 N-말단 영역내 특이적 아미노산 치환에 의해 부분적으로 기인하여 야생형 StsI 및 야생형 FokI 둘 모두보다 더 높은 적중 활성을 나타낼 수 있으며, 한편 StsI-HF (높은 충실성)와 StsI-UHF (상당히-높은 충실성)는 위치 141과 152에서 C-말단 영역내 특이적 아미노산 치환에 의해 부분적으로 기인하여 야생형 StsI 및 야생형 FokI 둘 모두보다 더 낮은 비적중 활성을 나타낼 수 있다. 따라서, 특정 구체예들은 뉴클라아제 도메인이 포함된 단백질에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 뉴클라아제 도메인은 FokI 엔도뉴클레아제의 절단 도메인 (서열 번호: 53), StsI 엔도뉴클레아제의 절단 도메인(서열 번호: 1), StsI-HA (서열 번호: 2), StsI-HA2 (서열 번호: 3), StsI-UHA (서열 번호: 4), StsI-UHA2 (서열 번호: 5), StsI-HF (서열 번호: 6), 그리고 StsI-UHF (서열 번호: 7) 또는 이의 생물학적 활성 단편 또는 변종중 하나 또는 그 이상을 포함한다.

[0083] 특정 신규한 반복 서열들이 포함된 DNA-결합 도메인들이 포함된 조작된 유전자-에디팅 단백질은 높은 수준의 적중 활성을 유지하면서, 기존의 공개된 유전자-에디팅 단백질보다 더 낮은 비적중 활성을 나타낼 수 있다는 것이 또한 밝혀졌다. 이들 조작된 특정 유전자-에디팅 단백질은 기존의 공개된 유전자-에디팅 단백질보다 몇 가지 장점을 제공할 수 있는데, 예를 들면, 반복 서열들을 연결시키는 연결 영역의 유연성, 이는 결합 효율을 증가시킬 수 있다. 따라서, 특정 구체예들은 다수의 반복 서열들이 포함된 단백질에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 최소한 하나의 반복 서열들은 아미노산 서열: GabG을 포함하며, 여기에서 "a"와 "b" 각각은 임의의 아미노산을 나타낸다. 한 구체예에 있어서, 이 단백질은 유전자-에디팅 단백질이다. 또다른 구체예에 있어서, 반복 서열들중 하나 또는 그 이상은 DNA-결합 도메인 안에 존재한다. 추가 구체예에 있어서, "a"와 "b"는 각각 독립적으로 H와 G 군에서 선택된다. 추가 구체예에 있어서, "a"와 "b"는 차례로 H와 G다. 한 구체예에 있어서, 이 아미노산 서열은 반복 서열의 C-말단의 약 5개 아미노산 이내에 존재한다. 또다른 구체예에 있어서, 이 아미노산 서열은 반복 서열의 C-말단에 존재한다. 일부 구체예들에 있어서, 아미노산 서열 GabG에서 하나 또는 그 이상의 G는 G 이외의 하나 또는 그 이상의 아미노산, 예를 들면 A, H 또는 GG으로 대체된다. 한 구체예에 있어서, 이 반복 서열의 길이는 약 32개 내지 약 40개 아미노산 또는 약 33개 내지 약 39개 아미노산 또는 약 34개 내지 38개 아미노산 또는 약 35개 내지 약 37개 아미노산 또는 약 36개 아미노산 또는 약 32개 이상의 아미노산 또는 약 33개 이상의 아미노산 또는 약 34개 이상의 아미노산 또는 약 35개 이상의 아미노산이다. 다른 구체예들은 하나 또는 그 이상의 전사 활성물질-유사 효과물질 도메인들이 포함된 단백질에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 전사 활성물질-유사 효과물질 도메인들의 최소한 하나는 반복 서열을 포함한다. 다른 구체예들은

전사 활성물질-유사 효과물질 도메인의 반복 서열중 최소한 2개 사이에 하나 또는 그 이상의 아미노산을 삽입시켜 생성된 다수의 반복 서열이 포함된 단백질에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 하나 또는 그 이상의 아미노산은 최소한 하나의 반복 서열의 C-말단으로부터 약 1개 또는 약 2개 또는 약 3개 또는 약 4개 또는 약 5개 아미노산이 삽입된다. 여전히 다른 구체예들은 다수의 반복 서열이 포함된 단백질에 관한 것이며, 이때 대략 모든 다른 반복 서열은 해당 반복 서열의 바로 전 또는 바로 그 다음의 반복 서열과 상이한 길이를 가진다. 한 구체예에 있어서, 모든 다른 반복 서열은 약 36개 아미노산 길이를 가진다. 또다른 구체예에 있어서, 모든 다른 반복 서열은 36개 아미노산 길이를 가진다. 여전히 다른 구체예들은 다수의 반복 서열들이 포함된 단백질에 관한 것이며, 이때 다수의 반복 서열들은 각각 최소한 36개 아미노산 길이를 가진 최소한 2개의 반복 서열을 포함하며, 그리고 최소한 36개 아미노산 길이를 가진 반복 서열의 최소한 2개는 길이가 36개 미만인 최소한 하나의 반복 서열에 의해 분리되어 있다. 일부 구체예들은 예를 들면, 서열 번호: 54, 서열 번호: 55, 서열 번호: 56, 서열 번호: 57, 서열 번호: 58, 서열 번호: 59, 그리고 서열 번호: 60에서 선택된 하나 또는 그 이상의 서열을 포함하는 단백질에 관한 것이다.

[0084] 다른 구체예들은 DNA-결합 도메인이 포함된 단백질에 관한 것이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 DNA-결합 도메인은 다수의 반복 서열들을 포함한다. 한 구체예에 있어서, 다수의 반복 서열들은 표적 DNA 분자내 결합 부위를 높은 특이성으로 인지할 수 있다. 또다른 구체예에 있어서, 반복 서열중 최소한 2개는 서로 최소한 약 50%, 또는 약 60%, 또는 약 70%, 또는 약 80%, 또는 약 90%, 또는 약 95%, 또는 약 98%, 또는 약 99% 상동성을 가진다. 추가 구체예에 있어서, 반복 서열중 최소한 하나는 표적 DNA 분자내 결합 부위에 결합할 수 있는 하나 또는 그 이상의 영역을 포함한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 결합 부위는 약 1개 내지 약 5개 염기 길이의 특정된 서열을 포함한다. 한 구체예에 있어서, 상기 DNA-결합 도메인은 아연 핑거를 포함한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 DNA-결합 도메인은 전사 활성물질-유사 효과물질 (TALE)을 포함한다. 추가 구체예에 있어서, 다수의 반복 서열들은 TALE에 대해 최소한 약 50% 또는 약 60% 또는 약 70% 또는 약 80% 또는 약 90% 또는 약 95% 또는 약 98%, 또는 약 99% 상동성을 가진 최소한 한개의 반복 서열을 포함한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 군집화된 규칙적으로 공간을 두고 있는 짧은 팔린드롬 반복 (CRISPR)-연합된 단백질을 포함한다. 한 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 핵-국소화(nuclear-localization) 서열을 포함한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 핵-국소화 서열은 아미노산 서열: PKKKRKV을 포함한다. 한 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 미토콘드리아-국소화(mitochondrial-localization) 서열을 포함한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 미토콘드리아-국소화 서열은 아미노산 서열: LGRVIPRKIASRASLM을 포함한다. 한 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 링커(linker)를 포함한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 링커는 DNA-결합 도메인을 뉴클라아제 도메인에 연결시킨다. 추가 구체예에 있어서, 상기 링커는 약 1개 내지 약 10개의 아미노산 길이를 가진다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 링커는 약 1개, 약 2개, 또는 약 3개, 또는 약 4개, 또는 약 5개, 또는 약 6개, 또는 약 7개, 또는 약 8개, 또는 약 9개, 또는 약 10개 아미노산 길이를 가진다. 한 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 표적 DNA 분자에서 닉(nick) 또는 이중-가닥 브레이크를 생성시킬 수 있다.

[0085] 특정 구체예들은 세포의 게놈을 변형시키는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 하나 또는 그 이상의 반복 단위 36개 아미노산 길이의 인위적인 전사 활성물질-유사 (TAL) 효과물질 반복 도메인과 엔도뉴클레아제 도메인이 포함된 비-자연적으로 생성되는 융합 단백질이 인코딩된 핵산 분자를 세포 안으로 도입시키는 것을 포함하며, 이때 상기 반복 도메인은 사전결정된 뉴클레오티드 서열의 인지를 위하여 조작되며, 그리고 이때 상기 융합 단백질은 사전결정된 뉴클레오티드 서열을 인지한다. 한 구체예에 있어서, 이 세포는 진핵세포다. 또다른 구체예에 있어서, 이 세포는 동물 세포다. 추가 구체예에 있어서, 이 세포는 포유류 세포다. 추가 구체예에 있어서, 이 세포는 인간 세포다. 한 구체예에 있어서, 이 세포는 식물 세포다. 또다른 구체예에 있어서, 이 세포는 원핵세포다. 일부 구체예들에 있어서, 이 융합 단백질은 세포의 핵산에서 엔도뉴클레오리틱 절단을 도입시키고, 이로 인하여 세포의 게놈이 변형된다.

[0086] 다른 구체예들은 하나 또는 그 이상의 반복 단위 36개 아미노산 길이와 제한 엔도뉴클레아제 활성이 포함된 인위적인 전사 활성물질-유사 (TAL) 효과물질 반복 도메인이 포함된 비-자연적으로 생성되는 융합 단백질을 인코드하는 핵산 분자에 관계하는데, 이때 상기 반복 도메인은 사전결정된 뉴클레오티드 서열의 인지를 위하여 조작되며, 이 융합 단백질은 사전결정된 뉴클레오티드 서열을 인지한다. 한 구체예에 있어서, 상기 반복 단위는 단지 약 7개의 아미노산이 상이하다. 또다른 구체예에 있어서, 각 상기 반복 단위는 아미노산 서열: LTPXQVVAIAS을 포함하며 여기에서 X는 E 또는 Q일 수 있으며, 그리고 아미노산 서열: LTPXQVVAIAS는 아데닌, 시토신, 구아닌 또는 티민 중 하나에 대한 인지를 결정하는 하나 또는 2개의 아미노산에 이어진다. 한 구체예에 있어서, 이 핵산은 약 1.5 내지 약 28.5개의 반복 단위를 인코드한다. 또다른 구체예에 있어서, 이 핵산은 약 11.5, 약 14.5, 약 17.5 또는 약 18.5개의 반복 단위를 인코드한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 사전결정된 뉴클레오티

드 서열은 프로모터 영역이다. 일부 구체예들은 핵산 분자 또는 서열이 포함된 벡터에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 벡터는 바이러스성 벡터다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 바이러스성 벡터는 아데노바이러스, 레트로바이러스, 렌티바이러스, 헤르페스 바이러스, 아데노-연관된 바이러스 또는 이의 천연 또는 조작된 변종, 그리고 조작된 바이러스중 하나 또는 그 이상을 포함한다.

[0087] 특정 구체예들은 사전결정된 뉴클레오티드 서열을 인지하는 제 1 영역과 엔도뉴클레아제 활성을 가진 제 2 영역이 포함된 비-자연적으로 생성되는 융합 단백질을 인코드하는 핵산 분자에 관계하는데, 이때 제 1 영역은 단지 7개 아미노산이 서로 상이한, 하나 또는 그 이상의 길이가 약 36개 아미노산의 반복 단위가 포함된 인위적인 TAL 효과물질 반복 도메인을 포함하고, 이때 상기 반복 도메인은 사전결정된 뉴클레오티드 서열의 인지를 위하여 조작된다. 한 구체예에 있어서, 제 1 영역은 아미노산 서열: LTPXQVVAIAS를 포함하고, 여기에서 X는 E 또는 Q일 수 있다. 또다른 구체예에 있어서, 인코드된 비-자연적으로 생성되는 융합 단백질의 아미노산 서열 LTPXQVVAIAS는 HD, NG, NS, NI, NN, 및 N에서 선택된 아미노산 서열 바로 다음에 이어진다. 추가 구체예에 있어서, 이 융합 단백질은 제한 엔도뉴클레아제 활성을 포함한다. 일부 구체예들은 서열 번호: 2, 서열 번호: 3, 서열 번호: 4, 서열 번호: 5, 서열 번호: 6, 서열 번호: 7, 서열 번호: 54, 서열 번호: 55, 서열 번호: 56, 서열 번호: 57, 서열 번호: 58, 서열 번호: 59, 서열 번호: 60에서 선택된 하나 또는 그 이상의 서열들을 포함하는 단백질을 인코드하는 핵산 분자에 관한 것이다.

[0088] 한 구체예에 있어서, 상기 반복 서열은 LTPvQVVAIAwxyzHG을 포함하며, 이때 "v"는 D 또는 E이며, "w"는 S 또는 N이며, "x"는 N, H 또는 I이고, "y"는 임의의 아미노산이거나 또는 아미노산이 아니며, 그리고 "z"는 GGRPALE, GGKQALE, GGKQALETVQRLLPVLCQDHG, GGKQALETVQRLLPVLCQAHG, GKQALETVQRLLPVLCQDHG 또는 GKQALETVQRLLPVLCQAHG이다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 반복 서열은 LTPvQVVAIAwxyzHG를 포함하며, 이때 "v"는 D 또는 E이며, "w"는 S 또는 N이며, "x"는 N, H 또는 I이고, "y"는 D, A, I, N, H, K, S, 및 G로부터 선택되며, 그리고 "z"는 GGRPALE, GGKQALE, GGKQALETVQRLLPVLCQDHG, GGKQALETVQRLLPVLCQAHG, GKQALETVQRLLPVLCQDHG 또는 GKQALETVQRLLPVLCQAHG이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 반복 서열은 LTPvQVVAIAwxyzHG를 포함하며, 이때 "v"는 D 또는 E이며, "w"는 S 또는 N이며, "x"는 N, H와 I이외의 임의의 아미노산이며, "y"는 임의의 아미노산이거나 또는 아미노산이 아니며, 그리고 "z"는 GGRPALE, GGKQALE, GGKQALETVQRLLPVLCQDHG, GGKQALETVQRLLPVLCQAHG, GKQALETVQRLLPVLCQDHG 또는 GKQALETVQRLLPVLCQAHG이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 반복 서열은 LTPvQVVAIAwIyzHG를 포함하며, 이때 "v"는 D 또는 E이며, "w"는 S 또는 N이며, "y"는 G이외의 임의의 아미노산이며, 그리고 "z"는 GGRPALE, GGKQALE, GGKQALETVQRLLPVLCQDHG, GGKQALETVQRLLPVLCQAHG, GKQALETVQRLLPVLCQDHG 또는 GKQALETVQRLLPVLCQAHG이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 반복 서열은 LTPvQVVAIAwIAzHG를 포함하며, 이때 "v"는 D 또는 E이며, "w"는 S 또는 N이며, 그리고 "z"는 GGRPALE, GGKQALE, GGKQALETVQRLLPVLCQDHG, GGKQALETVQRLLPVLCQAHG, GKQALETVQRLLPVLCQDHG 또는 GKQALETVQRLLPVLCQAHG이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 반복 서열은 LTPvQVVAIAwxyzHG를 포함하며, 이때 "v"는 D 또는 E이며, "w"는 S 또는 N이며, "x"는 S, T 또는 Q이며, "y"는 임의의 아미노산이거나 또는 아미노산이 아니며, 그리고 "z"는 GGRPALE, GGKQALE, GGKQALETVQRLLPVLCQDHG, GGKQALETVQRLLPVLCQAHG, GKQALETVQRLLPVLCQDHG 또는 GKQALETVQRLLPVLCQAHG이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 반복 서열은 LTPvQVVAIAwxyzHG를 포함하며, 이때 "v"는 D 또는 E이며, "w"는 S 또는 N이며, "x"는 S, T 또는 Q이며, "y"는 D, A, I, N, H, K, S, 및 G로부터 선택되며, 그리고 "z"는 GGRPALE, GGKQALE, GGKQALETVQRLLPVLCQDHG, GGKQALETVQRLLPVLCQAHG, GKQALETVQRLLPVLCQDHG 또는 GKQALETVQRLLPVLCQAHG이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 반복 서열은 LTPvQVVAIAwx를 포함하며, 이때 "v"는 D 또는 E이며, "w"는 S 또는 N이며, 그리고 "x"는 S, T 또는 Q이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 반복 서열은 LTPvQVVAIAwxy를 포함하며, 이때 "v"는 D 또는 E이며, "w"는 S 또는 N이며, "x"는 S, T 또는 Q이고, 그리고 "y"는 D, A, I, N, H, K, S, 및 G로부터 선택된다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 반복 서열은 LTPvQVVAIAwxyzGHGG를 포함하며, 이때 "v"는 Q, D 또는 E이며, "w"는 S 또는 N이며, "x"는 N, H 또는 I이며, "y"는 임의의 아미노산이거나 또는 아미노산이 아니며, 그리고 "z"는 GGRPALE, GGKQALE, GGKQALETVQRLLPVLCQD, GGKQALETVQRLLPVLCQA, GKQALETVQRLLPVLCQD 또는 GKQALETVQRLLPVLCQA이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 반복 서열은 LTPvQVVAIAwxyzGHGG를 포함하며, 이때 "v"는 Q, D 또는 E이며, "w"는 S 또는 N이며, "x"는 N, H 또는 I이며, "y"는 D, A, I, N, H, K, S, 및 G로부터 선택되며, 그리고 "z"는 GGRPALE, GGKQALE, GGKQALETVQRLLPVLCQD, GGKQALETVQRLLPVLCQA, GKQALETVQRLLPVLCQD 또는 GKQALETVQRLLPVLCQA이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 반복 서열은 LTPvQVVAIAwxyzGHGG를 포함하고, 이때 "v"는 Q, D 또는 E이며, "w"는 S 또는 N이고, "x"는 N, H 및 I이외의 임의의 아미노산이며, "y"는 임의의 아미노산이거나 또는 아미노산이 아니며, 그리고 "z"는 GGRPALE, GGKQALE, GGKQALETVQRLLPVLCQD, GGKQALETVQRLLPVLCQA,

GKQALETVQRLLPVLCQD 또는 GKQALETVQRLLPVLCQA이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 반복 서열은 LTPvQVVAIAwIyzGHGG를 포함하며, 이때 "v"는 Q, D 또는 E이며, "w"는 S 또는 N이며, "y"는 G이외의 임의의 아미노산이며, 그리고 "z"는 GGRPALE, GGKQALE, GGKQALETVQRLLPVLCQD, GGKQALETVQRLLPVLCQA, GKQALETVQRLLPVLCQD 또는 GKQALETVQRLLPVLCQA이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 반복 서열은 LTPvQVVAIAwIAzGHGG를 포함하고, 이때 "v"는 Q, D 또는 E이며, "w"는 S 또는 N이고, 그리고 "z"는 GGRPALE, GGKQALE, GGKQALETVQRLLPVLCQD, GGKQALETVQRLLPVLCQA, GKQALETVQRLLPVLCQD 또는 GKQALETVQRLLPVLCQA이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 반복 서열은 LTPvQVVAIAwxyzGHGG를 포함하고, 이때 "v"는 Q, D 또는 E이며, "w"는 S 또는 N이며, "x"는 S, T 또는 Q이며, "y"는 임의의 아미노산이거나 또는 아미노산이 아니며, 그리고 "z"는 GGRPALE, GGKQALE, GGKQALETVQRLLPVLCQD, GGKQALETVQRLLPVLCQA, GKQALETVQRLLPVLCQD 또는 GKQALETVQRLLPVLCQA이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 반복 서열은 LTPvQVVAIAwxyzGHGG를 포함하고, 이때 "v"는 Q, D 또는 E이며, "w"는 S 또는 N이며, "x"는 S, T 또는 Q이고, "y"는 D, A, I, N, H, K, S, 및 G로부터 선택되고, 그리고 "z"는 GGRPALE, GGKQALE, GGKQALETVQRLLPVLCQD, GGKQALETVQRLLPVLCQA, GKQALETVQRLLPVLCQD 또는 GKQALETVQRLLPVLCQA이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 반복 서열은 LTPvQVVAIAwx를 포함하고, 이때 "v"는 Q, D 또는 E이며, "w"는 S 또는 N이며, 그리고 "x"는 S, T 또는 Q이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 반복 서열은 LTPvQVVAIAwxy를 포함하며, 이때 "v"는 Q, D 또는 E이고, "w"는 S 또는 N이며, "x"는 S, T 또는 Q이고, 그리고 "y"는 D, A, I, N, H, K, S, 및 G로부터 선택된다.

[0089] N-말단에서 절두된 단편들, C-말단에서 절두된 단편들, 내부 결손을 보유한 단편들, 그리고 N-말단, C-말단, 및/또는 내부 결손이 복합된 단편들이 포함된 엔도뉴클레아제 절단 도메인의 특정 단편들은 온전한 엔도뉴클레아제 절단 도메인의 촉매 활성의 전부 또는 일부를 유지시킬 수 있다. 온전한 도메인의 촉매 활성의 일부 또는 전부를 유지시킬 수 있는지에 대한 결정은 예를 들면, 본 발명의 방법들에 따라 단편이 포함된 유전자-에디팅 단백질을 합성하고, 본 발명의 방법에 따라 상기 유전자-에디팅 단백질을 발현시킬 수 있도록 세포를 유도하고, 그리고 유전자 에디팅의 효율을 측정함으로써 실행될 수 있다. 이 방식에서, 유전자-에디팅 효율의 측정을 이용하여 온전한 엔도뉴클레아제 절단 도메인의 촉매 활성의 일부 또는 전부를 유지시킬 수 있는지를 확인할 수 있다. 따라서, 특정 구체예들은 엔도뉴클레아제 절단 도메인의 생물학적 활성 단편에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 엔도뉴클레아제 절단 도메인은 FokI, StsI, StsI-HA, StsI-HA2, StsI-UHA, StsI-UHA2, StsI-HF, 및 StsI-UHF 또는 천연 또는 조작된 이의 변종 또는 생물학적으로 활성 단편으로부터 선택된다.

[0090] N-말단에서 절두된 단편들, C-말단에서 절두된 단편들, 내부 결손을 보유한 단편들, 그리고 N-말단, C-말단, 및/또는 내부 결손이 복합된 단편들이 포함된, DNA-결합 도메인 또는 반복 서열의 특정 단편들은 온전한 DNA-결합 도메인 또는 반복 서열의 결합 활성의 일부 또는 전부를 유지시킬 수 있다. 온전한 반복 서열의 결합 활성의 일부 또는 전부를 유지시킬 수 있는 DNA-결합 도메인들 또는 반복 서열들 단편의 예로는 랄스토니아 솔라나세아룸 *(Ralstonia solanacearum)* TALE-유사 단백질 (RTLs)을 포함한다. 온전한 DNA-결합 도메인 또는 반복 서열의 결합 활성의 일부 또는 전부를 유지시킬 수 있는지에 대한 결정은 예를 들면, 본 발명의 방법들에 따라 단편이 포함된 유전자-에디팅 단백질을 합성하고, 본 발명의 방법에 따라 상기 유전자-에디팅 단백질을 발현시킬 수 있도록 세포를 유도하고, 그리고 유전자 에디팅의 효율을 측정함으로써 실행될 수 있다. 이 방식에서, 유전자-에디팅 효율의 측정을 이용하여 온전한 DNA-결합 도메인 또는 반복 서열의 결합 활성의 일부 또는 전부를 유지시킬 수 있는지를 확인할 수 있다. 따라서, 특정 구체예들은 DNA-결합 도메인 또는 반복 서열의 생물학적으로 활성 단편에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 단편은 표적 DNA 분자내 결합 부위를 높은 특이성으로 인지할 수 있다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 단편은 랄스토니아 솔라나세아룸*(Ralstonia solanacearum)* TALE-유사 단백질 또는 이의 생물학적으로 활성 단편을 인코드하는 서열을 포함한다.

[0091] 특정 구체예들은 핵산이 포함된 세포의 DNA 서열을 변경시키는 조성물에 관한 것이며, 이때 이 핵산은 유전자-에디팅 단백질을 인코드한다. 다른 구체예들은 핵산 혼합물이 포함된 세포의 DNA 서열을 변경시키는 조성물에 관한 것이며, 이때 상기 핵산 혼합물은 제 1 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 제 1 핵산과, 제 2 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 제 2 핵산을 포함한다. 한 구체예에 있어서, 제 1 유전자-에디팅 단백질의 결합 부위와 제 2 유전자-에디팅 단백질의 결합 부위는 동일한 표적 DNA 분자에 존재한다. 또다른 구체예에 있어서, 제 1 유전자-에디팅 단백질의 결합 부위와 제 2 유전자-에디팅 단백질의 결합 부위는 약 50개 미만의 염기, 또는 약 40개 미만의 염기, 또는 약 30개 미만의 염기 또는 약 20개 미만의 염기, 또는 약 10개 미만의 염기, 또는 약 10개 내지 약 25개의 염기 또는 약 15개 염기에 의해 분리된다. 한 구체예에 있어서, 제 1 유전자-에디팅 단백질의 뉴클라아제 도메인과 제 2 유전자-에디팅 단백질의 뉴클라아제 도메인은 이합체(dimer)를 형성할 수 있다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 이합체는 표적 DNA 분자에서 닉 또는 이중-가닥 브레이크를 만들 수 있다. 한 구체예에 있어서, 상기 조성물은 치료요법적 조성물이다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 조성물은 복구 주형을 포

함한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 복구 주형은 단일-가닥으로 된 DNA 분자 또는 이중-가닥으로 된 DNA 분자다.

[0092] 다른 구체예들은 단백질 또는 단백질을 인코드하는 핵산을 합성하는 제조 물품에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 물품은 핵산이다. 또다른 구체예에 있어서, 이 단백질은 DNA-결합 도메인을 포함한다. 추가 구체예에 있어서, 이 핵산은 DNA-결합 도메인을 인코드하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 한 구체예에 있어서, 이 단백질은 뉴클라아제 도메인을 포함한다. 또다른 구체예에 있어서, 이 핵산은 뉴클라아제 도메인을 인코드하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 한 구체예에 있어서, 이 단백질은 다수의 반복 서열들을 포함한다. 또다른 구체예에 있어서, 이 핵산은 다수의 반복 서열들을 인코드한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 뉴클라아제 도메인은 FokI, StsI, StsI-HA, StsI-HA2, StsI-UHA, StsI-UHA2, StsI-HF, 및 StsI-UHF 또는 천연 또는 조작된 변종 또는 이의 생물학적으로 활성 단편에서 선택된다. 한 구체예에 있어서, 이 핵산은 RNA-중합효소 프로모터를 포함한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 RNA-중합효소 프로모터는 T7 프로모터 또는 SP6 프로모터다. 추가 구체예에 있어서, 이 핵산은 바이러스성 프로모터를 포함한다. 한 구체예에 있어서, 이 핵산은 해독안된 영역을 포함한다. 또다른 구체예에 있어서, 이 핵산은 *시험관*-전사 주형이다.

[0093] 특정 구체예들은 단백질을 발현시키기 위하여 세포를 유도하는 방법에 관한 것이다. 다른 구체예들은 세포의 DNA 서열을 변경시키는 방법에 관한 것으로, 이 세포에 유전자-에디팅 단백질을 트랜스펙션시키거나 또는 유전자-에디팅 단백질을 발현시키도록 이 세포를 유도하는 것을 포함한다. 여전히 다른 구체예들은 세포내 관심 단백질의 발현을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포는 유전자-에디팅 단백질을 발현시키기 위하여 유도되고, 이때 상기 유전자-에디팅 단백질은 표적 DNA 분자에서 닉 또는 이중-가닥 브레이크를 만들 수 있다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 닉 또는 이중-가닥 브레이크로 인하여 유전자가 비활성화된다. 여전히 다른 구체예들은 단백질의 비활성, 감소된-활성 또는 우성-음성 형태를 만드는 방법에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 이 단백질은 설바이빈(survivin)이다. 여전히 다른 구체예들은 세포 안에서 하나 또는 그 이상의 돌연변이를 복구시키는 방법에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포는 복구 주형과 접촉된다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 복구 주형은 DNA 분자다. 추가 구체예에 있어서, 상기 복구 주형은 상기 유전자-에디팅 단백질의 결합 부위를 포함하지 않는다. 추가 구체예에 있어서, 상기 복구 주형은 상기 유전자-에디팅 단백질의 결합 부위를 포함하는 DNA 서열에 의해 인코드된 아미노산 서열을 인코드한다.

[0094] 다른 구체예들은 환자의 치료 방법에 관한 것으로, 이 환자에게 치료요법적으로 유효량의 단백질 또는 단백질을 인코드하는 핵산을 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에 있어서, 상기 치료로 인하여 하나 또는 그 이상의 환자의 증상이 개선된다. 특정 구체예들은 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 다음을 포함한다: a. 환자로부터 세포를 제거하고, b. 유전자-에디팅 단백질이 인코드된 핵산을 상기 세포에 트랜스펙션시킴으로써, 상기 세포가 유전자-에디팅 단백질을 발현시키도록 유도되며, c. 세포는 재프로그래밍되고, 그리고 e. 상기 세포는 환자 안으로 도입된다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포는 덜 분화된 상태로 재프로그램된다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 세포는 하나 또는 그 이상의 재프로그래밍 단백질을 인코드하는 하나 또는 그 이상의 합성 RNA 분자들을 상기 세포에 트랜스펙션시킴으로써, 재프로그램된다. 추가 구체예에 있어서, 상기 세포는 분화된다. 추가 구체예에 있어서, 상기 세포는 다음중 하나로 분화된다: 피부 세포, 포도당-반응성 인슐린-생산 세포, 조혈 세포, 심장 세포, 망막 세포, 신장 세포, 신경 세포, 간질 세포, 지방 세포, 골 세포, 근 세포, 난모세포, 그리고 정자 세포. 다른 구체예들은 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 다음을 포함한다: a. 환자로부터 조혈 세포 또는 줄기 세포를 제거하고, b. 유전자-에디팅 단백질이 인코드된 핵산을 상기 세포에 트랜스펙션시킴으로써, 상기 세포가 유전자-에디팅 단백질을 발현시키도록 유도되며, 그리고 c. 상기 세포는 환자 안으로 도입된다.

[0095] DMEM/F12, 아스코르브산, 인슐린, 트란스페린, 셀레나이트 나트륨, 에탄올아민, 염기성 섬유아세포 성장 인자, 그리고 형질변환 성장 인자-베타로 필수적으로 구성된 또는 이들을 포함하는 세포-배양 배지는 시험관에서 인간 다능성 줄기 세포들이 포함된 다능성 줄기 세포들을 유지시키는데 충분하다는 것이 현재 밝혀졌다. 따라서, 특정 구체예들은 DMEM/F12, 아스코르브산, 인슐린, 트란스페린, 셀레나이트 나트륨, 에탄올아민, 염기성 섬유아세포 성장 인자, 그리고 형질변환 성장 인자-베타로 필수적으로 구성되는 또는 이를 포함하는 세포-배양 배지에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 아스코르브산은 약 50㎍/mL로 존재한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 인슐린은 약 10㎍/mL로 존재한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 트란스페린은 약 5.5㎍/mL로 존재한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 셀레나이트 나트륨은 약 6.7ng/mL로 존재한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 에탄올아민은 약 2㎍/mL로 존재한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 염기성 섬유아세포 성장 인자는 약 20ng/mL로 존재한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 형질변환 성장 인자-베타는 약 2ng/mL로 존재한다. 한 구체예에 있어서, 상기

아스코르브산은 아스코르브산-2-인산염이다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 형질변환 성장 인자-베타는 형질변환 성장 인자-베타 1 또는 형질변환 성장 인자-베타 3이다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포-배양 배지는 다능성 줄기 세포들의 배양에 이용된다. 또다른 구체예에 있어서, 다능성 줄기 세포들은 인간 다능성 줄기 세포들이다. 추가 구체예에 있어서, 상기 세포-배양 배지는 재프로그래밍하는 동안 또는 그 이후 세포의 배양에 이용된다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포-배양 배지는 동물-유도된 성분들을 포함하지 않는다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 세포-배양 배지는 제조 표준에 따라 제조된다. 추가 구체예에 있어서, 상기 제조 표준은 GMP다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포들은 세포-에드헤신(adhesion) 분자와 접촉된다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 세포-에드헤신 분자는 피브로넥틴 그리고 비트로넥틴 또는 이의 생물학적으로 활성 단편으로부터 선택된다. 추가 구체예에 있어서, 상기 세포들은 피브로넥틴과 비트로넥틴에 접촉된다. 추가 구체예에 있어서, 상기 세포-에드헤신 분자는 재조합된 것이다.

[0096] 특정 상황에 있어서, 예를 들면, 치료제를 만들 때, 바이러스 및/또는 기타 동물-유래된 병원균의 오염 위험을 감소시키기 위하여 부분적으로 동물-유도된 성분들을 비-동물-유도된 성분들로 대체시키는 것이 유익할 수 있다. 반-합성 식물-유도된 콜레스테롤이 포함된 합성 콜로스테롤은 트랜스펙션 효율의 감소 또는 트랜스펙션-연관된 독성의 증가 없이, 트랜스펙션 배지에서 동물-유도된 콜레스테롤을 대체할 수 있다는 것이 최근 밝혀졌다. 따라서, 특정 구체예들은 합성 또는 반-합성 콜레스테롤이 포함된 트랜스펙션 배지에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 반-합성 콜레스테롤은 식물-유도된 것이다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 트랜스펙션 배지는 동물-유도된 콜레스테롤을 포함하지 않는다. 추가 구체예에 있어서, 상기 트랜스펙션 배지는 재프로그래밍 배지다. 다른 구체예들은 복합(complexation) 배지에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 복합 배지는 약 7 이상, 또는 약 7.2 이상, 또는 약 7.4 이상, 또는 약 7.6 이상, 또는 약 7.8 이상, 또는 약 8.0 이상, 또는 약 8.2 이상, 또는 약 8.4이상, 또는 약 8.6 이상, 또는 약 8.8 이상, 또는 약 9.0 이상의 pH를 가진다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 복합 배지는 트란스페린을 포함한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 복합 배지는 DMEM을 포함한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 복합 배지는 DMEM/F12를 포함한다. 여전히 다른 구체예들은 핵산-트랜스펙션-시약 복합물(complexes)을 만드는 방법에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 트랜스펙션 시약은 복합 배지와 함께 항온처리된다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 항온처리(incubation)는 혼합 단계에 앞서 실행된다. 추가 구체예에 있어서, 상기 항온처리 단계는 약 5 초 내지 약 5 분 사이 또는 약 10 초 내지 약 2 분 사이 또는 약 15 초 내지 약 1 분 사이 또는 약 30 초 내지 약 45 초 간이다. 한 구체예에 있어서, 상기 트랜스펙션 시약은 표 1에서 선택된다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 트랜스펙션 시약은 지질 또는 리피도이드(lipidoid)다. 추가 구체예에 있어서, 상기 트랜스펙션 시약은 양이온을 포함한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 양이온은 다가(multivalent) 양이온이다. 추가 구체예에 있어서, 상기 트랜스펙션 시약은 N1-[2-((1S)-1-[(3-아미노프로필)아미노]-4-[디(3-아미노-프로필)아미노]부틸카르복사미도)에틸]-3,4-디[올레일옥시]-벤자미드 (별칭으로 MVL5) 또는 이의 유도체다.

[0097] 특정 구체예들은 세포에 핵산을 접촉시켜, 단백질을 발현시키도록 상기 세포를 유도하는 방법에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포는 포유류 세포다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 세포는 인간 세포 또는 설치류 세포다. 다른 구체예들은 본 발명의 방법들중 하나 또는 그 이상을 이용하여 만든 세포에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포는 환자에서 존재한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 세포는 환자로부터 단리된다. 다른 구체예들은 본 발명의 방법들중 하나 또는 그 이상을 이용하여 생산된 세포가 포함된 스크리닝 라이브러리(library)에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 스크리닝 라이브러리는 심독성 스크리닝, 신경독성 스크리닝, 그리고 간독성 스크리닝이 포함된 독성 스크리닝, 효과 스크리닝, 높은-처리량 스크리닝, 높은-함량 스크리닝, 그리고 기타 스크리닝이 포함된 최소한 하나의 스크리닝에 이용된다.

[0098] 다른 구체예들은 핵산이 포함된 키트에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 키트는 운반 시약 (별칭으로 "트랜스펙션 시약")을 포함한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 키트는 재프로그래밍 키트다. 추가 구체예에 있어서, 상기 키트는 유전자-에디팅 키트다. 다른 구체예들은 핵산을 생산하기 위한 키트에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 키트는 다음중 최소한 2개를 포함한다: 슈도우리딘-삼인산염, 5-메틸우리딘 삼인산염, 5-메틸시티딘 삼인산염, 5-히드록시메틸시티딘 삼인산염, N4-메틸시티딘 삼인산염, N4-아세틸시티딘 삼인산염, 그리고 7-데자구아노신 삼인산염 또는 하나 또는 그 이상의 이들 유도체. 다른 구체예들은 핵산이 포함된 치료제에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 치료제는 약학 조성물이다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 약학 조성물은 제형화된다(formulated). 추가 구체예에 있어서, 상기 제형(formulation)은 리포좀의 수성 현탁액을 포함한다. 예시적인 리포좀 성분들은 표 1에서 제시되며, 이는 예시를 위하여 제공되는 것이며, 이에 한정시키고자 함은 아니다. 한 구체예에 있어서, 상기 리포좀은 하나 또는 그 이상의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 쇄를 포함한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 PEG는 PEG2000이다. 추가 구체예에 있어서, 상기 리포좀은 1,2-디스테아로일-sn-

글리세로-3-포스포에탄올아민 (DSPE) 또는 이의 유도체를 포함한다. 한 구체예에 있어서, 상기 치료제는 하나 또는 그 이상의 리간드를 포함한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 치료제는 안드로겐, CD30 (TNFRSF8), 세포-침투 펩티드, CXCR, 에스트로겐, 상피 성장 인자, EGFR, HER2, 엽산, 인슐린, 인슐린-유사 성장 인자-I, 인터루킨-13, 인테그린, 프로게스테론, 간질-유도된-인자-1, 트롬빈, 비타민 D, 그리고 트란스페린 또는 이의 생물학적 활성 단편 또는 변종중 최소한 하나 이상을 포함한다. 여전히 다른 구체예들은 본 발명의 방법들중 하나 또는 그 이상을 이용하여 만든 세포가 포함된 치료제에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 치료제는 유형 1 당뇨병, 허혈 및 확장심근병이 포함된 심장 질환, 황반 변성, 파킨슨 질환, 낭성섬유증, 겸상 적혈구 빈혈증, 지중해빈혈, 판코니 빈혈, 중증 복합형 면역부전증, 유전성 감각신경병증, 색소성 건피증, 헌팅턴 질환, 근이영양증, 근위축성 측색 경화증, 알츠하이머 질환, 암, 그리고 간염 및 HIV/AIDS가 포함된 감염성 질환중 최소한 하나를 치료하기 위하여 환자에게 투여된다.

표 1

예시적인 생체적합성 지질

1	3β -[N-(N',N'-디메틸아미노에탄)-카르바모일]콜레스테롤 (DC-콜레스테롤)
2	1,2-디올레오일-3-트리메틸암모니움-프로판 (DOTAP / 18:1 TAP)
3	N-(4-카르복시벤질)-N,N-디메틸-2,3-비스(올레오일옥시)프로판-1-아미니움 (DOBAQ)
4	1,2-디미리스토일-3-트리메틸암모니움-프로판 (14:0 TAP)
5	1,2-디팔미토일-3-트리메틸암모니움-프로판 (16:0 TAP)
6	1,2-스테아로일-3-트리메틸암모니움-프로판 (18:0 TAP)
7	1,2-디올레오일-3-디메틸암모니움-프로판 (DODAP / 18:1 DAP)
8	1,2-디미리스토일-3-디메틸암모니움-프로판 (14:0 DAP)
9	1,2-디팔미토일-3-디메틸암모니움-프로판 (16:0 DAP)
10	1,2-디스테아로일-3-디메틸암모니움-프로판 (18:0 DAP)
11	디메틸디옥타데실암모니움 (18:0 DDAB)
12	1,2-디라우릴-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (12:0 에틸 PC)
13	1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (14:0 에틸 PC)
14	1,2-디미리스토올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (14:1 에틸 PC)
15	1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (16:0 에틸 PC)
16	1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (18:0 에틸 PC)
17	1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (18:1 에틸 PC)
18	1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린 (16:1-18:1 에틸 PC)
19	1,2-디-O-옥타데세닐-3-트리메틸암모니움 프로판 (DOTMA)
20	N1-[2-((1S)-1-[(3-아미노프로필)아미노]-4-[디(3-아미노-프로필)아미노]부틸카르복사미도)에틸]-3,4-디[올레일옥시]-벤자미드 (MVL5)
21	2,3-디올레일옥시-N-[2-스페르민 카르복사미드]에틸-N,N-디메틸-1-프로판암모니움 트리플로오르아세테이트(DOSPA)
22	1,3-디-올레오일옥시-2-(6-카르복시-스페르밀)-프로필아미드 (DOSPER)
23	N-[1-(2,3-디미리스틸옥시)프로필]-N,N-디메틸-N-(2-히드록시에틸)암모니움 브로마이드 (DMRIE)
24	디옥타데실 아미도글리세릴 스페르민 (DOGS)
25	디올레일 포스파티딜 에탄올아민 (DOPE)

[0099]

[0100] 특정 구체예들은 Cap 0, Cap 1, Cap 2, 그리고 Cap 3 또는 이의 유도체로부터 선택된 5' 캡(cap) 구조가 포함된 핵산에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 이 핵산은 하나 또는 그 이상의 UTRs을 포함한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 UTRs은 이 핵산의 안정성을 증가시킨다. 추가 구체예에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 UTRs은 알파-글로빈 또는 베타-글로빈 5'-UTR을 포함한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 UTRs은 알파-글로빈 또는 베타-글로빈 3'-UTR을 포함한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 합성 RNA 분자는 알파-글로빈 또는 베타-글로빈 5'-UTR과 알파-글로빈 또는 베타-글로빈 3'-UTR을 포함한다. 한 구체예에 있어서, 상기 5'-UTR은 Kozak 콘센수스(consensus) 서열과 실질적으로 동일한 Kozak 서열을 포함한다. 또다른 구체예에 있어서, 이 핵산은 3'-폴리(A) 꼬리를 포함한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 3'-

폴리(A) 꼬리의 길이는 약 20nt 내지 약 250nt 사이 또는 약 120nt 내지 약 150nt 사이가 된다. 추가 구체예에 있어서, 상기 3'-폴리(A) 꼬리의 길이는 약 20nt, 또는 약 30nt, 또는 약 40nt, 또는 약 50nt, 또는 약 60nt, 또는 약 70nt, 또는 약 80nt, 또는 약 90nt, 또는 약 100nt, 또는 약 110nt, 또는 약 120nt, 또는 약 130nt, 또는 약 140nt, 또는 약 150nt, 또는 약 160nt, 또는 약 170nt, 또는 약 180nt, 또는 약 190nt, 또는 약 200nt, 또는 약 210nt, 또는 약 220nt, 또는 약 230nt, 또는 약 240nt, 또는 약 250nt이다.

[0101] 다른 구체예들은 세포를 재프로그래밍하기 위한 방법에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포는 상기 세포에 하나 또는 그 이상의 핵산을 접촉시킴으로써 재프로그램된다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포는 Oct4 단백질, Sox2 단백질, Klf4 단백질, c-Myc 단백질, Lin28 단백질 또는 이의 생물학적으로 활성 단편, 변종 또는 유도체중 최소한 하나를 인코드하는 다수의 핵산에 접촉된다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 세포는 Oct4 단백질, Sox2 단백질, Klf4 단백질, 그리고 c-Myc 단백질 또는 하나 또는 그 이상의 생물학적으로 활성 단편들, 이의 변종들 또는 유도체들을 포함하는 다수의 단백질을 인코드하는 다수의 핵산에 접촉된다. 여전히 다른 구체예들은 세포를 유전자 에디팅하는 방법에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포는 상기 세포에 하나 또는 그 이상의 핵산을 접촉시킴으로써, 유전자-에디트된다.

[0102] 동물 모델은 생물학적 공정의 효과를 연구하는데 관례적으로 이용된다. 특정 상황에 있어서, 예를 들면, 인간 질환을 연구할 때, 변형된 게놈이 포함된 동물 모델은 이러한 동물 모델이 인간 질환 표현형을 더욱 밀접하게 모방할 수 있기 때문에 일부 유익할 수 있다. 따라서, 특정 구체예들은 하나 또는 그 이상의 유전적 변형 (별칭으로 "돌연변이", 별칭으로 "유전자 에디트")이 포함된 유기체를 만드는 방법에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 유전적 변형은 하나 또는 그 이상의 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 하나 또는 그 이상의 핵산을 세포에 트랜스펙션시킴으로써 생성된다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 핵산은 합성 RNA 분자를 포함한다. 한 구체예에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 유전자-에디팅 단백질은 아연 핑거 뉴클라아제, TALEN, 군집화된 규칙적으로 공간을 두고 있는 짧은 팔린드롬 반복 (CRISPR)-연관된 단백질, 뉴클라아제, 메가뉴클라아제, 그리고 니카아제(nickase) 또는 이의 생물학적 활성 단편 또는 변종중 최소한 하나를 포함한다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포는 다능성 세포다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 세포는 배아 줄기 세포다. 추가 구체예에 있어서, 상기 세포는 배아(embryo)다. 추가 구체예에 있어서, 상기 세포는 동물 세포, 식물 세포, 효모 세포, 그리고 박테리아 세포의 구성원이다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포는 설치류 세포다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 세포는 인간 세포다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 세포는 하나 또는 그 이상의 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 하나 또는 그 이상의 핵산과 하나 또는 그 이상의 복구 주형을 인코드하는 하나 또는 그 이상의 핵산으로 트랜스펙션된다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포는 낭포(blastocyst) 안으로 도입된다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 세포는 상상임신 암컷에게 도입된다. 추가 구체예에 있어서, 자손에게 상기 유전적 변형의 존부가 결정된다. 추가 구체예에 있어서, 상기 결정은 직접적 서열화(sequencing)에 의해 이루어진다. 한 구체예에 있어서, 상기 유기체는 가축, 예를 들면, 돼지, 소 등이다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 유기체는 애완동물, 예를 들면, 개, 고양이, 물고기 등이 된다.

[0103] 특정 상황에 있어서, 예를 들면, 핵산 서열의 추가에 의해 표적 세포의 게놈이 변형될 때, 무작위 삽입과 연합된 위험을 일부 감소시키기 위하여, 상기 핵산 서열은 안전한-정박(harbor) 위치로 삽입시키는 것이 유익할 수 있다. 따라서, 특정 구체예들은 핵산 서열을 안전한-정박 위치에 삽입시키는 방법에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포는 인간 세포이며, 상기 안전한-정박 위치는 AAVS1 좌(locus)가 된다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 세포는 설치류 세포이며, 상기 안전한-정박 위치는 Rosa26 좌가 된다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포는 하나 또는 그 이상의 복구 주형을 인코드하는 하나 또는 그 이상의 핵산에 추가 접촉된다. 다른 구체예들은 세포의 DNA 서열을 변경시키는 키트에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포는 인간 세포이며, 표적 DNA 분자는 AAVS1 좌를 인코드하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 세포는 설치류 세포이며, 표적 DNA 분자는 Rosa26 좌를 인코드하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 다른 구체예들은 상기 세포에 하나 또는 그 이상의 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 하나 또는 그 이상의 핵산과 하나 또는 그 이상의 복구 주형을 인코드하는 하나 또는 그 이상의 핵산을 접촉시킴으로써, 리포터(reporter) 세포를 만드는 방법에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 복구 주형은 DNA를 포함한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 복구 주형은 하나 또는 그 이상의 형광 단백질을 인코드한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 복구 주형은 유전자의 프로모터 영역의 최소한 일부를 인코드한다.

[0104] 특정 상황에 있어서, 예를 들면, 유전자-에디트된 세포들의 라이브러리를 만들 때, 세포 특성화 비용을 일부 줄이기 위하여 유전자 에디팅의 효율을 증가시키는 것이 유익할 수 있다. 유전자-에디팅 효율은 세포에 하나 또는 그 이상의 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 합성 RNA를 반복적으로 접촉시킴으로써 증가될 수 있다는 것이

현재 밝혀졌다. 따라서, 특정 구체예들은 상기 세포에 하나 또는 그 이상의 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 하나 이상의 핵산을 반복적으로 접촉시킴으로써 세포를 유전자 에디팅하는 방법에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포는 5일 연속 최소한 두 차례 접촉된다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 세포는 약 24 시간 내지 약 48 시간 사이의 간격을 두고 두 차례 접촉된다.

[0105] 암의 경우, 환자에게서 유전적으로 존재하지 않는 특이적 유전적 비정상의 존재로 인하여 악성 세포들이 생존 및 증식할 수 있다. 유전자-에디팅 단백질은 생존과 증식-연합된 경로들을 표적화하는데 이용될 수 있다는 것이 현재 밝혀졌으며, 이러한 방식에 이용될 때, 유전자-에디팅 단백질과 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 핵산은 잠재적 항암 치료제를 구성할 수 있다. 따라서, 특정 구체예들은 항암 치료제에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 치료제는 세포의 생존을 저해하고 및/또는 세포의 증식을 막거나, 지연 또는 제한하는 치료요법적 조성물이다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 세포는 암 세포다. 추가 구체예에 있어서, 상기 치료제는 하나 또는 그 이상의 유전자-에디팅 단백질 또는 하나 또는 그 이상의 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 핵산을 포함한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 유전자-에디팅 단백질은 상기 세포의 생존 및/또는 증식을 촉진시키는 하나 또는 그 이상의 서열들을 표적으로 한다. 이러한 서열들은 아팝토시스 저해제 (IAP) 패밀리의 유전자들이 포함된 아팝토시스-관련된 유전자들을 포함하나, 이에 국한되지 않는다 (*이를 테면*, 표 2 및 U.S. 가출원 번호. 61/721,302의 표 2 참고(이의 내용은 본 명세서에서 참고자료에 편입된다), 이를 테면 BIRC5, 텔로메어(telomere) 유지와 연합된 서열들, 이를 테면 유전자 텔로메라제 역 전사효소 (TERT) 및 텔로메라제 RNA 성분 (TERC), 혈관신생에 영향을 주는 서열을, 이를 테면 유전자 VEGF, 그리고 다음을 포함하는 기타 암-연합된 유전자들: BRAF, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, CTNNB1, EGFR, MYC 패밀리, RAS 패밀리, PIK3CA, PIK3R1, PKN3, TP53, PTEN, RET, SMAD4, KIT, MET, APC, RB1, VEGF 패밀리, TNF, 그리고 리보뉴클레오티드 환원효소 패밀리의 유전자들. BIRC5의 유전자-에디팅 단백질 표적 서열들의 예는 표 3과 U.S. 가출원 번호. 61/721,302의 표 3에 제시되며, 이의 내용은 본 명세서에서 참고자료에 편입되고, 그리고 이들은 예시를 위하여 제공된 것이며, 이에 한정되는 것은 아니다. 한 구체예에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 서열들중 최소 하나는 악성 세포와 비-악성 세포들 모두에 존재한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 서열들중 최소 하나는 악성 세포들 안에서 풍부하다. 추가 구체예에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 서열들중 최소 하나는 비-악성 세포들 안에서 풍부하다. 한 구체예에 있어서, 상기 치료제 조성물은 하나 또는 그 이상의 복구 주형을 인코드하는 핵산을 더 포함한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 유전자-에디팅 단백질은 비활성 또는 우성-음성 형태의 단백질을 발현시키도록 세포를 유도한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 단백질은 IAP 패밀리의 구성원이다. 추가 구체예에 있어서, 상기 단백질은 설바이빈(survivin)이다.

표 2

아팝토시스 저해제(IAP) 유전자의 예시

[0106]

이름	길이/aa	BIR 도메인	CARD 도메인	RING 도메인
BIRC1 (신경 아팝토시스-저해성 단백질)	1,403	3	N	N
BIRC2 (c-IAP1 단백질)	604	3	Y	Y
BIRC3 (c-IAP2 단백질)	618	3	Y	Y
BIRC4 (X-연계된 IAP)	497	3	N	Y
BIRC5 (설바이빈(survivin) 단백질)	142	1	N	N
BIRC6 (BRUCE/아폴론(apollon) 단백질)	4845	1	N	N
BIRC7 (리빈(livin) 단백질)	298	1	N	Y
ILP2 (BIRC4 의 조직-특이적 상동체)	236	1	N	Y

표 3

BIRC5 의 유전자 에디팅-단백질 표적 서열의 예시

표적	좌	우
UTR	TAAGAGGGCGTGCGCTCCCG	TCAAATCTGGCGGTTAATGG
시작 코돈	TTGGCAGAGGTGGCGGCGGC	TGCCAGGCAGGGGGCAACGT
엑손 1	TTGCCCCCTGCCTGGCAGCC	TTCTTGAATGTAGAGATGCG
엑손 2	TCCACTGCCCCACTGAGAAC	TCCTTGAAGCAGAAGAAACA
엑손 4	TAAAAAGCATTCGTCCGGTT	TTCTTCAAACTGCTTCTTGA
엑손 5	TTGAGGAAACTGCGGAGAAA	TCCATGGCAGCCAGCTGCTC

[0107]

[0108] 다른 구체예들은 치료요법적으로 유효량의 유전자-에디팅 단백질 또는 하나 또는 그 이상의 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 핵산을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 치료에 의해 환자의 암 세포들의 성장이 감소 또는 중지된다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 치료에 의해 암의 진행 또는 재발이 지연된다. 한 구체예에 있어서, 상기 표적 DNA 분자는 BIRC5 유전자를 포함한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 표적 DNA 분자는 서열 번호: 12, 서열 번호: 13, 서열 번호: 14, 그리고 서열 번호: 15로부터 선택된 서열을 포함한다. 추가 구체예에 있어서, 다수의 인접(adjacent) 결합 부위는 표 3, 표 4, U.S. 가출원 번호. 61/721,302의 표 3(이의 내용은 본 명세서에서 참고자료에 편입된다), U.S. 가출원 번호. 61/785,404의 표 1(이의 내용은 본 명세서에서 참고자료에 편입된다) 또는 U.S. 가출원 번호. 61/842,874의 표 1(이의 내용은 본 명세서에서 참고자료에 편입된다)에서 열거된 하나 또는 그 이상의 서열에 대하여 최소한 약 50% 또는 최소한 약 60% 또는 최소한 약 70% 또는 최소한 약 80% 또는 최소한 약 90% 또는 최소한 약 95% 또는 최소한 약 98%, 또는 최소한 약 99% 상동성이다. 특정 상황에 있어서, 절두된(truncated) N-말단 도메인을 가진 유전자-에디팅 단백질을 이용하여 결합-부위 서열 상에 제 1-염기-T 제한을 제거할 수 있다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 암은 신경아교종이다. 한 구체예에 있어서, 상기 환자는 이미 외과수술 및/또는 방사선요법을 받았거나 및/또는 외과술 및/또는 방사선요법을 동시에 받고 있다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 투여는 척추강내 주사, 두개강내 주사, 정맥 주사, 관류, 피하 주사, 복막내 주사, 내문(intraportal) 주사, 및 국소 운반중 하나 또는 그 이상의 방법에 의해 이루어진다.

표 4

예시적인 BIRC5 결합 부위

유전자	#	좌	우	공간(Spacing)
BIRC5	1	TGGGTGCCCCGACGTTGCCC	TGCGGTGGTCCTTGAGAAAG	14
BIRC5	2	TGGGTGCCCCGACGTTGCCC	TAGAGATGCGGTGGTCCTTG	20
BIRC5	3	TGCCCCGACGTTGCCCCCTG	TAGAGATGCGGTGGTCCTTG	16
BIRC5	4	TGCCCCGACGTTGCCCCCTG	TGTAGAGATGCGGTGGTCCT	18
BIRC5	5	TCAAGGACCACCGCATCTCT	TGCAGGCGCAGCCCTCCAAG	20
BIRC5	6	TCTCTACATTCAAGAACTGG	TCACCCGCTCCGGGGTGCAG	20
BIRC5	7	TCTACATTCAAGAACTGGCC	TCACCCGCTCCGGGGTGCAG	18
BIRC5	8	TCTACATTCAAGAACTGGCC	TCTCACCCGCTCCGGGGTGC	20
BIRC5	9	TACATTCAAGAACTGGCCCT	TCACCCGCTCCGGGGTGCAG	16
BIRC5	10	TACATTCAAGAACTGGCCCT	TCTCACCCGCTCCGGGGTGC	18
BIRC5	11	TTCAAGAACTGGCCCTTCTT	TCTCACCCGCTCCGGGGTGC	14
BIRC5	1	TCCCTTGCAGATGGCCGAGG	TGGCTCGTTCTCAGTGGGGC	15
BIRC5	2	TCCCTTGCAGATGGCCGAGG	TCTGGCTCGTTCTCAGTGGG	17
BIRC5	3	TGGCCGAGGCTGGCTTCATC	TGGGCCAAGTCTGGCTCGTT	15
BIRC5	4	TCCACTGCCCCACTGAGAAC	TCCTTGAAGCAGAAGAAACA	18
BIRC5	5	TGCCCCACTGAGAACGAGCC	TCCAGCTCCTTGAAGCAGAA	19
BIRC5	6	TGCCCCACTGAGAACGAGCC	TTCCAGCTCCTTGAAGCAGA	20
BIRC5	7	TTGGCCCAGTGTTTCTTCTG	TCGTCATCTGGCTCCCAGCC	16
BIRC5	8	TGGCCCAGTGTTTCTTCTGC	TCGTCATCTGGCTCCCAGCC	15
BIRC5	9	TGGCCCAGTGTTTCTTCTGC	TGGGGTCGTCATCTGGCTCC	20
BIRC5	10	TGTTTCTTCTGCTTCAAGGA	TACATGGGGTCGTCATCTGG	16
BIRC5	11	TGTTTCTTCTGCTTCAAGGA	TTACATGGGGTCGTCATCTG	17
BIRC5	12	TTTCTTCTGCTTCAAGGAGC	TACATGGGGTCGTCATCTGG	14
BIRC5	13	TTTCTTCTGCTTCAAGGAGC	TTACATGGGGTCGTCATCTG	15
BIRC5	14	TTCTTCTGCTTCAAGGAGCT	TTACATGGGGTCGTCATCTG	14
BIRC5	1	TTTTCTAGAGAGGAACATAA	TGACAGAAAGGAAAGCGCAA	15
BIRC5	2	TTTTCTAGAGAGGAACATAA	TTGACAGAAAGGAAAGCGCA	16
BIRC5	3	TTTTCTAGAGAGGAACATAA	TCTTGACAGAAAGGAAAGCG	18

[0109]

[0110]

BIRC5	4	TAGAGAGGAACATAAAAAGC	TGCTTCTTGACAGAAAGGAA	17
BIRC5	5	TAAAAAGCATTCGTCCGGTT	TCTTCAAACTGCTTCTTGAC	14
BIRC5	6	TAAAAAGCATTCGTCCGGTT	TTCTTCAAACTGCTTCTTGA	15
BIRC5	7	TAAAAAGCATTCGTCCGGTT	TAATTCTTCAAACTGCTTCT	18
BIRC5	8	TAAAAAGCATTCGTCCGGTT	TTAATTCTTCAAACTGCTTC	19
BIRC5	9	TTCGTCCGGTTGCGCTTTCC	TCACCAAGGGTTAATTCTTC	20
BIRC5	10	TCGTCCGGTTGCGCTTTCCT	TCACCAAGGGTTAATTCTTC	19
BIRC5	11	TCGTCCGGTTGCGCTTTCCT	TTCACCAAGGGTTAATTCTT	20
BIRC5	12	TCCGGTTGCGCTTTCCTTTC	TCACCAAGGGTTAATTCTTC	16
BIRC5	13	TCCGGTTGCGCTTTCCTTTC	TTCACCAAGGGTTAATTCTT	17
BIRC5	14	TTGCGCTTTCCTTTCTGTCA	TCAAAAATTCACCAAGGGTT	19
BIRC5	15	TTGCGCTTTCCTTTCTGTCA	TTCAAAAATTCACCAAGGGT	20
BIRC5	16	TGCGCTTTCCTTTCTGTCAA	TCAAAAATTCACCAAGGGTT	18
BIRC5	17	TGCGCTTTCCTTTCTGTCAA	TTCAAAAATTCACCAAGGGT	19
BIRC5	18	TGCGCTTTCCTTTCTGTCAA	TTTCAAAAATTCACCAAGGG	20
BIRC5	19	TTTCCTTTCTGTCAAGAAGC	TTCAAAAATTCACCAAGGGT	14
BIRC5	20	TTTCCTTTCTGTCAAGAAGC	TTTCAAAAATTCACCAAGGG	15
BIRC5	21	TTTCCTTTCTGTCAAGAAGC	TCCAGTTTCAAAAATTCACC	20
BIRC5	22	TTCCTTTCTGTCAAGAAGCA	TTTCAAAAATTCACCAAGGG	14
BIRC5	23	TTCCTTTCTGTCAAGAAGCA	TCCAGTTTCAAAAATTCACC	19
BIRC5	24	TCCTTTCTGTCAAGAAGCAG	TCCAGTTTCAAAAATTCACC	18
BIRC5	25	TCCTTTCTGTCAAGAAGCAG	TGTCCAGTTTCAAAAATTCA	20
BIRC5	26	TTTCTGTCAAGAAGCAGTTT	TCCAGTTTCAAAAATTCACC	15
BIRC5	27	TTTCTGTCAAGAAGCAGTTT	TGTCCAGTTTCAAAAATTCA	17
BIRC5	28	TTTCTGTCAAGAAGCAGTTT	TCTGTCCAGTTTCAAAAATT	19
BIRC5	29	TTCTGTCAAGAAGCAGTTTG	TCCAGTTTCAAAAATTCACC	14
BIRC5	30	TTCTGTCAAGAAGCAGTTTG	TGTCCAGTTTCAAAAATTCA	16
BIRC5	31	TTCTGTCAAGAAGCAGTTTG	TCTGTCCAGTTTCAAAAATT	18

BIRC5	32	TTCTGTCAAGAAGCAGTTTG	TCTCTGTCCAGTTTCAAAAA	20
BIRC5	33	TCTGTCAAGAAGCAGTTTGA	TGTCCAGTTTCAAAAATTCA	15
BIRC5	34	TCTGTCAAGAAGCAGTTTGA	TCTGTCCAGTTTCAAAAATT	17
BIRC5	35	TCTGTCAAGAAGCAGTTTGA	TCTCTGTCCAGTTTCAAAAA	19
BIRC5	36	TCTGTCAAGAAGCAGTTTGA	TTCTCTGTCCAGTTTCAAAA	20
BIRC5	37	TGTCAAGAAGCAGTTTGAAG	TCTGTCCAGTTTCAAAAATT	15
BIRC5	38	TGTCAAGAAGCAGTTTGAAG	TCTCTGTCCAGTTTCAAAAA	17
BIRC5	39	TGTCAAGAAGCAGTTTGAAG	TTCTCTGTCCAGTTTCAAAA	18
BIRC5	40	TGTCAAGAAGCAGTTTGAAG	TTTCTCTGTCCAGTTTCAAA	19
BIRC5	41	TCAAGAAGCAGTTTGAAGAA	TCTCTGTCCAGTTTCAAAAA	15
BIRC5	42	TCAAGAAGCAGTTTGAAGAA	TTCTCTGTCCAGTTTCAAAA	16
BIRC5	43	TCAAGAAGCAGTTTGAAGAA	TTTCTCTGTCCAGTTTCAAA	17
BIRC5	44	TTTGAAGAATTAACCCTTGG	TCTTGGCTCTTTCTCTGTCC	15
BIRC5	45	TTGAAGAATTAACCCTTGGT	TCTTGGCTCTTTCTCTGTCC	14
BIRC5	46	TTGAAGAATTAACCCTTGGT	TTCTTGGCTCTTTCTCTGTC	15
BIRC5	47	TGAAGAATTAACCCTTGGTG	TTCTTGGCTCTTTCTCTGTC	14
BIRC5	48	TGAAGAATTAACCCTTGGTG	TGTTCTTGGCTCTTTCTCTG	16
BIRC5	49	TTAACCCTTGGTGAATTTTT	TACAATTTTGTTCTTGGCTC	17
BIRC5	50	TAACCCTTGGTGAATTTTTG	TACAATTTTGTTCTTGGCTC	16
BIRC5	51	TAACCCTTGGTGAATTTTTG	TACATACAATTTTGTTCTTG	20
BIRC5	52	TTGGTGAATTTTTGAAACTG	TACATACAATTTTGTTCTTG	14
BIRC5	1	TTATTTCCAGGCAAAGGAAA	TCCGCAGTTTCCTCAAATTC	17
BIRC5	2	TTATTTCCAGGCAAAGGAAA	TCTCCGCAGTTTCCTCAAAT	19
BIRC5	3	TTATTTCCAGGCAAAGGAAA	TTCTCCGCAGTTTCCTCAAA	20
BIRC5	4	TATTTCCAGGCAAAGGAAAC	TCCGCAGTTTCCTCAAATTC	16
BIRC5	5	TATTTCCAGGCAAAGGAAAC	TCTCCGCAGTTTCCTCAAAT	18
BIRC5	6	TATTTCCAGGCAAAGGAAA	TTCTCCGCAGTTTCCTCAAA	19

[0111]

		C		
BIRC5	7	TATTTCCAGGCAAAGGAAAC	TTTCTCCGCAGTTTCCTCAA	20
BIRC5	8	TCCAGGCAAAGGAAACCAAC	TCTCCGCAGTTTCCTCAAAT	14
BIRC5	9	TCCAGGCAAAGGAAACCAAC	TTCTCCGCAGTTTCCTCAAA	15
BIRC5	10	TCCAGGCAAAGGAAACCAAC	TTTCTCCGCAGTTTCCTCAA	16
BIRC5	11	TTTGAGGAAACTGCGGAGAA	TCCATGGCAGCCAGCTGCTC	16
BIRC5	12	TTTGAGGAAACTGCGGAGAA	TCAATCCATGGCAGCCAGCT	20
BIRC5	13	TTGAGGAAACTGCGGAGAAA	TCCATGGCAGCCAGCTGCTC	15
BIRC5	14	TTGAGGAAACTGCGGAGAAA	TCAATCCATGGCAGCCAGCT	19
BIRC5	15	TGAGGAAACTGCGGAGAAAG	TCCATGGCAGCCAGCTGCTC	14
BIRC5	16	TGAGGAAACTGCGGAGAAAG	TCAATCCATGGCAGCCAGCT	18

[0112]

[0113] 특정 구체예들은 다음을 포함하는 암을 치료하는 방법에 관한 것이다: a. 환자로부터 하나 또는 그 이상의 암 세포들이 포함된 생검을 제거하고, b. 상기 하나 또는 그 이상의 암 세포들에서 암-연합된 유전적 표지(marker)의 서열을 결정하고, 그리고 상기 환자에게 치료요법적으로 유효량의 유전자-에디팅 단백질 또는 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 핵산을 투여하며, 이때 상기 표적 DNA 분자의 서열은 상기 암-연합된 유전적 표지의 서열에 최소한 약 50% 또는 약 60% 또는 약 70% 또는 약 80% 또는 약 90% 또는 약 95% 또는 약 98%, 또는 약 99% 상동성이다. 한 구체예에 있어서, 상기 방법은 하나 또는 그 이상의 암이 아닌 세포들에서 동일한 암-연합된 유전적 표지들의 서열에 대하여 상기 하나 또는 그 이상의 암 세포들에 있는 하나 또는 그 이상의 암-연합된 유전적 표지들의 서열을 비교하고, 상기 하나 또는 그 이상의 암 세포들과 상기 하나 또는 그 이상의 암이 아닌 세포들에서 상이한 서열을 가진 암-연합된 유전적 표지를 선택하며, 이때 상기 표적 DNA 분자 또는 결합 부위의 서열은 선택된 암-연합된 유전적 표지의 서열에 대해 최소한 약 50% 또는 약 60% 또는 약 70% 또는 약 80% 또는 약 90% 또는 약 95% 또는 약 98% 또는 약 99% 상동성이다.

[0114] 많은 암 세포들은 아팝토시스 (IAP) 단백질 패밀리의 저해제들중 한 구성원인 설바이빈(survivin)을 발현하는데, 인간의 경우 BIRC5 유전자에 의해 인코드된다. 설바이빈(survivin) mRNA을 포함하는 특정 mRNA 분자들의 발견을 감소시키는 RNA 간섭을 이용하면 일시적으로 특정 암 세포들의 성장을 저해할 수 있다. 그러나, 설바이빈(survivin) mRNA의 발현을 감소시키는 RNA 간섭을 이용하는 기존 방법들은 일시적인 효과를 낳고, 그리고 동물 모델에서 평균 사망까지의 시간(TTD)를 약간 증가시킬 뿐이다. BIRC5 유전자를 표적으로 하는 하나 또는 그 이상의 유전자-에디팅 단백질을 세포가 발현시키도록 유도하면 BIRC5 유전자의 파괴를 초래할 수 있으며, 상기 세포가 설바이빈(survivin) 단백질의 비-기능성 변종의 발현 및/또는 분비하도록 유도할 수 있고, 상기 세포가 설바이빈(survivin) 단백질의 우성-음성 변종을 발현 및/또는 분비하도록 유도할 수 있으며, 상기 세포 및 주변 세포에서 하나 또는 그 이상의 아팝토시스 경로의 활성화를 촉발시키고, 상기 세포와 주변 세포들의 성장을 지연 또는 중단시킬 수 있고, 상기 세포와 주변 세포들의 사멸을 야기할 수 있고, 암의 진행을 저해시킬 수 있으며, 그리고 암 환자의 차도를 야기할 수 있다는 것이 현재 밝혀졌다. 따라서, 특정 구체예들은 BIRC5 유전자를 표적으로 하는 유전자-에디팅 단백질에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 BIRC5 유전자에 있는 하나 또는 그 이상의 영역에 결합한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 서열 번호: 12, 서열 번호: 13, 서열 번호: 14, 그리고 서열 번호: 15로부터 선택된 서열에서 하나 또는 그 이상의 영역에 결합한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 서열 번호: 16, 서열 번호: 17, 서열 번호: 18, 서열 번호: 19, 서열 번호: 20, 서열 번호: 21, 서열 번호: 22, 서열 번호: 23, 서열 번호: 24, 서열 번호: 25, 서열 번호: 26, 그리고 서열 번호: 27로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 서열에 결합한다.. 추가 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 서열 번호: 34 또는 이의 생물학적으로 활성 단편, 이의 변종 또는 이의 유사체를 인코드하는 하나 또는 그 이상의 핵산 서열들에 결합한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 표 3, 표 4, U.S. 가출원 번호. 61/721,302의 표 3(이의 내용은 본 명세서에서 참고자료에 편입된다), U.S. 가출원 번호. 61/785,404의 표 1(이의 내용은 본 명세서에서 참고자료에 편입된다) 또는 U.S. 가출원 번호. 61/842,874의 표 1(이의 내용은 본 명세서에서 참고자료에 편입된다)에서 선택된 하나 또는 그 이상의 서열에 결합하거나, 또는 표 3, 표 4, U.S. 가출원 번호. 61/721,302의 표 3(이의 내용은 본 명세서에서 참고자료에 편입된다), U.S. 가출원 번호. 61/785,404의 표 1(이의 내용은 본 명세서에서 참고자

료에 편입된다) 또는 U.S. 가출원 번호. 61/842,874의 표 1(이의 내용은 본 명세서에서 참고자료에 편입된다)에서 선택된 하나 또는 그 이상의 서열에 대해 최소한 약 50% 또는 최소한 약 60% 또는 최소한 약 70% 또는 최소한 약 80% 또는 최소한 약 90% 또는 최소한 약 95% 또는 최소한 약 98%, 또는 약 99% 상동성인 하나 또는 그 이상의 서열에 결하한다. 한 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 상기 세포의 DNA안에 하나 또는 그 이상의 닉 또는 이중-가닥 브레이크를 만든다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 닉 또는 이중-가닥 브레이크는 BIRC5 유전자 안에 만들어진다. 추가 구체예에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 닉 또는 이중-가닥 브레이크는 BIRC5 유전자의 하나 또는 그 이상의 엑손 안에 만들어진다. 추가 구체예에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 닉 또는 이중-가닥 브레이크는 서열 번호: 12, 서열 번호: 13, 서열 번호: 14, 그리고 서열 번호: 15에서 선택된 서열 안에 만들어진다. 추가 구체예에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 닉 또는 이중-가닥 브레이크는 아팝토시스 도메인 (별칭으로, "IAP", "IAP 도메인", "IAP 반복", "아팝토시스 단백질 반복의 베큘로바이러스 저해제", "BIR", 등.)의 저해제를 인코드하는 서열 안에 만들어진다. 추가 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 표 5, U.S. 가출원 번호. 61/785,404의 표 2(이의 내용은 본 명세서에서 참고자료에 편입된다) 또는 U.S. 가출원 번호. 61/842,874의 표 2(이의 내용은 본 명세서에서 참고자료에 편입된다)에서 선택된 하나 또는 그 이상의 서열에 결합하거나, 또는 표 5, U.S. 가출원 번호. 61/785,404의 표 2(이의 내용은 본 명세서에서 참고자료에 편입된다) 또는 U.S. 가출원 번호. 61/842,874의 표 2(이의 내용은 본 명세서에서 참고자료에 편입된다)에서 선택된 하나 또는 그 이상의 서열에 대하여 최소한 약 50% 또는 최소한 약 60% 또는 최소한 약 70% 또는 최소한 약 80% 또는 최소한 약 90% 또는 최소한 약 95% 또는 최소한 약 98% 상동성인 하나 또는 그 이상의 서열들에 결합한다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 유전자 에디팅 단백질은 표 2, 표 5, 표 6, 표 7, U.S. 가출원 번호. 61/721,302의 표 4(이의 내용은 본 명세서에서 참고자료에 편입된다), U.S. 가출원 번호. 61/785,404의 표 2(이의 내용은 본 명세서에서 참고자료에 편입된다) 또는 U.S. 가출원 번호. 61/842,874의 표 2(이의 내용은 본 명세서에서 참고자료에 편입된다)로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 유전자를 인코드하는 서열에 결합한다.

표 5

예시적인 암-연합된 유전자 결합 부위

유전자	#	좌	우	공간(Spacing)
CDK1	1	TTTAGGATCTACCATACCCA	TCTCTATTTTGGTATAATCT	15
CDK1	2	TTTAGGATCTACCATACCCA	TTCTCTATTTTGGTATAATC	16
CDK1	3	TTTAGGATCTACCATACCCA	TTTCTCTATTTTGGTATAAT	17
CDK1	4	TTAGGATCTACCATACCCAT	TCTCTATTTTGGTATAATCT	14
CDK1	5	TTAGGATCTACCATACCCAT	TTCTCTATTTTGGTATAATC	15
CDK1	1	TCACACAGCATATTATTTAC	TACCCTTATACACAACTCCA	17
CDK1	2	TCACACAGCATATTATTTAC	TCTACCCTTATACACAACTC	19
CDK1	3	TACTTTGTTTCAGGTACCTA	TGTAGTTTTGTGTCTACCCT	14
CDK1	4	TACTTTGTTTCAGGTACCTA	TGACCTGTAGTTTTGTGTCT	19
CDK1	5	TTTGTTTCAGGTACCTATGG	TGACCTGTAGTTTTGTGTCT	16
CDK2	1	TGACCCGACTCGCTGGCGCT	TCCGATCTTTTCCACCTTTT	15
CDK2	2	TGACCCGACTCGCTGGCGCT	TCTCCGATCTTTTCCACCTT	17
CDK2	3	TCGCTGGCGCTTCATGGAGA	TACGTGCCCTCTCCGATCTT	17
CDK2	4	TTCATGGAGAACTTCCAAAA	TACACAACTCCGTACGTGCC	19
CDK2	5	TCATGGAGAACTTCCAAAAG	TACACAACTCCGTACGTGCC	18
CDK2	1	TTTCCCAACCTCTCCAAGTG	TCTCGGATGGCAGTACTGGG	14
CDK2	2	TTCCCAACCTCTCCAAGTGA	TCTCTCGGATGGCAGTACTG	15
CDK2	3	TCCCAACCTCTCCAAGTGAG	TCTCTCGGATGGCAGTACTG	14
CDK2	4	TCTCCAAGTGAGACTGAGGG	TAAGCAGAGAGATCTCTCGG	18
CDK2	5	TCTCCAAGTGAGACTGAGGG	TTAAGCAGAGAGATCTCTCG	19
CDK3	1	TGTTTCCCAGGCAGCTCTGT	TCTCCGATCTTCTCTACCTT	19
CDK3	2	TTTCCCAGGCAGCTCTGTGG	TCTCCGATCTTCTCTACCTT	17
CDK3	3	TTCCCAGGCAGCTCTGTGGC	TCTCCGATCTTCTCTACCTT	16
CDK3	4	TCCCAGGCAGCTCTGTGGCC	TCTCCGATCTTCTCTACCTT	15

[0115]

CDK3	5	TGGATATGTTCCAGAAGGTA	TACACCACCCCATAGGTGCC	15
CDK3	1	TGCCCACGGCTGTGCCCTTG	TGGCAGTGCTTGGGACCCCC	19
CDK3	2	TGTGCCCTTGTTTCTTGCAG	TCCCTGATGGCAGTGCTTGG	16
CDK3	3	TTTCTTGCAGGGAGATGGAG	TGAGCAGCGAGATCTCCCTG	20
CDK3	4	TTCTTGCAGGGAGATGGAGG	TGAGCAGCGAGATCTCCCTG	19
CDK3	5	TTCTTGCAGGGAGATGGAGG	TTGAGCAGCGAGATCTCCCT	20
CDK4	1	TGTGATTGTAGGGTCTCCCT	TGGCTCATATCGAGAGGTAG	14
CDK4	2	TGATTGTAGGGTCTCCCTTG	TCAGCCACTGGCTCATATCG	20
CDK4	3	TTGTAGGGTCTCCCTTGATC	TCAGCCACTGGCTCATATCG	17
CDK4	4	TGTAGGGTCTCCCTTGATCT	TCAGCCACTGGCTCATATCG	16
CDK4	5	TAGGGTCTCCCTTGATCTGA	TCAGCCACTGGCTCATATCG	14
CDK4	1	TTGAAAAGTGAGCATTTACT	TCGGGATGTGGCACAGACGT	16
CDK4	2	TTGAAAAGTGAGCATTTACT	TTCGGGATGTGGCACAGACG	17
CDK4	3	TGAAAAGTGAGCATTTACTC	TCGGGATGTGGCACAGACGT	15
CDK4	4	TGAAAAGTGAGCATTTACTC	TTCGGGATGTGGCACAGACG	16
CDK4	5	TGAAAAGTGAGCATTTACTC	TCAGTTCGGGATGTGGCACA	20
CDK5	1	TACGAGAAACTGGAAAAGAT	TGCAGGAACATCTCGAGATT	15
CDK5	2	TACGAGAAACTGGAAAAGAT	TTGCAGGAACATCTCGAGAT	16
CDK5	3	TACGAGAAACTGGAAAAGAT	TCTTGCAGGAACATCTCGAG	18
CDK5	1	TCCTTCCCCTAGGCACCTAC	TGAGTCTCCCGGTTTTTGGC	15
CDK5	2	TCCTTCCCCTAGGCACCTAC	TCATGAGTCTCCCGGTTTTT	18
CDK5	3	TCCTTCCCCTAGGCACCTAC	TCTCATGAGTCTCCCGGTTT	20
CDK5	4	TTCCCCTAGGCACCTACGGA	TCATGAGTCTCCCGGTTTTT	15
CDK5	5	TTCCCCTAGGCACCTACGGA	TCTCATGAGTCTCCCGGTTT	17
CDK6	1	TGTGCCGCGCTGACCAGCAG	TAGGCGCCCTCCCCGATCTC	15
CDK6	2	TGTGCCGCGCTGACCAGCAG	TCCCATAGGCGCCCTCCCCG	20
CDK6	3	TGCCGCGCTGACCAGCAGT	TCCCATAGGCGCCCTCCCC	18

[0116]

		A	G	
CDK6	4	TGCCGCGCTGACCAGCAGTA	TTCCCATAGGCGCCCTCCCC	19
CDK6	5	TGACCAGCAGTACGAATGCG	TGAACACCTTCCCATAGGCG	19
CDK6	1	TCTAGGTTGTTTGATGTGTG	TAGTTTGGTTTCTCTGTCTG	14
CDK6	2	TCTAGGTTGTTTGATGTGTG	TAAAGTTAGTTTGGTTTCTC	20
CDK6	3	TAGGTTGTTTGATGTGTGCA	TAAAGTTAGTTTGGTTTCTC	18
CDK6	4	TTGTTTGATGTGTGCACAGT	TAAAGTTAGTTTGGTTTCTC	14
CDK6	5	TTGATGTGTGCACAGTGTCA	TCAAACACTAAAGTTAGTTT	18
EGFR	1	TCCGGGACGGCCGGGGCAGC	TCGCCGGGCAGAGCGCAGCC	15
EGFR	1	TCTTCCAGTTTGCCAAGGCA	TCAAAAGTGCCCAACTGCGT	14
EGFR	2	TCTTCCAGTTTGCCAAGGCA	TGATCTTCAAAAGTGCCCAA	20
EGFR	3	TTCCAGTTTGCCAAGGCACG	TGATCTTCAAAAGTGCCCAA	18
EGFR	4	TCCAGTTTGCCAAGGCACGA	TGATCTTCAAAAGTGCCCAA	17
EGFR	5	TCACGCAGTTGGGCACTTTT	TGAACATCCTCTGGAGGCTG	14
HIF1A	1	TGAAGACATCGCGGGGACCG	TGTCGTTCGCGCCGCCGGCG	15
HIF1A	2	TGAAGACATCGCGGGGACCG	TTGTCGTTCGCGCCGCCGGC	16
HIF1A	3	TGAAGACATCGCGGGGACCG	TCTTGTCGTTCGCGCCGCCG	18
HIF1A	4	TGAAGACATCGCGGGGACCG	TTCTTGTCGTTCGCGCCGCC	19
HIF1A	5	TGAAGACATCGCGGGGACCG	TTTCTTGTCGTTCGCGCCGC	20
HIF1A	1	TCTCGTGTTTTTCTTGTTGT	TCTTTTCGACGTTCAGAACT	14
HIF1A	2	TCTCGTGTTTTTCTTGTTGT	TTCTTTTCGACGTTCAGAAC	15
HIF1A	3	TCTCGTGTTTTTCTTGTTGT	TTTCTTTTCGACGTTCAGAA	16
HIF1A	4	TCTCGTGTTTTTCTTGTTGT	TTTTCTTTTCGACGTTCAGA	17
HIF1A	5	TTCTTGTTGTTGTTAAGTAG	TCGAGACTTTTCTTTTCGAC	14
HSPA4	1	TGGTGGGCATAGACCTGGGC	TGCCGCCGGCGCGGGCCACA	20
HSPA4	2	TGGGCATAGACCTGGGCTTC	TGCCGCCGGCGCGGGCCACA	17
HSPA4	3	TAGACCTGGGCTTCCAGAGC	TCGATGCCGCCGGCGCGGGC	15
HSPA4	4	TAGACCTGGGCTTCCAGAGC	TCTCGATGCCGCCGGCGCGG	17
HSPA4	5	TAGACCTGGGCTTCCAGAG	TAGTCTCGATGCCGCCGGC	20

[0117]

		C	G	
HSPA4	1	TCTTAAGTGCTTTTTTTGTC	TGAACGATTCTTAGGACCAA	20
HSPA4	2	TTAAGTGCTTTTTTTGTCTT	TGAACGATTCTTAGGACCAA	18
HSPA4	3	TTAAGTGCTTTTTTTGTCTT	TTGAACGATTCTTAGGACCA	19
HSPA4	4	TAAGTGCTTTTTTTGTCTTC	TGAACGATTCTTAGGACCAA	17
HSPA4	5	TAAGTGCTTTTTTTGTCTTC	TTGAACGATTCTTAGGACCA	18
HSP90AA1	1	TGCCCCCGTGTTCGGGCGGG	TCCCGAAGGGAGGGCCCAGG	15
HSP90AA1	2	TGCCCCCGTGTTCGGGCGGG	TGTCCCGAAGGGAGGGCCCA	17
HSP90AA1	3	TCCTGGGCCCTCCCTTCGGG	TCGCGCGGGTATTCAGCACT	20
HSP90AA1	4	TGGGCCCTCCCTTCGGGACA	TCGCGCGGGTATTCAGCACT	17
HSP90AA1	5	TCCCTTCGGGACAGGGACTG	TCCAGACGGTCGCGCGGGTA	19
HSP90AA1	1	TCCAGAAGATTGTGTTTATG	TCTTGGTACCAGTTAACAGG	14
HSP90AA1	2	TGTGTTTATGTTCCCAGCAG	TTGGGCCTTTTCTTGGTACC	14
HSP90AA1	3	TCCCAGCAGGGCACCTGTTA	TGCCAGAGAAACACTTGGGC	17
HSP90AA1	4	TAACTGGTACCAAGAAAAGG	TCCAGACACCATCAGATGCC	15
HSP90AA1	5	TAACTGGTACCAAGAAAAGG	TGGATCCAGACACCATCAGA	19
MYC	1	TCCAGCAGCCTCCCGCGACG	TAGTTCCTGTTGGTGAAGCT	15
MYC	2	TCCAGCAGCCTCCCGCGACG	TCATAGTTCCTGTTGGTGAA	18
MYC	3	TCCCGCGACGATGCCCCTCA	TCGAGGTCATAGTTCCTGTT	14
MYC	4	TCCCGCGACGATGCCCCTCA	TAGTCGAGGTCATAGTTCCT	17
MYC	5	TCCCGCGACGATGCCCCTCA	TCGTAGTCGAGGTCATAGTT	20
PKN3	1	TGCAGCCTGGGCCGAGCCAG	TGGCCCGGCGGATCACCTCC	20
PKN3	2	TGGGCCGAGCCAGTGGCCCC	TGGATGGCCCGGCGGATCAC	17
PKN3	3	TGGGCCGAGCCAGTGGCCCC	TCTGGATGGCCCGGCGGATC	19
PKN3	4	TGGGCCGAGCCAGTGGCCCC	TTCTGGATGGCCCGGCGGAT	20
PKN3	5	TGGCCCCCAGAGGATGAGAA	TCAGCTCTTTCTGGATGGCC	15
RRM2	1	TGGGAAGGGTCGGAGGCATG	TGGCTTTGGTGCCCCGGCCC	16

[0118]

RRM2	2	TGGGAAGGGTCGGAGGCATG	TTGGCTTTGGTGCCCCGGCC	17
RRM2	3	TCGGAGGCATGGCACAGCCA	TTCCCATTGGCTTTGGTGCC	14
RRM2	4	TGGCACAGCCAATGGGAAGG	TCCCGGCCCTTCCCATTGGC	14
RRM2	5	TGCACCCTGTCCCAGCCGTC	TGGAGGCGCAGCGAAGCAGA	17
APC	1	TATGTACGCCTCCCTGGGCT	TGGTACAGAAGCGGGCAAAG	15
APC	2	TGTACGCCTCCCTGGGCTCG	TGAGGGTGGTACAGAAGCGG	19
APC	3	TACGCCTCCCTGGGCTCGGG	TGAGGGTGGTACAGAAGCGG	17
APC	4	TCGGGTCCGGTCGCCCCTTT	TCCAGGACCCGAGAACTGAG	18
APC	5	TCCGGTCGCCCCTTTGCCCG	TGCTCCAGGACCCGAGAACT	16
APC	1	TTAAACAACTACAAGGAAGT	TCAATCTGTCCAGAAGAAGC	18
APC	2	TAAACAACTACAAGGAAGTA	TCAATCTGTCCAGAAGAAGC	17
APC	3	TACAAGGAAGTATTGAAGAT	TAATAAATCAATCTGTCCAG	16
APC	4	TATTGAAGATGAAGCTATGG	TAAGACGCTCTAATAAATCA	16
APC	5	TATTGAAGATGAAGCTATGG	TTAAGACGCTCTAATAAATC	17
BRCA1	1	TGGATTTATCTGCTCTTCGC	TGCATAGCATTAATGACATT	15
BRCA1	2	TGGATTTATCTGCTCTTCGC	TCTGCATAGCATTAATGACA	17
BRCA1	3	TTATCTGCTCTTCGCGTTGA	TAAGATTTTCTGCATAGCAT	20
BRCA1	4	TATCTGCTCTTCGCGTTGAA	TAAGATTTTCTGCATAGCAT	19
BRCA1	5	TCTGCTCTTCGCGTTGAAGA	TAAGATTTTCTGCATAGCAT	17
BRCA1	1	TGCTAGTCTGGAGTTGATCA	TGCAAAATATGTGGTCACAC	19
BRCA1	2	TGCTAGTCTGGAGTTGATCA	TTGCAAAATATGTGGTCACA	20
BRCA1	3	TAGTCTGGAGTTGATCAAGG	TGCAAAATATGTGGTCACAC	16
BRCA1	4	TAGTCTGGAGTTGATCAAGG	TTGCAAAATATGTGGTCACA	17
BRCA1	5	TAGTCTGGAGTTGATCAAGG	TACTTGCAAAATATGTGGTC	20
BRCA2	1	TGCCTATTGGATCCAAAGAG	TGCAGCGTGTCTTAAAAATT	17
BRCA2	2	TGCCTATTGGATCCAAAGAG	TTGCAGCGTGTCTTAAAAAT	18
BRCA2	3	TGCCTATTGGATCCAAAGA	TGTTGCAGCGTGTCTTAAA	20

[0119]

		G	A	
BRCA2	4	TATTGGATCCAAAGAGAGGC	TTGCAGCGTGTCTTAAAAAT	14
BRCA2	5	TATTGGATCCAAAGAGAGGC	TGTTGCAGCGTGTCTTAAAA	16
BRCA2	1	TAGATTTAGGACCAATAAGT	TGGAGCTTCTGAAGAAAGTT	16
BRCA2	2	TTAGGACCAATAAGTCTTAA	TAGGGTGGAGCTTCTGAAGA	16
BRCA2	3	TTAGGACCAATAAGTCTTAA	TATAGGGTGGAGCTTCTGAA	18
BRCA2	4	TTAGGACCAATAAGTCTTAA	TTATAGGGTGGAGCTTCTGA	19
BRCA2	5	TAGGACCAATAAGTCTTAAT	TATAGGGTGGAGCTTCTGAA	17
TP53	1	TCACTGCCATGGAGGAGCCG	TGACTCAGAGGGGGCTCGAC	15
TP53	2	TCACTGCCATGGAGGAGCCG	TCCTGACTCAGAGGGGGCTC	18
TP53	3	TCACTGCCATGGAGGAGCCG	TTCCTGACTCAGAGGGGGCT	19
TP53	4	TCACTGCCATGGAGGAGCCG	TTTCCTGACTCAGAGGGGGC	20
TP53	5	TGCCATGGAGGAGCCGCAGT	TCCTGACTCAGAGGGGGCTC	14
APP	1	TTCTTTCAGGTACCCACTGA	TGGCAATCTGGGGTTCAGCC	18
APP	2	TCTTTCAGGTACCCACTGAT	TGGCAATCTGGGGTTCAGCC	17
APP	3	TTTCAGGTACCCACTGATGG	TGGCAATCTGGGGTTCAGCC	15
APP	4	TTCAGGTACCCACTGATGGT	TGGCAATCTGGGGTTCAGCC	14
APP	5	TACCCACTGATGGTAATGCT	TGCCACAGAACATGGCAATC	20
IAPP	1	TGGGCATCCTGAAGCTGCAA	TGGTTCAATGCAACAGAGAG	15
IAPP	2	TGGGCATCCTGAAGCTGCAA	TCAGATGGTTCAATGCAACA	20
IAPP	3	TGCAAGTATTTCTCATTGTG	TGGGTGTAGCTTTCAGATGG	17
IAPP	4	TGCTCTCTGTTGCATTGAAC	TTACCAACCTTTCAATGGGT	14
IAPP	1	TGTTACCAGTCATCAGGTGG	TGCGTTGCACATGTGGCAGT	17
IAPP	2	TTACCAGTCATCAGGTGGAA	TGCGTTGCACATGTGGCAGT	15
IAPP	3	TACCAGTCATCAGGTGGAAA	TGCGTTGCACATGTGGCAGT	14
IAPP	4	TCATCAGGTGGAAAAGCGGA	TGCCAGGCGCTGCGTTGCAC	18
IAPP	5	TCATCAGGTGGAAAAGCGGA	TTGCCAGGCGCTGCGTTGCA	19

[0120]

SNCA	1	\TTTTGTAGGCTCCAAAACCA	TTACCTGTTGCCACACCATG	14
SNCA	2	\TTTTGTAGGCTCCAAAACCA	TGGAGCTTACCTGTTGCCAC	20
SNCA	3	TTTGTAGGCTCCAAAACCAA	TGGAGCTTACCTGTTGCCAC	19
SNCA	4	TTGTAGGCTCCAAAACCAAG	TGGAGCTTACCTGTTGCCAC	18
SNCA	5	TGTAGGCTCCAAAACCAAGG	TGGAGCTTACCTGTTGCCAC	17
SOD1	1	TAGCGAGTTATGGCGACGAA	TGCACTGGGCCGTCGCCCTT	16
SOD1	2	TTATGGCGACGAAGGCCGTG	TGCCCTGCACTGGGCCGTCG	14
SOD1	3	TTATGGCGACGAAGGCCGTG	TGATGCCCTGCACTGGGCCG	17
SOD1	4	TTATGGCGACGAAGGCCGTG	TGATGATGCCCTGCACTGGG	20
SOD1	5	TATGGCGACGAAGGCCGTGT	TGATGCCCTGCACTGGGCCG	16
SOD1	1	TAATGGACCAGTGAAGGTGT	TGCAGGCCTTCAGTCAGTCC	14
SOD1	2	TAATGGACCAGTGAAGGTGT	TCCATGCAGGCCTTCAGTCA	18
SOD1	3	TGGACCAGTGAAGGTGTGGG	TCCATGCAGGCCTTCAGTCA	15
SOD1	4	TGGACCAGTGAAGGTGTGGG	TGGAATCCATGCAGGCCTTC	20
SOD1	5	TGTGGGGAAGCATTAAAGGA	TCATGAACATGGAATCCATG	15

[0121]

[0122] 일부 구체예들에 있어서, 상기 표적 DNA 분자는 암에서 과다발현되는 유전자를 포함한다. 암에서 과다발현되는 유전자의 예로는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: ABL1, BIRC5, BLK, BTK, CDK 패밀리 구성원, EGFR, ERBB2, FAS, FGR, FLT4, FRK, FYN, HCK, HIF1A, HRAS, HSP90AA1, HSP90AA1, HSPA4, KDR, KIF11, KIF11, KIF20A, KIF21A, KIF25, KIT, KRAS, LCK, LYN, MAPK1, MET, MYC, MYH1, MYO1G, NRAS, NTRK1, PDGFB, PDGFRA, PDGFRB, PKN3, PLK1, RAF1, RB1, RET, RRM1, RRM2, SRC, TNF, TPM2, TYRO3, VEGFA, VEGFB, VEGFC, YES1, 그리고 ZAP70. 일부 구체예들에 있어서, 상기 표적 DNA 분자는 다음에서 선택된 유전자를 포함한다: ABL1, BIRC5, BLK, BTK, CDK 패밀리 구성원, EGFR, ERBB2, FAS, FGR, FLT4, FRK, FYN, HCK, HIF1A, HRAS, HSP90AA1, HSP90AA1, HSPA4, KDR, KIF11, KIF11, KIF20A, KIF21A, KIF25, KIT, KRAS, LCK, LYN, MAPK1, MET, MYC, MYH1, MYO1G, NRAS, NTRK1, PDGFB, PDGFRA, PDGFRB, PKN3, PLK1, RAF1, RB1, RET, RRM1, RRM2, SRC, TNF, TPM2, TYRO3, VEGFA, VEGFB, VEGFC, YES1, 그리고 ZAP70 또는 이의 단편 또는 변종. 다른 구체예들에 있어서, 상기 표적 DNA 분자는 암에서 돌연변이된 유전자를 포함한다. 암에서 돌연변이된 유전자의 예로는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: AIM1, APC, BRCA1, BRCA2, CDKN1B, CDKN2A, FAS, FZD 패밀리 구성원, HNF1A, HOPX, KLF6, MEN1, MLH1, NTRK1, PTEN, RARRES1, RB1, SDHB, SDHD, SFRP1, ST 패밀리 구성원, TNF, TP53, TP63, TP73, VBP1, VHL, WNT 패밀리 구성원, BRAF, CTNNB1, PIK3CA, PIK3R1, SMAD4, 그리고 YPEL3. 일부 구체예들에 있어서, 상기 표적 DNA 분자는 다음에서 선택된 유전자를 포함한다: AIM1, APC, BRCA1, BRCA2, CDKN1B, CDKN2A, FAS, FZD 패밀리 구성원, HNF1A, HOPX, KLF6, MEN1, MLH1, NTRK1, PTEN, RARRES1, RB1, SDHB, SDHD, SFRP1, ST 패밀리 구성원, TNF, TP53, TP63, TP73, VBP1, VHL, WNT 패밀리 구성원, BRAF, CTNNB1, PIK3CA, PIK3R1, SMAD4, 그리고 YPEL3 또는 이의 단편 또는 변종. 한 구체예에 있어서, 상기 방법은 환자에게 치료요법적으로 유효량의 복구 주형을 투여하는 것을 더 포함한다.

[0123] 특정 유전자에서 돌연변이는 세포가 암이 될 가능성을 증가시킬 수 있다. 그러나, 특정 상황에 있어서, 예를 들면, 상기 암-연합된 유전자의 비-돌연변이형이 유익한 경우, 암이 아닌 세포들에서 암-연합된 유전자를 비활성화시키는 것이 결정적일 수 있다. 유전자-에디팅 단백질은 유전자의 돌연변이 형을 부분적으로 또는 완전하게 특이적으로 비활성화시키는데 이용될 수 있다는 것이 지금 발견되었다. 암-연합된 돌연변이의 예로는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: ALK (F1174, R1275), APC (R876, Q1378, R1450), BRAF (V600), CDKN2A (R58, R80, H83, D84, E88, D108G, W110, P114), CTNNB1 (D32, S33, G34, S37, T41, 또는 S45), EGFR (G719, T790, L858), EZH2 (Y646), FGFR3 (S249, Y373), FLT3 (D835), GNAS (R201), HRAS (G12, G13, Q61), IDH1 (R132), JAK2 (V617), KIT (D816), KRAS (G12, G13), NRAS (G12, G13, Q61), PDGFRA (D842), PIK3CA (E542, E545, H1047), PTEN (R130), 그리고 TP53 (R175, H179, G245, R248, R249, R273, W282). 따라서, 특정 구체예들은 질환-연합된 돌연변이에 결합되는 유전자-에디팅 단백질에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅

단백질은 돌연변이를 포함하지 않은 DNA보다는 특이적 돌연변이를 포함하는 DNA에 더 큰 친화력으로 결합한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 질환은 암이다.

[0124] 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 그리고 Lewy 체(bodies)를 가진 치매를 포함하는 신경퇴행성 질환은 중추 및/또는 말초신경계의 세포들의 기능이 점진적으로 상실되거나 및/또는 사멸되는 것을 특징으로 한다. 질환 진행은 단백질 α-시뉴클레인(synuclein) (인간의 경우 SNCA 유전자에 의해 인코드됨)을 포함하는 단백질이 풍부한(rich) 플락의 축적을 수반할 수 있다. 그 결과, 상기 플락에 결합하여, 면역계에 의해 파괴되도록 테그를 다는 항체를 이용하여 이들 플락을 파괴할 수 있는 치료제를 연구자들은 찾아왔다 그러나, 많은 경우에 있어서 플락의 파괴는 환자 증상 또는 질환의 진행에 효과가 없거나 또는 거의 없다. 신경퇴행성 질환-연관된 플락을 표적으로 하는 기존 치료법의 실패의 일부 원인은 플락 형성 초기 단계에서 발생되는 세포에 대한 손상을 복구하지 못하는 신경계 때문이라는 것이 최근 밝혀졌다. SNCA 유전자를 표적으로 하는 하나 또는 그 이상의 유전자-에디팅 단백질을 발현시키도록 세포를 유도하면 SNCA 유전자의 파괴를 유도하게 될 수 있으며, α-시뉴클레인 단백질의 플락-저항성 변종을 발현시키도록 상기 세포를 유도할 수 있으며, 신경퇴행성 질환-연관된 플락의 성장을 지연 또는 중지시킬 수 있으며, 신경퇴행성 질환-연관된 플락의 악영향으로부터 상기 세포와 주변 세포를 보호할 수 있으며, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 그리고 Lewy 체를 가진 치매를 포함하는 신경퇴행성 질환의 진행을 지연 및/또는 중지시킬 수 있으며, 그리고 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 그리고 Lewy 체를 가진 치매를 포함하는 신경퇴행성 질환 환자에서 증상의 감소 및/또는 기능의 획득이 야기될 수 있다. 기타 신경퇴행성 질환은 예를 들면, 눈이 머는 것을 포함한 시력상실, 난청을 포함하는 청력상실, 균형 장애, 미각 및/또는 후각 상실, 그리고 기타 감각 장애가 포함된다. 따라서, 특정 구체예들은 SNCA 유전자를 표적으로 하는 유전자-에디팅 단백질에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 SNCA 유전자에 있는 하나 또는 그 이상의 영역에 결합한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 서열 번호: 51 또는 이의 생물학적으로 활성 단편, 이의 변종 또는 이의 유사체를 인코드하는 하나 또는 그 이상의 핵산 서열들에 결합한다. 다른 구체예들은 환자에게 치료요법적으로 유효량의 유전자-에디팅 단백질 또는 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 핵산을 투여하는 것을 포함하는 신경퇴행성 질환 치료 방법에 관한 것이며, 이때 상기 유전자-에디팅 단백질은 질환-연합된 플락을 형성하는 단백질이 인코드된 뉴클레오티드 서열에 결합할 수 있으며, 이러한 결합에 의해 환자에서 질환-연합된 플락의 감소를 초래하거나 및/또는 질환의 진행을 지연 또는 중지시키게 된다. 한 구체예에 있어서, 상기 뉴클레오티드 서열은 SNCA 유전자를 포함한다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 뉴클레오티드 서열은 α-시뉴클레인을 인코드한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 신경퇴행성 질환은 파킨슨 질환, 알츠하이머 질환, 및 치매로부터 선택된다.

[0125] 특정 구체예들은 질환-유발 유독물을 식별하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 세포에 이 세포의 DNA 서열을 변경시키는 유전자-에디팅 단백질 또는 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 핵산을 트랜스펙션시키고, 이때 변경된 DNA 서열은 질환에 대하여 민감성을 부여하게 되며, 상기 세포에 질환-유발이 의심되는 유독물을 접촉시키고, 그리고 이 세포가 상기 질환과 연관된 표현형을 나타내는 정도를 평가하는 것을 포함한다. 한 구체예에 있어서, 상기 질환은 신경퇴행성 질환, 자가면역 질환, 호흡기 질환, 생식 장해 또는 암이다. 다른 구체예들은 치료요법적 물질의 안전성을 평가하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이 세포의 DNA 서열을 변경시키는 유전자-에디팅 단백질 또는 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 핵산을 트랜스펙션시키고, 이때 변경된 DNA 서열은 상기 치료제 물질의 하나 또는 그 이상의 고성 효과에 대하여 민감성을 부여하게 되며, 상기 세포에 상기 치료제 물질을 접촉시키고, 그리고 상기 세포 상에서 상기 치료제 물질의 하나 또는 그 이상의 독성 효과를 측정하는 것을 포함한다. 여전히 다른 구체예들은 치료요법적 물질의 효과를 평가하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 이 세포의 DNA 서열을 변경시키는 유전자-에디팅 단백질 또는 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 핵산을 트랜스펙션시키고, 이때 변경된 DNA 서열에 의해 상기 세포는 하나 또는 그 이상의 질환-연관된 표현형을 나타내게 되며, 상기 세포에 상기 치료제 물질을 접촉시키고, 그리고 상기 하나 또는 그 이상의 질환-연관된 표현형이 감소된 정도를 측정하는 것을 포함한다.

[0126] 일부 구체예들에 있어서, 상기 환자는 단백병증(proteopathy)으로 진단된다. 예시적인 단백병증 및 단백병증-연합된 유전자는 표 6에 제시되며, 이들은 예를 들기 위함이며, 이에 제한되지 않는다. 한 구체예에 있어서, 상기 단백병증은 다음으로부터 선택된다: AA (2차) 아밀로이드증, 알렉산더질환, 알츠하이머 질환, 근위축성 측색 경화증, 대동맥 안쪽 아밀로이드증, ApoAI 아밀로이드증, ApoAII 아밀로이드증, ApoAIV 아밀로이드증, 비브리노겐 아밀로이드증, 심장 심방 아밀로이드증, 피질하 경색과 백색질뇌병증을 가진 뇌의 상염색체 우성 동맥질환, 대뇌의 β-아밀로이드 혈관증, 투석 아밀로이드증, 가족성 아밀로이드 심근병, 가족성 아밀로이드 폴리신경병증, 가족성 아밀로이드증 (핀란드형), 가족성 영국형 치매, 가족성 덴마크형 치매, 전두측두엽 변성, 유전적 대뇌의 아밀로이드 혈관증, 유전적 격자 각막 이상증, 헌팅턴 질환, 봉입체 근염/근병증, 리소자임 아밀로이드증, 갑상

선 수질암종, 치성(Pindborg) 종양 아밀로이드, 파킨슨 질환, 뇌하수체 프로락틴분비종양, 없는온 질환, 폐포 단백증, 녹내장에서 망막 강글리온 세포 퇴행, 로돕신 돌연변이와 함께 망막색소변성, 노인성 전신 아밀로이드증, 세르피노병증, 시뉴클레인병증, 타우병증, 유형 II 당뇨병, 권투선수 치매 (만성 외상성뇌증), 전두측두엽 치매, 전두측두엽 변성, 신경절세포종, 신경절신경아교종, 할러포르덴-슈파츠 질환, 납 독성뇌증, 지방갈색소증, 리티코-보디그 질환, 뇌막혈관종증, 진행성 핵상 마비, 아급성경화범뇌염, 매듭 프레도미넌트 (tangle-predominant) 치매, 그리고 결절성 경화증. 또다른 구체예에 있어서, 상기 표적 DNA 분자는 APOA1, APOA2, APOA4, APP, B2M, CALCA, CST3, FGA, FGB, FGG, FUS, GFAP, GSN, HTT, IAPP, ITM2B, LYZ, MAPT, MFGE8, NOTCH3, NPPA, ODAM, PRL, PRNP, RHO, SAA 패밀리 구성원, SERPIN 패밀리 구성원, SFTPC, SNCA, SOD 패밀리 구성원, TARDBP, TGFBI, 그리고 TRR 또는 이의 단편 또는 변종으로부터 선택된 유전자를 포함한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 표적 DNA 분자는 표 6에서 선택된 유전자 또는 이의 단편을 인코드하며, 상기 환자는 표 6에서 열거된 대응하는 질환으로 진단받았다.

표 6

단백병증 및 단백병증-연합된 예시적인 유전자들

유전자 / 패밀리	질환 / 상태
APOA1	ApoAI 아밀로이드증
APOA2	ApoAII 아밀로이드증
APOA4	ApoAIV 아밀로이드증
APP	대뇌 β-아밀로이드 혈관증
APP	녹내장에서 망막 강글리온 세포 퇴행
APP	봉입체 근염/근병증
APP, MAPT	알츠하이머 질환
B2M	투석 아밀로이드증
CALCA	갑상선 수질성 암종
CST3	유전적 대뇌의 아밀로이드 혈관증 (아이슬란드식)
FGA, FGB, FGG	피브리노겐 아밀로이드증
GFAP	알렉산더질환
GSN	가족성 아밀로이드증, 핀란드식
HTT	헌팅턴 질환
IAPP	유형 II 당뇨병
ITM2B	가족성 영국식 치매
ITM2B	가족성 덴마크식 치매
LYZ	리소자임 아밀로이드증
MAPT	타우병증(다발성)
MFGE8	대동맥 안쪽 아밀로이드증
NOTCH3	피질하 경색과 백색질뇌병증을 가진 대뇌 상염색체 우성 동맥병증 (CADASIL)
NPPA	심장 심방 아밀로이드증
ODAM	치성 (Pindborg) 종양 아밀로이드
PRL	뇌하수체 프로락틴분비종양
PRNP	프리온(Prion) 질환 (다발성)
RHO	로돕신 돌연변이를 가진 망막색소변성
SAA 패밀리 유전자	AA (2 차) 아밀로이드증
SERPIN 패밀리 유전자	세르피노병증(다발성)
SFTPC	폐포단백증
SNCA	파킨슨 질환 및 기타 시뉴클레인병증 (다발성)
SNCA	기타 시뉴클레인병증
SOD 패밀리 유전자, TARDBP, FUS	근위축측삭경화증 (ALS)
TARDBP, FUS	전두엽성 변성 (FTLD)
TGFBI	유전적 격자 각막 이상증
LMNA	허치슨 길포오드 조로증 증후군
TRR	노인성 전신 아밀로이드증 (SSA), 가족성 아밀로이드 폴리신경병증 (FAP), 가족성 아밀로이드 심근병 (FAC)

[0127]

[0128] 타우병증의 예로는 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 그리고 헌팅턴 질환을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 기타 예시적인 타우병증은 권투선수 치매 (만성 외상성뇌증), 전두측두엽치매, 전두측두엽 변성, 신경절세포종, 신경절신경아교종, 할러포르덴-슈파츠 질환, 납 독성뇌증, 지방갈색소증, 리티코-보디그 질환, 뇌막혈관종증, 진행성 핵상 마비, 아급성경화범뇌염, 매듭 프레도미넌트 치매, 그리고 결절성 경화증을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 환자는 타우병증으로 진단된다. 한 구체예에 있어서, 상기 타우병증은 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 그리고 헌팅턴 질환에서 선택된다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 타우병증은 권투선수 치매 (만성 외상성뇌증), 전두측두엽치매, 전두측두엽 변성, 신경절세포종, 신경절신경아교종, 할러포르덴-슈파츠 질환, 납 독성뇌증, 지방갈색소증, 리티코-보디그 질환, 뇌막혈관종증, 진행성 핵상 마비, 아급성경화범뇌염, 매듭 프레도미넌트 치매, 그리고 결절성 경화증으로부터 선택된다.

[0129] 자가면역 질환은 낭창, 다발성 경화증 (MS), 근위축성 측색 경화증 (ALS), 그리고 이식 거부를 포함하나 이에 한정되지 않으며, 면역계의 하나 또는 그 이상의 요소들이 감염안된 그리고 암이 아닌 동질계(isogenic) 세포들 및/또는 조직을 공격함으로써 일부 야기되는 증상들을 특징으로 한다. 따라서, 특정 구체예들은 자가면역 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 자가면역 질환은 낭창, 다발성 경화증 (MS), 근위축성 측색 경화증 (ALS), 그리고 이식 거부에서 선택된다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 표적 DNA 분자는 숙주 면역계가 인지할 수 있는 폴리펩티드 서열을 인코드한다.

[0130] 감염성 물질은 숙주 유기체 안에 존재하지 않는 핵산 서열들을 포함할 수 있다. 유전자-에디팅 단백질을 이용하여 감염성 물질 및/또는 감염 효과를 제거, 감소 또는 그렇지 않으면 전부 또는 일부를 변경시킬 수 있으며, 이러한 방식으로 이용될 때, 유전자-에디팅 단백질과 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 핵산은 잠재적 항감염 치료제를 구성할 수 있다는 것이 현재 밝혀졌다. 이러한 방식으로 처리될 수 있는 감염성 물질은 바이러스, 박테리아, 곰팡이, 효모, 그리고 기생충을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 따라서, 특정 구체예들은 하나 또는 그 이상의 감염성 물질-연합된 서열들을 표적으로 하는 유전자-에디팅 단백질을 발현시키도록 세포를 유도하는 방법에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포는 박테리아 세포, 곰팡이 세포, 효모 세포, 그리고 기생충 세포 중 하나다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 세포는 포유류 세포다. 추가 구체예에 있어서, 상기 세포는 인간 세포다. 다른 구체예들은 하나 또는 그 이상의 감염성 물질-연관된 서열들을 표적으로 하는 하나 또는 그 이상의 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 핵산이 포함된 치료요법적 조성물에 관한 것이다. 특정 구체예들은 감염에 민감한 또는 저항성과 연합된 하나 또는 그 이상의 서열들을 표적으로 하는 유전자-에디팅 단백질을 발현시키도록 세포를 유도하는 방법에 관한 것이다. 다른 구체예들은 감염에 민감한 또는 저항성과 연합된 서열들을 표적으로 하는 하나 또는 그 이상의 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 핵산이 포함된 치료요법적 조성물에 관한 것이다. 한 구체예에 있어서, 상기 세포는 하나 또는 그 이상의 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 핵산과 하나 또는 그 이상의 복구 주형을 인코드하는 핵산으로 트랜스펙션된다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 복구 주형은 저항성 유전자 또는 이의 생물학적 활성 단편 또는 변종을 포함한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 복구 주형은 RNAi 서열을 포함한다. 추가 구체예에 있어서, 상기 RNAi 서열은 shRNA다. 다른 구체예들은 환자에게 치료요법적으로 유효량의 유전자-에디팅 단백질 또는 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 핵산을 투여하는 것이 포함된 감염성 질환을 치료하는 방법에 관한 것으로, 이때 상기 유전자-에디팅 단백질은 감염성 물질 안에 존재하는 하나 또는 그 이상의 뉴클레오티드 서열들에 결합할 수 있다.

[0131] DNA-복구 경로의 하나 또는 그 이상의 성분들의 발현 및/또는 기능을 변경시킴으로써, 비-상동성 단부 결합 사건에 대한 상동성 재조합 사건의 비율이 변경될 수 있음이 현재 밝혀졌다. DNA-복구 경로의 성분들이 인코드된 유전자의 비-제한적 예로는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: Artemis, BLM, CtIP, DNA-PK, DNA-PKcs, EXO1, FEN1, Ku70, Ku86, LIGIII, LIGIV, MRE11, NBS1, PARP1, RAD50, RAD54B, XLF, XRCC1, XRCC3, 그리고 XRCC4. 따라서, 특정 구체예들은 DNA-복구 경로의 하나 또는 그 이상의 성분들의 발현 및/또는 기능을 변경시키는 방법에 관한 것이다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 발현 및/또는 기능은 증가된다. 다른 구체예들에 있어서, 상기 발현 및/또는 기능은 감소된다. DNA-의존적 단백질 키나제 (DNA-PK)는 비-상동성 단부-결합 DNA-복구 경로의 성분이다. 상동성 재조합을 통한 복구는 DNA-PK의 발현 변경에 의해 증가될 수 있다는 것이 현재 밝혀졌다. 한 구체예에 있어서, 세포는 DNA-PK 저해제에 접촉된다. DNA-PK 저해제의 예로는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 화합물 401 (2-(4-몰포리닐)-4H-피리도[2,1-a]이소퀴놀린-4-온), DMNB, IC87361, LY294002, NU7026, NU7441, OK-1035, PI 103 히드로클로라이드, 바닐린, 그리고 워트마닌(wortmannin).

[0132] 유전적 돌연변이는 예를 들면, 정지 코돈을 도입시킴으로써 및/또는 개방 판독 틀(open reading frame)을 파괴함으로써, 단백질 산물의 길이에 영향을 줄 수 있다. 뒤센드 근이영양증이 포함된 특정 질환들은 절두된 및/또는 틀이동된(frameshifted) 단백질의 생산으로 야기될 수 있다. 유전자-에디팅 단백질을 이용하여 하나 또는 그

이상의 절두된 및/또는 틀이동된 단백질의 생산과 연합된 질환을 치료할 수 있다는 것이 지금 발견되었다. 한 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 질환-원인이 되는 돌연변이가 포함된 엑손의 약 1kb 또는 약 0.5kb 또는 약 0.1kb 이내에 이중 가닥 브레이크를 만든다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 하나 또는 그 이상의 야생형 서열들이 포함된 DNA와 공동-발현된다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 DNA는 단일-가닥으로 되어 있다. 다른 구체예들에 있어서, 상기 DNA는 이중-가닥으로 되어 있다. 절두된 단백질의 발현에 의해 야기되는 질환은 엑손 스키핑(skipping)에 의해 치료될 수 있다. 유전자-에디팅 단백질을 이용하여 엑손 스키핑이 유도될 수 있다는 것이 현재 발견되었다. 한 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 스킵되는 엑손의 약 1kb 또는 약 0.5kb 또는 약 0.1kb 이내에 이중 가닥 브레이크를 만든다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 스킵되는 엑손의 상류 인트론 약 1kb 또는 약 0.5kb 또는 약 0.1kb 이내에 이중 가닥 브레이크를 만든다. 또다른 구체예에 있어서, 상기 유전자-에디팅 단백질은 스킵되는 엑손의 상류 인트론의 접합-수용체(splice-acceptor) 부위 약 1kb 또는 약 0.5kb 또는 약 0.1kb 이내에 이중 가닥 브레이크를 만든다.

[0133] 핵산이 포함된 리포좀 제형을 포함하는 핵산이 생체내로 전달될 때 간 및/또는 비장에서 축적될 수 있다. 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 핵산은 간과 비장에서 유전자 발현을 조절할 수 있고, 그리고 이러한 방식으로 이용된 상기 핵산은 간과 비장 질환의 치료를 위한 잠재적 치료제를 구성할 수 있다는 것이 지금 밝혀졌다. 따라서, 특정 구체예들은 환자에게 하나 또는 그 이상의 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 핵산을 전달함으로써, 간 및/또는 비장 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 다른 구체예들은 하나 또는 그 이상의 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 핵산이 포함된, 간 및/또는 비장 질환의 치료용 치료요법적 조성물에 관한 것이다. 치료될 수 있는 간 및/또는 비장의 질환 및 상태는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: 간염, 알코올에 의해 유도된 간 질환, 약물에 의해 유도된 간 질환, 입스타인-바르(Epstein Barr) 바이러스 감염, 아데노바이러스 감염, 사이토메갈로바이러스 감염, 톡소포자충증, 록키산 홍반열, 비-알코올성 지방 간 질환, 혈색소증, 윌슨 질환, 길버트 질환, 그리고 간 및/또는 비장의 암. 본 발명의 상기 방법들을 이용하여 유전자-에디팅 단백질에 의해 표적화될 수 있는 서열들의 기타 예시(유전자, 유전자 패밀리 및 좌 포함)는 표 7에 제시되며, 이는 예시를 위하여 제공되는 것이며, 이에 한정시키고자 함은 아니다.

표 7

예시적인 유전자 에디팅 단백질 표적

질환/상태	유전자/패밀리/과
나이-관련된 황반 변성	VEGF 패밀리
알츠하이머 질환	APP, PSEN1, PSEN2, APOE, CR1, CLU, PICALM, BIN1, MS4A4, MS4A6E, CD2AP, CD33, EPHA1
근위축측삭경화증	SOD1
암	BRCA1, EGFR, MYC 패밀리, TP53, PKN3, RAS 패밀리, BIRC5, PTEN, RET, KIT, MET, APC, RB1, BRCA2, VEGF 패밀리, TNF, HNPCC1, HNPCC2, HNPCC5
낭성섬유증	CFTR
당뇨병	GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B
뒤센드 근이영양증	DMD
판코니 빈혈	BRCA2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCJ, FANCL, FANCM, FANCN, FANCP, RAD51C
혈색소증	HFE, HJV, HAMP, TFR2, SLC40A1
혈우병	F8, F9, F11
HIV/AIDS	CCR5, CXCR4
헌팅턴 질환	HTT
마르판 증후군	FBN1
신경섬유종증	NF1, NF2
파킨슨 질환	SNCA, PRKN, LRRK2, PINK1, PARK7, ATP13A2
인간에서 안전한-경박 좌	AAVS1
마우스와 랫에서 안전한 경박 좌	Rosa26
겸상 적혈구 빈혈	HBB
테이-삭스 질환	HEXA
피부건조증	XPA, XPB, XPC, XPD, DDB2, ERCC4, ERCC5, ERCC6, RAD2, POLH
건선, 류마티스 관절염, 강직성 척수염, 크론 질환, 화농땀샘염, 난치성 천식	TNF
건선, 류마티스 관절염, 진성적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 골수섬유증과 골수화생	JAK 패밀리

[0134]

[0135] 특정 구체예들은 본 발명의 상기 하나 또는 그 이상의 치료제 조성물과 하나 또는 그 이상의 어쥬번트 요법이 포함된 복합 요법에 관한 것이다. 예시적인 어쥬번트 요법은 표 8과 U.S. 가출원 번호. 61/721,302의 표 5(이의 내용은 본 명세서에서 참고자료에 편입된다)에 제시되며, 이는 예시를 위하여 제공되는 것이며, 이에 한정시키고자 함은 아니다.

표 8

예시적인 어큐벤트 요법

요법 분류	질환/상태	예시적인 요법
아세틸콜린에스테라제 저해제들	중증근무력증, 녹내장, 알츠하이머 질환, 루이소체 치매, 체위성 빈맥 증후군	에드로포늄(Edrophonium)
앙지오텐신-전환-효소 저해제	고혈압, 울혈성심부전	페린도프릴(Perindopril)
알킬화제	암	시스플라틴(Cisplatin)
혈관신생 저해제들	암, 황반 변성	베바시주맙(Bevacizumab)
앙지오텐신 II 수용체 길항제	고혈압, 당뇨신장병, 울혈성심부전	발사르탄(Valsartan)
항생제	박테리아 감염	아목시실린(Amoxicillin)
당뇨병약	당뇨병	메트포르민(Metformin)
항대사성물질	암, 감염	5-플루오르우라실 (5FU)
안티센스 올리고뉴클레오티드	암, 당뇨병, 근위축측삭경화증(ALS), 고콜레스테롤혈증	미포메르센(Mipomersen)
세포독성 항생제	암	독소루비신(Doxorubicin)
뇌 심부 자극	만성 통증, 파킨슨 질환, 간전, 근육긴장이상증	N/A
도파민 항진제	파킨슨 질환, 유형 II 당뇨병, 뇌하수체 종양	브로모크립틴(Bromocriptine)
진입/융합 저해제들	HIV/AIDS	마라비록(Maraviroc)
글루카곤-유사 펩티드-1 항진제	당뇨병	엑세나타이드(Exenatide)
글루코코르티코이드(Glucocorticoids)	천식, 부신 부전, 염증 질환, 면역 질환, 박테리아성 수막염	덱사메타손(Dexamethasone)
면역억제제	장기이식, 염증성 질환, 면역 질환	아자티오프린(Azathioprine)
인슐린/인슐린 유사체들	당뇨병	NPH 인슐린
인테그라제(Integrase) 저해제들	HIV/AIDS	랄테그라비르(Raltegravir)
MAO-B 저해제들	파킨슨 질환, 우울, 치매	셀레길린(Selegiline)
성숙(Maturation) 저해제들	HIV/AIDS	베비르마트(Bevirimat)
뉴클레오시드 유사체 역-전사효소 저해제들	HIV/AIDS, B 형 간염	라미부딘(Lamivudine)
뉴클레오티드 유사체 역-전사효소 저해제들	HIV/AIDS, B 형 간염	테노포비르(Tenofovir)
비-뉴클레오시드 역-전사효소 저해제들	HIV/AIDS	릴피비린(Rilpivirine)
페길화된 인터페론	B/C 형 간염, 다발성 경화증	인터페론 베타-1a
식물	암	파클리탁셀(Paclitaxel)

[0136]

알칼로이드/테르페노이드(terpenoids)		
프로테아제 저해제들	HIV/AIDS, C 형 간염, 기타 바이러스성 감염	텔라프레비르(Telaprevir)
방사선요법	암	근접치료(Brachytherapy)
레닌(Renin) 저해제들	고혈압	알리스키렌(Aliskiren)
스태틴(Statins)	고콜레스테롤혈증	아토르바스태틴(Atorvastatin)
토포이소메라제(Topoisomerase) 저해제들	암	토포테칸(Topotecan)
바소프레신 수용체 길항제	저나트륨혈증, 신장 질환	톨발탄(Tolvaptan)

[0137]

[0138] 제약학적 조제물(preparations)은 운반 시약 (별칭으로 "트랜스펙션 시약") 및/또는 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 제약학적으로 수용가능한 운반 시약들, 부형제, 그리고 조제물을 준비하고, 환자들(별칭으로 "대상")에게 약학 조제물을 투여하는 방법들이 포함된 방법들과 이의 용도는 당분야에 잘 공지되어 있으며, 그리고 예를 들면, US 특허 출원 공개 번호 US 2008/0213377(이의 전체는 본 명세서의 참고자료에 편입됨)이 포함된 다수의 공개물에서 제시된다.

[0139] 예를 들면, 본 조성물들은 약학적으로 수용가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 이러한 염은 예를 들면, *J. Pharma. Sci.* 66, 2-19 (1977) 그리고 *The Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use*. P. H. Stahl 및 C. G. Wermuth (eds.), Verlag, Zurich (Switzerland) 2002 (이들은 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입됨)에 열거된 것들을 포함한다. 약학적으로 수용가능한 염의 비-제한적인 예로는 다음을 포함한다: 황산염, 구연산염, 아세트산염, 옥살산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 질산염, 중황산염, 인산염, 산 인산염, 이소니코틴산염, 젖산염, 살리실산염, 산 구연산염, 주석산염, 올레산염, 탄닌산염, 판토텐산염, 중주석산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 말레인산염, 겐티신산염(gentisinate), 푸마르산염, 글루콘산염, 글루카로산염(glucaronate), 사카라이드산염, 포름산염, 벤조산염, 글루타민산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 캄포르술폰산염, 파모산염, 페닐아세트산염, 트리플루오르아세트산염, 아크릴산염, 클로로벤조산염, 디니트로벤조산염, 히드록시벤조산염, 메톡시벤조산염, 메틸벤조산염, o-아세트옥시벤조산염, 나프탈렌-2-벤조산염, 이소부티레이트, 페닐부티레이트, α-히드록시부티레이트, 부틴-1,4-디카르복실레이트, 헥신-1,4-디카르복실레이트, 카프르산염(caprate), 카푸릴산염(caprylate), 계피산염, 글리콜산염, 헵타노에이트(heptanoate), 마뇨산염(hippurate), 말산염, 히드록시말레인산염, 말론산, 만델레이트, 메실레이트, 니코티네이트, 프탈레이트, 테라프탈레이트, 프로피오레이트, 프로피오네이트, 페닐프로피오네이트, 세바케이트, 수베르산염, p-브로모벤젠술폰산염, 클로로벤젠술폰산염, 에틸술폰산염, 2-히드록시에틸술폰산염, 메틸술폰산염, 나프탈렌-1-술폰산염, 나프탈렌-2-술폰산염, 나프탈렌-1,5-술폰산염, 크실렌술폰산염, 타르타레이트염, 알칼리 금속 이를 테면 나트륨, 칼륨의 수산화물, 그리고 리튬; 알칼리 토금속 이를 테면 칼슘 및 마그네슘의 수산화물; 기타 금속, 이를 테면 알루미늄 및 아연의 수산화물; 암모니아, 그리고 유기 아민, 이를 테면 치환안된 또는 히드록시-치환된 모노-, 디-, 또는 트리-알킬아민, 디사이클로헥실아민; 트리부틸 아민; 피리딘; N-메틸, N-에틸 아민; 디에틸아민; 트리에틸아민; 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-OH-저가 알킬아민), 이를 테면 모노-; 비스-, 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민, 2-히드록시-tert-부틸아민, 또는 트리스-(히드록시메틸)메틸아민, N,N-디-저가 알킬-N-(히드록실-저가 알킬)-아민, 이를 테면 N,N-디메틸-N-(2-히드록시에틸)아민 또는 트리-(2-히드록시에틸)아민; N-메틸-D-글루카민; 그리고 아미노산 이를 테면 아르기닌, 리신, 그리고 이와 유사한 것들.

[0140] 본 약학 조성물들은 액체 이를 테면 물과 석유, 동물, 식물성, 또는 합성 기원의 오일이 포함된 오일, 이를 테면 땅콩유, 대두유, 미네랄오일, 참깨유 및 이와 유사한 것들이 포함된 부형제를 포함할 수 있다. 약학 부형제는 예를 들면, 염, 아카시아검, 젤라틴, 전분 페이스트, 활석, 케라틴, 콜로이드성 규소, 요소 및 이, 이와 유사한 것들이 될 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 농조화제(thickening), 윤활제, 그리고 발색제가 이용될 수 있다. 한 구체예에 있어서,약학적으로 수용가능한 부형제는 대상에게 투여될 때 멸균된다. 적합한 약학 부형제는 전분, 포도당, 젖당, 슈크로즈, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 석회분말, 실라카겔, 스테아레이트 나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 염화나트륨, 건조된 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 및 이와 유사한 것들을 또한 포함한다. 바람직한 경우, 본 명세서에서 설명된 임의의 물질은 소량의 가습제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 또한 포함할 수 있다.

[0141] 다양한 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 상기 조성물들은 예를 들면, 약 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 2.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 또는 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg의 유효 투여분량(dose)으로 투여될 수 있다. 유효한 투여분량(effective dose)으로 고려될 수 있는 정확한 측정은 환자의 체격, 나이 및 질환의 유형이 포함된 각 환자에게 개별적인 요인에 근거할 수 있다. 용량(dosages)은 본 명세서 및 당분야의 지식을 가진 당업자에 의해 용이하게 확인될 수 있다. 예를 들면, 투여분량은 참고자료 *Physicians' Desk Reference*, 66th Edition, PDR Network; 2012 Edition (2011년 12월 27일), (이의 내용은 전체가 본 명세서의 참고자료에 편입됨)을 참고하여 결정될 수 있다.

[0142] 본 발명의 활성 조성물들은 고유의 약학 조제물을 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 이들 조성물은 상기 표적 조직이 이 경로를 통하여 이용가능하다면, 임의의 통상적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 경로에는 경구, 비강 또는 볼을 포함한다. 대안으로, 투여는 피부내, 피하, 근육내, 복막내 또는 정맥 주사, 또는 암 조직으로 직접 주사에 의해 이루어질 수 있다. 본 명세서에서 공개된 물질들은 카테테르 시스템에 의해 또한 투여될 수 있다. 이러한 조성물들은 본 명세서에서 설명된 것과 같은 약학적으로 수용가능한 조성물로 보통 투여될 것이다.

[0143] 제형화 될 때, 투약형(dosage formulation)에 양립되는 방식, 그리고 치료요법적으로 효과적인 양으로 용액이 투여될 수 있다. 상기 제형은 다양한 투약형, 이를 테면 주사가능한 용액, 약물 방출 캡슐 및 이와 유사한 것들에 의해 용이하게 투여될 수 있다. 수성 용액으로 비경구(parenteral) 투여의 경우, 예를 들면, 용액은 예를 들면, 충분한 염수 또는 포도당으로 등장성이 우선 제공된 적절하게 완충된 액체 희석물이다. 이러한 수성 용액은 예를 들면, 정맥내, 근육내, 피하 그리고 복막내 투여용으로 이용될 수 있다. 바람직하게는, 멸균 수성 매체(media)는 당분야에 공지된, 특히 본 내용에 맞게 이용된다.

[0144] 예시적인 대상 또는 환자들은 인간 및 기타 영장류 (*이를 테면*, 침팬지와 기타 유인원 그리고 원숭이 종), 농장 동물 (*이를 테면*, 소, 양, 돼지, 염소 및 말), 가정의 포유류 (*이를 테면*, 개와 고양이), 실험실 동물 (*이를 테면*, 설치류 이를 테면 마우스, 렛 그리고 기니아 피그), 그리고 조류 (*이를 테면*, 가정용, 야생 및 경기용 조류 이를 테면 닭, 칠면조 및 순계류(gallinaceous) 조류, 오리, 거위 및 이와 유사한 것들)이 포함되나 이에 국한되지 않은 임의의 척추동물을 말한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 대상은 포유류다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 대상은 인간이다.

[0145] 본 발명은 다음의 비-제한적 실시예들을 통하여 더 설명된다.

[0146] **실시예들**

[0147] *실시예 1 RNA 합성*

[0148] 인간 유전자 XPA, CCR5, TERT, MYC, 및 BIRC5를 표적으로 하는 인간 단백질 Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc-2 (T58A), Lin28 또는 TALENs을 인코드하고, 다양한 조합의 정규 및 비-정규 뉴클레오티드가 포함된 RNA는 mRNA Cap 2'-O-메틸전이효소와 T7 하이 일드(High yield) RNA 합성 키트 및 Vaccinia Capping System 키트 (모두 다 New England Biolabs, Inc.의 제품)를 이용하여, 제조업자의 지침 및 본원 발명자들의 기존의 공개된 발명들 (U.S. 출원 번호. 13/465,490 (현재 U.S. 특허 번호 8,497,124), U.S. 가출원 번호. 61/637,570, U.S. 가출원 번호. 61/664,494, 국제 출원 번호. PCT/US12/67966, U.S. 가출원 번호. 61/785,404, U.S. 출원 번호. 13/931,251, 그리고 U.S. 가출원 번호. 61/842,874(이들 모든 내용은 본 명세서의 참고자료에 편입된다) (표 9, **도 1a**, **도 1b**, 및 **도 15**)에 따라 DNA 주형으로부터 합성되었다 상기 RNA는 그 다음 뉴클라아제-없는 물을 이용하여 100ng/μL 내지 200ng/μL사이가 되도록 희석되었다. 특정 실험을 위하여, RNase 저해제 (Superase·In, Life Technologies Corporation)는 1μL/100μg의 RNA 농도로 추가되었다. RNA 용액은 4℃에서 보관되었다. 재프로그래밍 실험을 위하여, Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc-2 (T58A), 및 Lin28을 인코드하는 RNA는 3:1:1:1:1의 몰비로 혼합되었다.

표 9

RNA 합성

주형	뉴클레오티드	반응 용적/μL	ivT 수율/μg
Oct4	A, G, U, C	10	64.9
Oct4	A, G, 0.25 4sU, C	10	64.3
Oct4	A, G, 0.5 4sU, C	10	62.8
Oct4	A, G, 0.75 4sU, C	10	51.9
Oct4	A, G, 4sU, C	10	0
Oct4	A, 0.5 7dG, 0.75 4sU, 0.25 piC	20	70.1
Sox2	A, 0.5 7dG, 0.75 4sU, 0.25 piC	10	29.6
Klf4	A, 0.5 7dG, 0.75 4sU, 0.25 piC	10	29.5
c-Myc-2 (T58A)	A, 0.5 7dG, 0.75 4sU, 0.25 piC	10	25.9
Lin28	A, 0.5 7dG, 0.75 4sU, 0.25 piC	10	36.7
Oct4	A, 0.5 7dG, 0.75 4sU, 0.5 piC	20	51.7
Sox2	A, 0.5 7dG, 0.75 4sU, 0.5 piC	10	23.0
Klf4	A, 0.5 7dG, 0.75 4sU, 0.5 piC	10	22.3
c-Myc-2 (T58A)	A, 0.5 7dG, 0.75 4sU, 0.5 piC	10	21.4
Lin28	A, 0.5 7dG, 0.75 4sU, 0.5 piC	10	23.3
Oct4	A, 0.5 7dG, 0.8 4sU, 0.2 5mU, 0.5 piC	20	50.8
Oct4	A, 0.5 7dG, 0.7 4sU, 0.3 5mU, 0.5 piC	20	58.3
Oct4	A, 0.5 7dG, 0.6 4sU, 0.4 5mU, 0.5 piC	20	58.3
Oct4	A, 0.5 7dG, 0.5 4sU, 0.5 5mU, 0.5 piC	20	68.2
Oct4	A, 0.5 7dG, 0.4 4sU, 0.6 5mU, 0.5 piC	20	78.7
Oct4	A, G, psU, 5mC	10	110.4
Oct4	A, G, psU, 0.5 piC	10	85.0
Oct4	A, 0.5 7dG, psU, 0.5 piC	10	58.3
Oct4	A, 0.5 7dG, psU, 5mC	10	27.0
Oct4	A, 0.5 7dG, 0.5 5mU, 0.5 piC	20	109.0
Oct4	A, 0.5 7dG, 0.6 5mU, 0.5 piC	20	114.8
Oct4	A, 0.5 7dG, 0.7 5mU, 0.5 piC	20	107.2
Oct4	A, 0.5 7dG, 0.8 5mU, 0.5 piC	20	110.9
Oct4	A, 0.5 7dG, 0.9 5mU, 0.5 piC	20	103.4
Oct4	A, 0.5 7dG, 5mU, 0.5 piC	20	97.8
Oct4	A, 0.5 7dG, psU, 0.5 piC	20	124.5
Sox2	A, 0.5 7dG, psU, 0.5 piC	20	109.0
Klf4	A, 0.5 7dG, psU, 0.5 piC	20	112.8
c-Myc-2 (T58A)	A, 0.5 7dG, psU, 0.5 piC	20	112.8
Lin28	A, 0.5 7dG, psU, 0.5 piC	20	126.5

[0149]

Oct4	A, G, psU, 5mC	20	213.4
Sox2	A, G, psU, 5mC	10	107.2
Klf4	A, G, psU, 5mC	10	106.1
c-Myc-2 (T58A)	A, G, psU, 5mC	10	97.8
Lin28	A, G, psU, 5mC	10	95.9
Oct4	A, 0.5 7dG, psU, 0.5 piC	20	124.2
Sox2	A, 0.5 7dG, psU, 0.5 piC	10	57.3
Klf4	A, 0.5 7dG, psU, 0.5 piC	10	59.6
c-Myc-2 (T58A)	A, 0.5 7dG, psU, 0.5 piC	10	66.7
Lin28	A, 0.5 7dG, psU, 0.5 piC	10	65.2
Oct4	A, 0.5 7dG, psU, 0.3 piC	10	60.5
Sox2	A, 0.5 7dG, psU, 0.3 piC	10	58.8
Klf4	A, 0.5 7dG, psU, 0.3 piC	10	57.9
c-Myc-2 (T58A)	A, 0.5 7dG, psU, 0.3 piC	10	62.0
Lin28	A, 0.5 7dG, psU, 0.3 piC	10	64.3
Oct4	A, 0.5 7dG, 0.5 5mU, 5mC	10	64.7
Sox2	A, 0.5 7dG, 0.5 5mU, 5mC	10	62.4
Klf4	A, 0.5 7dG, 0.5 5mU, 5mC	10	75.6
c-Myc-2 (T58A)	A, 0.5 7dG, 0.5 5mU, 5mC	10	69.4
Lin28	A, 0.5 7dG, 0.5 5mU, 5mC	10	60.7
Oct4	A, 0.5 7dG, 0.5 4sU, 0.5 5mU, 5mC	10	48.3
Sox2	A, 0.5 7dG, 0.5 4sU, 0.5 5mU, 5mC	10	54.0
Klf4	A, 0.5 7dG, 0.5 4sU, 0.5 5mU, 5mC	10	58.7
c-Myc-2 (T58A)	A, 0.5 7dG, 0.5 4sU, 0.5 5mU, 5mC	10	54.7
Lin28	A, 0.5 7dG, 0.5 4sU, 0.5 5mU, 5mC	10	54.1
Oct4	A, 0.5 7dG, 0.3 5mU, 5mC	10	69.6
Sox2	A, 0.5 7dG, 0.3 5mU, 5mC	10	69.6
Klf4	A, 0.5 7dG, 0.3 5mU, 5mC	10	87.4
c-Myc-2 (T58A)	A, 0.5 7dG, 0.3 5mU, 5mC	10	68.1
Lin28	A, 0.5 7dG, 0.3 5mU, 5mC	10	74.3
Oct4	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	10	71.3
Sox2	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	10	69.7
Klf4	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	10	74.8
c-Myc-2 (T58A)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	10	83.7
Lin28	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	10	69.9
XPA-L1	A, G, psU, 5mC	20	120.0
XPA-L2	A, G, psU, 5mC	20	114.0
XPA-R1	A, G, psU, 5mC	20	159.6

[0150]

CCR5-L1	A, G, psU, 5mC	20	170.4
CCR5-L2	A, G, psU, 5mC	20	142.8
CCR5-R1	A, G, psU, 5mC	20	132.0
CCR5-R2	A, G, psU, 5mC	20	154.8
CCR5-L1	A, G, psU, 5mC	10	56.6
CCR5-L2	A, G, psU, 5mC	10	58.5
CCR5-R1	A, G, psU, 5mC	10	56.8
CCR5-R2	A, G, psU, 5mC	10	58.7
TERT-L	A, G, U, C	10	49.4
TERT-R	A, G, U, C	10	37.6
MYC-L	A, G, U, C	10	39.6
MYC-R	A, G, U, C	10	33.7
BIRC5-L	A, G, U, C	10	63.0
BIRC5-R	A, G, U, C	10	44.5
TERT-L	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	10	50.8
TERT-R	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	10	58.3
MYC-L	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	10	40.8
MYC-R	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	10	41.4
BIRC5-L	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	10	35.8
BIRC5-R	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	10	41.5
Oct4 (서열 번호: 8)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	300	2752.0
Sox2 (서열 번호: 9)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	100	965.0
Klf4 (서열 번호: 10)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	100	1093.8
c-Myc-2 (T58A)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	100	1265.6
Lin28	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	100	1197.8
Oct4	A, 0.5 7dG, 0.35 5mU, 5mC	30	155.7
Sox2	A, 0.5 7dG, 0.35 5mU, 5mC	15	79.8
Klf4	A, 0.5 7dG, 0.35 5mU, 5mC	15	90.0
c-Myc-2 (T58A)	A, 0.5 7dG, 0.35 5mU, 5mC	15	83.2
Lin28	A, 0.5 7dG, 0.35 5mU, 5mC	15	74.0
APP UTR_L (렛)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	37.9
APP UTR_R (렛)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	40.0
APP 엑손2L (렛)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	38.6
APP 엑손2R (렛)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	37.9
APP 6L (인간)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	43.1
APP 6R (인간)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	43.7
APP 7L (인간)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	42.1
APP 7R (인간)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	36.2

[0151]

APP 670L (렛)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	27.0
APP 670R (렛)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	28.3
APP 678L (렛)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	30.1
APP 678R (렛)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	26.2
APP 680L (렛)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	8.1
APP 680R (렛)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	25.4
APP 6L (인간)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	40	48.6
APP 6R (인간)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	40	48.6
APP 6L (인간)	A,G,U,C	10	54.0
APP 6R (인간)	A,G,U,C	10	61.0
APP 6L (인간)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	10	35.4
APP 6R (인간)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	10	48.0

[0152]

[0153] *실시예 2 세포에 합성 RNA를 트랜스펙션*

[0154] 6-웰 플레이트에서 트랜스펙션을 위하여, 2μg RNA와 6μL 트랜스펙션 시약 (리포펙타민 RNAiMAX, Life Technologies Corporation)은 우선 복합 배지 (Opti-MEM, Life Technologies Corporation 또는 DMEM/F12 + 10 μg/mL 인슐린 + 5.5μg/mL 트란스페린 + 6.7ng/mL 셀레나이트 나트륨 + 2μg/mL 에탄올아민)에서 각각 총 용적 60μL가 되도록 별도로 희석되었다. 그 다음 희석된 RNA와 트랜스펙션 시약은 혼합되고, 상기 트랜스펙션 시약-제조업자의 지침에 따라 15분간 실온에서 항온처리되었다. 그 다음 복합물은 배양물내 세포에 추가되었다. 30μL 내지 240μL의 복합물은 웰당 2mL의 트랜스펙션 배지가 미리 포함된 6-웰 플레이트의 각 웰에 추가되었다. 웰 안에 복합물이 분포되도록 부드럽게 플레이트를 흔들었다. 세포들은 4시간 내지 하룻밤 동안 복합물과 항온처리된 후, 이 배지는 새로운 트랜스펙션 배지 (2mL/웰)로 대체되었다. 24-웰과 96-웰 플레이트에서 트랜스펙션을 위하여 용적은 저울로 달았다. 대안으로, 0.5μg 내지 5μg의 RNA와 RNA μg당 2-3μL의 트랜스펙션 시약 (리포펙타민 2000, Life Technologies Corporation)은 각각 총 용적이 5μL와 100μL이 되도록 복합 배지 (Opti-MEM, Life Technologies Corporation 또는 DMEM/F12 + 10μg/mL 인슐린 + 5.5μg/mL 트란스페린 + 6.7ng/mL 셀레나이트 나트륨 + 2μg/mL 에탄올아민)에서 우선 별도로 희석되었다. 그 다음 희석된 RNA와 트랜스펙션 시약이 혼합되었으며, 10분간 실온에서 항온처리되었다. 그 다음 복합물은 배양물내 세포에 추가되었다. 10μL 내지 240μL의 복합물은 웰당 2mL의 트랜스펙션 배지가 미리 포함된 6-웰 플레이트의 각 웰에 추가되었다. 특정 실험에서, DMEM + 10% FBS 또는 DMEM + 50% FBS가 트랜스펙션 배지를 대신하여 이용되었다. 웰 안에 복합물이 분포되도록 부드럽게 플레이트를 흔들었다. 세포들은 4시간 내지 하룻밤 동안 복합물과 항온처리되었다. 특정 실험에서, 상기 배지는 트랜스펙션 후 4시간 또는 24시간 후 새로운 트랜스펙션 배지 (2mL/웰)로 대체되었다.

[0155] *실시예 3 비-정규 뉴클레오티드들이 포함된 합성 RNA의 독성 및 합성 RNA로부터 단백질 해독*

[0156] 1차 인간 섬유아세포들은 실시예 2에 따라, 실시예 1에서 합성된 RNA를 이용하여 트랜스펙션되었다. 세포들은 고정되었고, Oct4에 대한 항체를 이용하여 트랜드펙션된 후 20-24시간에 착색되었다. 상기 RNA의 상대적인 독성은 고정시점에서 세포 밀도를 측정함으로써 결정되었다.

[0157] *실시예 4 트랜스펙션 배지 제형화*

[0158] 세포들을 핵산으로 효과적으로 트랜스펙션시키고, 효율적인 재프로그래밍을 위하여 세포-배양 배지 ("트랜스펙션 배지")가 개발되었다:

[0159] DMEM/F12 + 15mM HEPES + 2mM L-알라닐-L-글루타민 + 10μg/mL 인슐린 + 5.5μg/mL 트란스페린 + 6.7ng/mL 셀레나이트 나트륨 + 2μg/mL 에탄올아민 + 50μg/mL L-아스코르브산 2-인산염 세스퀴마그네슘 염 수화물 + 4μg/mL 콜레스테롤 + 1μM 히드로코르티손+ 25μg/mL 폴리옥시에틸렌소르비탄 모노올레산염 + 2μg/mL D-알파-토코페롤 아세트산염 + 20ng/mL bFGF + 5mg/mL 처리된 인간 혈청 알부민.

[0160] 다능성 줄기 세포들이 포함된 다양한 세포 유형의 강력한, 장기 배양을 지원하기 위하여 이 배지의 변형 ("유지 배지")이 개발되었다:

[0161] DMEM/F12 + 2mM L-알라닐-L-글루타민 + 10μg/mL 인슐린 + 5.5μg/mL 트란스페린 + 6.7ng/mL 셀레나이트 나트륨 + 2μg/mL 에탄올아민 + 50μg/mL L-아스코르브산 2-인산염 세스퀴마그네슘 염 수화물 + 20ng/mL bFGF + 2ng/mL TGF-β1.

[0162] 처리된 인간 혈청 알부민은 32mM 옥타노에이트 나트륨의 추가에 의해 처리되고, 이어서 60℃에서 4h동안 가열되고, 실온에서 6시간 동안 이온-교환 수지 (AG501-X8(D), Bio-Rad Laboratories, Inc.)로 처리되고, 덱스트란-피복된 활성탄 (C6241, Sigma-Aldrich Co. LLC.)으로 실온에서 하룻밤 동안 처리되고, 이어서 원심분리, 여과, 뉴클라아제-없는 물로 10% 용액으로 조정된 후, 배지의 다른 성분이 추가되어 처리된 배지는 다른 언급이 없는 한 본 명세서에서 설명된 모든 실시예에서 트랜스펙션 배지로 이용되었다. 재프로그래밍 실험을 위하여, 다른 언급이 없는 한, 피복안된 플레이트 상에서 DMEM + 10%-20% 혈청에서, 또는 피브로넥틴과 비트로넥틴-피복된 플레이트 상에서 트랜스펙션 배지에서 세포들이 도말되었다. 조건-상기 트랜스펙션 배지는 다른 언급이 없는 한, 조건화되지 않았다. 상기 트랜스펙션 배지의 제형화는 배양되는 특이적 세포의 필요에 부합되도록 조정될 수 있음이 이해된다. 처리된 인간 혈청 알부민은 배지의 수행능력에 음성적인 영향없이 다른 처리된 알부민, 예를 들면, 처리된 소의 혈청 알부민으로 대체될 수 있음이 추가 인정된다. 다른 글루타민 원천은 L-알라닐-L-글루타민, 예를 들면, L-글루타민을 대신하여 또는 이에 추가하여 이용될 수 있으며, 다른 완충 시스템은 HEPES, 예를 들면, 인산염, 중탄산염, 등을 대신하여 또는 이에 추가하여 이용될 수 있으며, 셀레늄은 셀레나이트 나트륨을 대신하여 또는 이에 추가하여 다른 형태, 예를 들면, 셀레누스 산(selenous acid)으로 제

공될 수 있으며, 다른 항산화제가 L-아스코르브산 2-인산염 세스퀴마그네슘 염 수화물 및/또는 D-알파-토코페롤 아세트산염, 예를 들면, L-아스코르브산을 대신하여, 또는 이에 추가하여 이용될 수 있으며, 다른 계면활성제가 폴리옥시에틸렌소르비탄 모노올레산염, 예를 들면, Pluronic F-68 및/또는 Pluronic F-127을 대신하여 또는 이에 추가하여 이용될 수 있으며, 다른 기저배지가 DMEM/F12, 예를 들면, MEM, DMEM, 등을 대신하여 또는 이에 추가하여 이용될 수 있으며, 그리고 배양 배지의 성분들은 시간에 따라 변경될 수 있는데, 예를 들면, 배지의 기능에 음성적 영향을 주지 않고, 0일차에서 5일차 시점까지는 TGF-β이 없는 배지를 이용하고, 그 다음 5일차 이후부터 2ng/mL TGF-β이 포함된 배지를 이용할 수 있다는 것이 추가 인정된다. 다른 성분들, 예를 들면, 지방산, 리소포스파딕산, 리소스핑고미엘린, 스핑고신-1-인산염, 다른 스핑고리피드, Y-27632와 티아조비빈이 포함된 ROCK 저해제들, TGF-β/NODAL 패밀리 단백질 의 구성원, IL-6, Wnt 패밀리 단백질의 구성원, 등이 배지의 성능에 음성적 영향없이 적절한 농도로 추가될 수 있는데, 그리고 특이적 세포 유형의 성장을 촉진 또는 저해시키는 것으로 알려진 성분들, 및/또는 특이적 세포 유형의 성장을 촉진 또는 저해시키는 것으로 알려진 단백질 또는 다른 분자들의 항진제 및/또는 길항제, 예를 들면, 스핑고신-1-인산염과 다능성 줄기 세포들이 배지의 성능에 음성적 영향없이 적절한 농도로 추가될 수 있다는 것이 추가 인정된다. 본 발명은 정제된 화합물들로 추가되는 성분들, 잘-특정된 혼합물의 일부분으로 추가되는 성분들, 복합물 또는 특정안된 혼합물의 일부분, 예를 들면, 동물 또는 식물 오일의 일부분으로 추가되는 성분들, 그리고 생물학적 공정, 예를 들면, 조건화(conditioning)에 의해 추가되는 성분들에 대하여 대등하게 관계한다. 이들 성분들의 농도는 범위내 열거된 값으로부터 배지의 성능에 음성적 영향을 주지 않으면서 당업자에게 자명한 것으로 변화될 수 있다. 배지의 동물 성분-없는 형태는 모든 단백질 성분들의 재조합 형태, 그리고 반-합성 식물-유도된 콜레스테롤 (Avanti Polar Lipids, Inc.)이 포함된, 모든 다른 성분들의 비-동물-유도된 형태를 이용하여 만들었다.

[0163] *실시예 5 비-정규 뉴클레오티드가 포함된 합성 RNA를 이용하여 인간 섬유아세포의 재프로그래밍*

[0164] 1차 인간 신생 섬유아세포들은 재조합 인간 피브로넥틴과 재조합 인간 비트로넥틴 (각각은 1μg/mL 및 1mL/웰의 농도로 DMEM/F12에서 희석되었으며, 그리고 실온에서 1시간 동안 항온처리되었다)으로 피복된 6-웰 플레이트 상에 트랜스펙션 배지내 웰당 10,000개의 세포 밀도로 도말되었다. 다음 날, 상기 세포들은 A, 0.5 7dG, 0.5 5mU, 및 5mC이 포함된 RNA를 이용하여 실시예 2에서와 같이 트랜스펙션되었는데, 첫 날 RNA 투여분량은 0.5μg/웰 이며, 둘째 날은 0.5μg/웰이며, 셋째 날은 2μg/웰이며, 넷째 날은 2μg/웰이고, 그리고 다섯째 날은 4μg/웰이었다. 재프로그래밍과 일치되는 형태를 보이는 세포들의 작은 콜로니는 빠르면 5일차부터 보이기 시작되었다. 상기 배지는 6일차에 유지 배지로 대체되었다. 세포는 Oct4에 대한 항체를 이용하여 착색되었다. 재프로그래밍과 일치되는 형태를 보이는 세포들의 Oct4-양성 콜로니는 웰 도체에서 볼 수 있었다 (**도 2**).

[0165] *실시예 6 합성 RNA를 이용하여 피더-없는, 계대-없는, 면역억제제-없는, 조건화-없는의 1차 성인 섬유아세포의 재프로그래밍*

[0166] 6-웰 플레이트의 웰은 재조합 인간 피브로넥틴과 재조합 인간 비트로넥틴 (DMEM/F12, 1μg/mL,1mL/웰)의 혼합물로 1시간 동안 실온에서 피복되었다. 1차 성인 인간 섬유아세포들은 피복된 웰 안의 트랜스펙션 배지에서 웰당 10,000개 세포의 밀도로 도말되었다. 세포들은 37℃, 5% CO_2, 및 5% O_2에서 유지되었다. 다음 날부터 세포들은 실시예 1에서 합성된 RNA로 5일간 매일 실시예 2에 따른 트랜스펙션이 시작되어, 5일간 지속되었다. 5일간 매일 트랜스팩션된 각 총량은 0.5μg, 0.5μg, 2μg, 2μg, 그리고 4μg이었다. 4번째 트랜스펙션을 시작할 때, 상기 배지는 일일 두차례 대체되었다. 최종 트랜스펙션후 그날 상기 배지는 10μM Y-27632가 보충된 트랜스펙션 배지로 대체되었다. 재프로그램된 형태를 가진 세포들의 조밀한 콜로니는 4일차에 각 트랜스펙션된 웰에서 볼 수 있었다 (**도 8**).

[0167] *실시예 7 성인 인간 피부 생검 조직으로부터 세포의 효과적이고, 신속한 유도 및 재프로그래밍*

[0168] 승인된 프로토콜에 따라 건강한 31세의 지원자에서 전층-두께의 피부 펀치 생검이 실행되었다. 간략하게 설명하자면, 좌측 상박 피부 일부를 2.5% 리도카인 국소 제공에 의해 마취시켰다. 이 부위는 70% 이소프로판올로 살균되었으며, 1.5 mm-직경 펀치를 이용하여 전체 두께 피부 생검이 실행되었다. 상기 조직은 인산염-완충된 염수(PBS)로 헹궈내었으며, 250μL의 TrypLE Select CTS (Life Technologies Corporation)가 포함된 1.5mL 튜브 안에 넣어 두었고, 그리고 37℃에서 30분간 항온처리되었다. 그 다음 상기 조직은 250μL의 DMEM/F12-CTS (Life Technologies Corporation) + 5mg/mL 콜라게나아제가 포함된 1.5mL 튜브로 옮기고, 37℃에서 2시간 항온처리되었다. 집게를 이용하여 상피가 제거되었으며, 조직은 기계적으로 해리되었다. 세포들은 DMEM/F12-CTS에서 2회 세척되었다. 동일한 지원자에서 정맥절개술(Phlebotomy)이 또한 실행되었으며, 정맥혈은 Vacutainer SST 튜브 (Becton, Dickinson and Company)에 수집되었다. 혈청은 제조업자의 지시에 따라 단리되었다. 동질동계

(Isogenic) 도말 배지는 DMEM/F12-CTS + 2mM L-알라닐-L-글루타민 (Sigma-Aldrich Co. LLC.) + 20% 인간 혈청를 혼합하여 준비되었다. 피부 조직 시료에서 얻은 세포는 피브로넥틴-피복된 6-웰 플레이트의 동질계 도말 배지에서 도말되었다. 섬유아세포 형태를 가진 많은 세포들이 2일차 시점에서 부착되고 확산되기 시작하였다 (**도 3a**). 세포들은 Synth-a-Freeze (Life Technologies Corporation)에서 확장되었고, 동결되었다.

[0169] 세포는 웰당 5,000개의 세포 밀도로 6-웰 플레이트에 계대되었다. 다음 날, 상기 배지는 트랜스펙션 배지로 대체되었으며, 상기 세포들은 A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 및 5mC이 포함된 RNA를 이용하여 실시예 2에서와 같이 트랜스펙션되었는데, 첫 날 RNA 투여분량은 0.5μg/웰 이며, 둘째 날은 0.5μg/웰이며, 셋째 날은 2μg/웰이며, 넷째 날은 2μg/웰이고, 그리고 다섯째 날은 2μg/웰이었다. 특정 웰들에는 6일차와 7일차에 추가로 2μg/웰 트랜스펙션이 제공되었다. 또한, 특정 웰들에는 4일차부터 계속 2ng/mL TGF-β1이 제공되었다. 상기 배지는 6일차에 유지 배지로 대체되었다. 재프로그래밍과 일치되는 형태를 보이는 세포들의 콜로니는 빠르면 5일차 내지 10일 사이에 보이기 시작되었다. (**도 3b**). 콜로니는 신속하게 성장되었으며, 많은 것들은 배아 줄기-세포 콜로니와 유사한 형태를 나타내었다 (**도 3c**). 콜로니를 찍어내어, 재조합 인간 피브로넥틴과 재조합 인간 비트로넥틴 (각각 1μg/mL 및 1mL/웰의 농도로 DMEM/F12에서 희석되었으며, 실온에서 1시간 동안 항온처리되었다)이 피복된 웰에 도말되었다. 세포들은 신속하게 성장되었으며, 계통이 확립되도록 계대되었다.

[0170] *실시예 8 CCR5를 표적으로 하는 RiboSlice의 합성*

[0171] 다음 서열들: L1: TCATTTTCCATACAGTCAGT, L2: TTTTCCATACAGTCAGTATC, R1: TGACTATCTTTAATGTCTGG, and R2: TATCTTTAATGTCTGGAAAT을 표적으로 하는 RiboSlice 쌍은 실시예 1에 따라 합성되었다 (**도 4a**와 **도 4b**). 이들 쌍들은 인간 CCR5 유전자의 센스 가닥 (L1 및 L2) 또는 안티센스 가닥 (R1 및 R2) 안에 20-bp 부위를 표적으로 한다. 다음의 쌍들이 만들어졌다: L1&R1, L1&R2, L2&R1, 그리고 L2&R2.

[0172] *실시예 9 부정합(Mismatch) 탐지 뉴클레아제를 이용하여 CCR5 유전자-에디팅 효과의 측정*

[0173] 1차 인간 섬유아세포들은 재조합 인간 피브로넥틴과 재조합 인간 비트로넥틴 (각각 1μg/mL 및 1mL/웰의 농도로 DMEM/F12에서 희석되었으며, 그리고 실온에서 1시간 동안 항온처리되었다)으로 피복된 6-웰 플레이트 상에 트랜스펙션 배지내 웰당 10,000개의 세포 밀도로 도말되었다. 다음 날부터 상기 세포들은 실시예 8에서 합성된 RNA로 5일간 매일 실시예 2에 따른 트랜스펙션되었다. 상기 트랜스펙션 후 2일차, 게놈 DNA가 단리되었고, 정제되었다. CCR5 유전자내의 영역은 프라이머 F: AGCTAGCAGCAAACCTTCCCTTCA 및 R: AAGGACAATGTTGTAGGGAGCCCA을 이용하여 PCR에 의해 증폭되었다. 150ng의 증폭된 PCR 산물은 10mM Tris-Cl + 50mM KCl + 1.5mM $MgCl_2$에서 150ng의 기준 DNA와 혼성화되었다. 상기 혼성화된 DNA는 부정합-탐지 엔도뉴클레아제 (SURVEYOR 뉴클라아제, Transgenomic, Inc.)로 처리되었으며, 생성된 산물은 아가로즈 겔 전기영동 (**도 4c** 및 **도 4d**)에 의해 분석되었다.

[0174] *실시예 10 RiboSlice을 이용한 반복 트랜스펙션에 의한 고-효율 유전자 에디팅*

[0175] 1차 인간 섬유아세포들은 실시예 9와 같이 도말되었다. 다음 날부터 상기 세포들은 실시예 8에서 합성된 RNA로 5일간 매일 실시예 2에 따른 트랜스펙션되었다. 다음 날 웰중 하나에 있는 세포들은 두번째 트랜스펙션되었다. 제 2 트랜스펙션 후 2일 시점에서, 유전자 에디팅의 효율은 실시예 9에서와 같이 측정되었다 (**도 4e**).

[0176] *실시예 11 RiboSlice 및 DNA-없는, 피더-없는, 면역억제제-없는, 조건화-없는 인간 섬유아세포의 재프로그래밍을 이용하여 CCR5의 유전자-에디팅*

[0177] 1차 인간 섬유아세포들은 실시예 9와 같이 도말되었다. 다음 날부터 상기 세포들은 실시예 8에서 합성된 RNA로 실시예 2에 따른 트랜스펙션되었다. 대략 48h 후, 상기 세포들은 실시예 5에 따라, 실시예 1에서 합성된 RNA를 이용하여 재프로그램되었다. 재프로그래밍의 형태학적 특징을 가진 세포들의 큰 콜로니들이 실시예 5에서와 같이 보이기 시작되었다 (**도 4f**). 계통을 확립하기 위하여 콜리니들을 찍어내었다. 유전자 에디팅을 확인하기 위하여 세포 계통은 직접 서열화되었다 (**도 4g**).

[0178] *실시예 12 HIV/AIDS용 유전자-에디트된 재프로그램된 세포를 포함하는 개인맞춤화된 세포-대치 요법*

[0179] 환자 피부 세포들은 본 발명자의 기존의 공개된 발명 (U.S. 출원 번호. 13/465,490, U.S. 가출원 번호. 61/637,570, 그리고 U.S. 가출원 번호. 61/664,494) 및/또는 실시예 11에 따라 유전자 에디트되며, 조혈 세포로 재프로그램된다. 그 다음 배양 용기로부터 세포들은 효소적으로 방출되며, 그리고 CD34+/CD90+/Lin- 또는 CD34+/CD49f+/Lin- 세포들이 또한 단리된다. 약 1 X 10^3 내지 약 1 X 10^5 세포들은 환자의 주요 혈관 안으로 주

입된다. 조혈 세포들은 골수 공간으로 회귀되어, 접목된다(engraft).

[0180] *실시예 13 APP-비활성화된 렛 배아 줄기 세포의 생산*

[0181] 렛의 배아 줄기 세포들은 렛 줄기 세포 배지에서 웰당 10,000개의 세포 밀도로 6-웰 플레이트에 도말된다. 다음 날부터 상기 세포들은 다음의 서열을 표적으로 하는 실시예 1에서 합성된 0.5μg/웰의 RiboSlice로 실시예 2와 같이 트랜스펙션된다: L: ttctgtggtaaactcaacat 그리고 R: tctgactcccattttccatt (0.25μg L 및 0.25μg R).

[0182] *실시예 14 APP-비활성화된 렛의 배아 줄기 세포를 이용하여 APP-녹아웃 렛의 생산*

[0183] 렛의 배아 줄기 세포들은 실시예 13에 따라 유전자-에디팅되고, 렛의 낭포로 현미주사된다(microinjected). 현미주사된 낭포들은 그 다음 상상임신한 암컷 렛에게 전이된다.

[0184] *실시예 15 녹아웃 렛의 생성을 위하여 APP-비활성화된 배의 생산*

[0185] 다음 서열들: L: ttctgtggtaaactcaacat 및 R: tctgactcccattttccatt을 표적으로 하는 RiboSlice 쌍은 실시예 1에 따라 합성된다. 5μg/μL 농도의 RiboSlice는 1-세포-단계 렛의 배아의 핏핵(pronucleus) 또는 세포질로 주사된다. 그 다음 배아는 상상임신 암컷 렛에게 전이된다.

[0186] *실시예 16 비-정규 뉴클레오티드들이 포함된 합성 RNA와 복구 주형으로 세포를 트랜스펙션*

[0187] 6-웰 플레이트에서 트랜스펙션을 위하여, 인간 APP 유전자의 엑손 16을 표적으로 하는 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 1μg RNA, 상기 표적 세포에 존재하지 않는 PstI 제한 부위가 포함된 단일-가닥으로 된 복구 주형 DNA 1μg, 그리고 6μL 트랜스펙션 시약 (리포펙타민 RNAiMAX, Life Technologies Corporation)은 우선 총 용적 120 μL가 되도록 별도로 복합 배지 (Opti-MEM, Life Technologies Corporation)에서 희석되었다. 희석된 RNA, 복구 주형, 그리고 트랜스펙션 시약은 그 다음 혼합되고, 상기 트랜스펙션 시약의 제조업자의 지시에 따라 15분간 실온에서 항온처리되었다. 복합물은 배양물내 세포에 추가되었다. 대략 120μL의 복합물은 웰당 2mL의 트랜스펙션 배지가 미리 포함된 6-웰 플레이트의 각 웰에 추가되었다. 웰 안에 복합물이 분포되도록 부드럽게 플레이트를 흔들었다. 세포들은 4시간 내지 하룻밤 동안 복합물과 항온처리된 후, 이 배지는 새로운 트랜스펙션 배지 (2mL/웰)로 대체되었다. 다음 날, 상기 배지는 DMEM + 10% FBS로 교환되었다. 트랜스펙션 후 2일차, 게놈 DNA가 단리되었고, 정제되었다. APP 유전자 안의 영역은 PCR에 의해 증폭되었고, 증폭된 산물은 PstI으로 절단되고, 겔 전기영동에 의해 분석되었다 (**도 16**).

[0188] *실시예 17 안전한 정박 위치에서 렛의 배아 줄기 세포로 전이유전자의 삽입*

[0189] 렛의 배아 줄기 세포들은 렛 줄기 세포 배지에서 웰당 10,000개의 세포 밀도로 6-웰 플레이트에 도말된다. 다음 날, 실시예 1에 따라 합성된, 다음 서열들: L: TATCTTCCAGAAAGACTCCA 및 R: TTCCCTTCCCCCTTCTTCCC을 표적으로 하는 RiboSlice와 렛의 Rosa26 좌 주변 영역에 상동성인 대략적으로 400개 염기가 각 포함된 두 영역의 측면에 있는 전이 유전자가 포함된 복구 주형으로 상기 세포들은 실시예 13과 같이 트랜스펙션된다.

[0190] *실시예 18 인간화된 LRRK2 렛*

[0191] 렛의 배아 줄기 세포들이 도말되고, 다음 서열들을 표적으로 하는, 실시예 1에 따라 합성된 RiboSlice으로 실시예 13에서와 같이 트랜스펙션된다: L: TTGAAGGCAAAAATGTCCAC 및 R: TCTCATGGAGTCCAGGA. 트랜스펙션 후 2일 시점에서, 상기 세포들은 실시예 17에 따라 트랜스펙션되는데, 이때 전이유전자는 인간 LRRK2 유전자, 그리고 임의선택적으로 인간 LRRK2 프로모터 영역의 일부 또는 전부를 포함한다.

[0192] *실시예 19 안전한 정박 위치에서 인간의 섬유아세포로 전이유전자의 삽입*

[0193] 1차 인간 섬유아세포들은 실시예 9에서와 같이 도말된다. 다음 날, 실시예 1에 따라 합성된, 다음 서열들: L: TTATCTGTCCCCTCCACCCC 및 R: TTTTCTGTCACCAATCCTGT을 표적으로 하는 RiboSlice와 인간 AAVS1 좌 주변 영역에 상동성인 대략적으로 400개 염기가 각 포함된 두 영역의 측면에 있는 전이 유전자가 포함된 복구 주형으로 상기 세포들은 실시예 2와 같이 트랜스펙션된다.

[0194] *실시예 20 안전한 정박 위치로 RNAi 서열의 삽입*

[0195] 1차 인간 섬유아세포들은 실시예 19에 따라 도말되고, 트랜스펙션되며, 이때 상기 전이유전자는 앞에 PolIII 프로모터를 앞에 두고, shRNA를 인코드하는 서열을 포함한다.

[0196] *실시예 21 RiboSlice를 이용하여 Myc의 유전자 에디팅*

[0197] 1차 인간 섬유아세포들은 DMEM + 10% FBS에서 웰당 50,000개의 세포 밀도로 6-웰 플레이트에 도말된다. 2일 후, 상기 배지는 트랜스펙션 배지로 교환되었다. 4시간 후, 상기 세포들은 실시예 1에 따라 합성된, 다음 서열들: L: TCGGCCGCCGCCAAGCTCGT 및 R: TGCGCGCAGCCTGGTAGGAG을 표적으로 하는 1μg/웰의 RiboSlice를 이용하여, 실시예 2에 따른 트랜스펙션되었다. 다음 날, 다음 프라이머: F: TAACTCAAGACTGCCTCCCGCTTT 및 R: AGCCCAAGGTTTCAGAGGTGATGA을 이용하여 실시예 9에서와 같이 유전자-에디팅 효율이 측정되었다 (**도 5**).

[0198] *실시예 22 Myc를 표적으로 하는 RiboSlice가 포함된 암 요법*

[0199] HeLa 경부 암종 세포들은 엽산-없는 DMEM + 2mM L-알라닐-L-글루타민 + 10% FBS에서 웰당 50,000개의 세포 밀도로 6-웰 플레이트에 도말된다. 다음 날, 상기 배지는 트랜스펙션 배지로 교환되었다. 다음 날, 상기 세포들은 실시예 21에 따른 트랜스펙션되었다.

[0200] *실시예 23 RiboSlice를 이용하여 BIRC5 의 유전자 에디팅유전자*

[0201] 1차 인간 섬유아세포들은 DMEM + 10% FBS에서 웰당 50,000개의 세포 밀도로 6-웰 플레이트에 도말된다. 2일 후, 상기 배지는 트랜스펙션 배지로 교환되었다. 4시간 후, 상기 세포들은 실시예 1에 따라 합성된, 다음 서열들: L: TTGCCCCCTGCCTGGCAGCC 및 R: TTCTTGAATGTAGAGATGCG을 표적으로 하는 1μg/웰의 RiboSlice를 이용하여, 실시예 2에 따른 트랜스펙션되었다. 다음 날, 다음 프라이머: F: GCGCCATTAACCGCCAGATTTGAA 및 R: TGGGAGTTCACAACAACAGGGTCT 을 이용하여 실시예 9에서와 같이 유전자-에디팅 효율이 측정되었다 (**도 6**).

[0202] *실시예 24 BIRC5를 표적으로 하는 RiboSlice가 포함된 암 요법암 요법*

[0203] HeLa 경부 암종 세포들은 엽산-없는 DMEM + 2mM L-알라닐-L-글루타민 + 10% FBS에서 웰당 50,000개의 세포 밀도로 6-웰 플레이트에 도말된다. 다음 날, 상기 배지는 트랜스펙션 배지로 교환되었다. 다음 날, 상기 세포들은 실시예 23에 따른 트랜스펙션되었다 (**도 7a**와 **도 7b**).

[0204] *실시예 25 암-세포-계통의 배양*

[0205] 암 세포 계통 HeLa (경부 암종), MDA-MB-231 (유방), HCT 116 (결장), U87 MG (신경아교종), 및 U-251 (신경아교종)는 배양물에서 증식되었다. 세포들은 DMEM + 10% FBS 또는 DMEM + 50% FBS에서 배양되었고, 그리고 37℃, 5%CO_2, 그리고 외기 O_2 또는 5% O_2에서 유지되었다. 모든 조건에서 세포들은 신속하게 성장되었고, HBSS에서 트립신 용액을 이용하여 매 2-5일마다 일상적으로 계대되었다.

[0206] *실시예 26 RiboSlice 유전자-에디팅 RNA 기획 프로세스 및 알고리즘*

[0207] BIRC5 유전자의 주석이 달린 DNA 서열은 eFecth 유틸리티 및 파이톤 스크립트(python script)를 이용하여 NCBI로부터 검색되었다 동일한 파이톤 스크립트를 이용하여 BIRC5 유전자의 4개 엑손 각각 안에 단백질을 인코드하는 DNA 서열을 확인하였다. 그 다음 상기 스크립트는 이들 서열과, 다음의 조건을 만족하는 요소들을 서열화하기 위하여 각 측면에 인접한 40개 염기를 조사하였다: (i) 한 요소는 1차 가닥상에 존재하고, 다른 요소는 상보적 가닥에 존재하며, (ii) 각 요소는 T로 시작하고, 그리고 (iii) 이들 요소는 12개보다 적지 않지만, 20개 염기를 넘지않는 범위로 분리되어 있다. 그 다음 각 요소에는 점수가 배당되는데, 이 점수는 Qblast (NCBI)을 이용하여 인간 게놈 안에 다른 요소들에 결합 가능성을 나타낸다. 이 점수는 상기 표적 서열에 부합되는 것을 배제하고, 9개의 최저 E-값의 역의 합산으로 산출되었다. 쌍 점수는 개별 요소들의 점수를 추가하여 산출되었다.

[0208] *실시예 27 유전자-에디팅 단백질 (RiboSlice)을 인코드하는 RNA의 합성*

[0209] 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 RNA는 실시예 26에 따라 기획되었고, 실시예 1에 따라 합성되었다 (표 10, **도 9**). 상기 RNA는 뉴클라아제-없는 물을 이용하여 200ng/μL 내지 500ng/μL의 농도로 희석되었고, 그리고 4℃에서 보관되었다.

표 10

RiboSlice 합성

주형 (결합 부위의 서열 번호)	뉴클레오티드	반응 용적/μL	ivT 수율/μg
BIRC5-1.1L (서열 번호: 16)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	124.1
BIRC5-1.1R (서열 번호: 17)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	115.6
BIRC5-1.2L (서열 번호: 18)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	120.3
BIRC5-1.2R (서열 번호: 19)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	121.3
BIRC5-1.3L (서열 번호: 20)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	120.3
BIRC5-1.3R (서열 번호: 21)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	113.7
BIRC5-2.1L (서열 번호: 22)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	105.3
BIRC5-2.1R (서열 번호: 23)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	120.3
BIRC5-2.2L (서열 번호: 24)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	101.5
BIRC5-2.2R (서열 번호: 25)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	111.9
BIRC5-3.1L (서열 번호: 26)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	107.2
BIRC5-3.1R (서열 번호: 27)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	113.7
BIRC5-2.1L (서열 번호: 22)	A, 0.5 7dG, 0.35 5mU, 5mC	300	577.9
BIRC5-2.1R (서열 번호: 23)	A, 0.5 7dG, 0.35 5mU, 5mC	300	653.6

[0210]

[0211] *실시예 28 BIRC5를 표적으로 하는 RiboSlice의 활성 분석*

[0212] 1차 성인 인간 섬유아세포들은 실시예 26에 따라 기획되고, 실시예 27에 따라 합성된 BIRC5를 표적으로 하는 6개의 RiboSlice 쌍으로 실시예 2에 따라 트랜스펙션되었다. 트랜스펙션 후 2일차, 게놈 DNA가 단리되었고, 정제되었다. 유전자-에디팅 효율을 측정하기 위하여, 150ng의 증폭된 PCR 산물은 10mM Tris-Cl + 50mM KCl + 1.5mM $MgCl_2$에서 150ng의 기준 DNA와 혼성화되었다. 상기 혼성화된 DNA는 SURVEYOR 부정합 특이적 엔도뉴클레아제 (Transgenomic, Inc.)로 처리되었으며, 생성된 산물은 아가로즈 겔 전기영동에 의해 분석되었다(**도 10a**). 예상 크기의 밴드가 나타난 것으로 6개의 테스트된 모든 RiboSlice 쌍은 BIRC5 유전자를 효과적으로 에디트하였다는 것이 설명되었다 (**도 10a**에서 별표).

[0213] *실시예 29 BIRC5를 표적으로 하는 RiboSlice의 유사분열-저해 분석*

[0214] 1차 성인 인간 섬유아세포들은 실시예 28에 따라 유전자 에디트되었고, 그 다음 배양물에서 증식되었다. 11일 후, 게놈 DNA는 단리되었고, 정제되었고, 그리고 실시예 28에서와 같이 유전자-에디팅 효율이 측정되었다 (**도 10b**). 세포들로부터 단리된 게놈 DNA에서 예상 크기의 밴드가 나타난 것으로써 볼 수 있는 바와 같이 테스트된 RiboSlice 쌍들중에서 증식하는 섬유아세포들의 증식을 억제한 것은 아무것도 없었고(**도 10b**에서 별표), 이는 이들 RiboSlice 쌍의 정상적인 섬유아세포에 대해 독성이 낮음을 설명한다.

[0215] *실시예 30 BIRC5를 표적으로 하는 RiboSlice의 항암 활성 분석*

[0216] 실시예 25에 따라 배양된 1차 성인 인간 섬유아세포들과 HeLa 경부 암종 세포들은 쌍으로 실시예 28에 따라 RiboSlice 쌍이 트랜스펙션되었다. 섬유아세포들의 증식은 트랜스펙션 시약-연관된 독성으로 인하여 잠시 느려졌지만, 트랜스펙션 2일 이내에 회복되었다. 대조적으로, HeLa 세포들의 증식은 상당히 느려졌으며, 분절화된 핵을 가진 많은 확대된 세포들이 트랜스펙션된 웰에서 관찰되었다. 2-3 일 후, 많은 세포들은 아팝토시스를 나

타내는 모양을 표현하였으며, 이는 BIRC5를 표적으로 하는 RiboSlice 의 잠재적 항암 활성을 설명한다.

[0217] *실시예 31 생체내 RiboSlice 안전성 연구*

[0218] 40 마리의 암컷 NCr nu/nu 마우스에게 50% Matrigel (BD Biosciences)에서 5 x 10^6 MDA-MB-231 종양 세포들을 피하로 주사하였다. 세포 주사 용적은 마우스당 0.2mL이었다. 연구 시작 시점에서 마우스의 연령은 8 내지 12주령이었다. 쌍 정합(pair match)이 실행되었고, 동물은 각 10 마리씩 4개 집단으로 분류되었으며, 종양의 평균 크기가 100-150mm^3에 이르면, 처리가 시작되었다. 체중은 처음 5일간 매일 측정되었고, 그 다음 연구 종료까지 2주마다 측정되었다. 처리는 운반체 (리포펙타민 2000, Life Technologies Corporation)와 복합된 RiboSlice BIRC5-1.2로 구성되었다. 각 집단의 투여 분량 용액을 준비하기 위하여, 308㎕의 복합 완충액 (Opti-MEM, Life Technologies Corporation)은 2개의 멸균된 RNase-없는 1.5mL 튜브로 피펫팅되었다. 22㎕의 RiboSlice BIRC5-1.2 (500ng/㎕)는 2개 튜브중 하나에 추가되었고, 튜브의 내용물은 피펫팅에 의해 혼합되었다. 22㎕의 운반체가 두번째 튜브에 추가되었다. 제 2 튜브의 내용물은 혼합되었고, 그 다음 제 1 튜브로 옮기고, 피펫핑에 의해 제 1 튜브의 내용물과 혼합되어, 복합물이 형성되었다. 복합물은 10분간 실온에서 항온처리되었다. 항온처리 동안, 주사기에 로딩되었다. 동물에게 한 마리당 총 60㎕의 용적에서 동물당 1㎍ RNA의 총 투여분량이 정맥 또는 종양 안으로 주사되었다. 2일마다 주사를 놓고, 총 5회 처리가 제공되었다. 체중에 따른 투여분량의 조정은 없었다. 17일간 동물은 추적되었다. 평균 체중의 유의적인 감소가 관찰되지 않았고 (**도 11**; RiboSlice BIRC5-1.2는 "ZK1"으로 라벨됨), RiboSlice 유전자-에디팅 RNA의 생체내 안전성이 증명된다.

[0219] *실시예 32 신경아교종 모델에서 BIRC5를 표적으로 하는 RiboSlice의 항암 활성 분석*

[0220] 실시예 25에 따라 배양된 U-251 신경아교종 세포 계통은 RiboSlice 쌍으로 실시예 28에 따라 트랜스펙션되었다. 신경아교종 세포들은 HeLa 세포들과 유사한 처리에 반응하였으며: 증식은 상당히 느려졌으며, 분절화된 핵을 가진 많은 확대된 세포들이 트랜스펙션된 웰에서 관찰되었다. 2-3 일 후, 많은 세포들은 아팝토시스를 나타내는 모양을 표현하였으며, 이는 신경아교종 모델에서 BIRC5를 표적으로 하는 RiboSlice 의 잠재적 항암 활성을 설명한다.

[0221] *실시예 33 핵산을 세포로 운반하기 위한 시약들의 선별*

[0222] 트랜스펙션 효율과 시험관내 독성에 대하여 폴리에틸렌이민 (PEI), 다양한 시판되는 지질-기반 트랜스펙션 시약, 펩티드-기반 트랜스펙션 시약 (N-TER, Sigma-Aldrich Co. LLC.), 그리고 몇 가지 지질-기반 및 스테롤-기반 운반 시약들이 포함된 운반 시약들이 선별되었다. 운반 시약들은 RiboSlice BIRC5-1.2와 복합되었고, 이 복합물은 실시예 25에 따라 배양된 HeLa 세포들로 전달되었다. 트랜스펙션 후 24시간 시점에 세포 밀도를 분석함으로써 독성이 평가되었다. 트랜스펙션 효율은 실시예 30에서 설명된 것과 같이 형태학적 변화를 분석함으로써 평가되었다. 테스트된 시약들은 광범위한 독성 및 트랜스펙션 효과를 나타내었다. 더 많은 비율의 에스테르 결합이 포함된 시약은 낮은 비율의 에스테르 결합 또는 에스테르 결합이 없는 시약보다 낮은 독성을 나타내었다.

[0223] *실시예 34 고-농도 리포좀성 RiboSlice*

[0224] 고-농도 리포좀성 RiboSlice는 1㎍ RNA, 500ng/㎕와 3㎕의 복합 배지 (Opti-MEM, Life Technologies Corporation), 그리고 RNA ㎍ 당 RNA 2.5㎕의 트랜스펙션 시약 (리포펙타민 2000, Life Technologies Corporation) 과 2.5㎕의 복합 배지를 혼합함으로써 준비되었다. 희석된 RNA와 트랜스펙션 시약이 그 다음 혼합되었으며, 10분간 실온에서 항온처리되어, 고-농도 리포좀성 RiboSlice가 형성되었다. 대안으로, DOSPA 또는 DOSPER이 포함된 트랜스펙션 시약이 이용된다.

[0225] *실시예 35 생체내 RiboSlice 효과 연구-피하 신경아교종 모델*

[0226] 40 마리의 암컷 NCr nu/nu 마우스에게 1 x 10^7의 U-251 종양 세포들을 피하로 주사하였다. 세포 주사 용적은 마우스당 0.2mL이었다. 연구 시작 시점에서 마우스의 연령은 8 내지 12주령이었다. 쌍 정합(pair match)이 실행되었고, 동물은 각 10 마리씩 4개 집단으로 분류되었으며, 종양의 평균 크기가 35-50mm^3에 이르면, 처리가 시작되었다. 체중은 처음 5일간 매일 측정되었고, 그 다음 연구 종료까지 2주마다 측정되었다. 칼리퍼(Caliper) 측정은 2주마다 측정되었으며, 종양 크기가 산출되었다. 처리는 운반체 (리포펙타민 2000, Life Technologies Corporation)와 복합된 RiboSlice BIRC5-2.1로 구성되었다. 각 집단의 투여 분량 용액을 준비하기 위하여, 294㎕의 복합 완충액 (Opti-MEM, Life Technologies Corporation)은 196㎕의 RiboSlice BIRC5-1.2 (500ng/㎕)

이 포함된 튜브로 피펫팅되었고, 튜브의 내용물은 피펫팅에 의해 혼합되었다. 245μL의 복합 완충액은 245μL의 운반체가 포함된 튜브로 피펫팅되었다. 제 2 튜브의 내용물은 혼합되었고, 그 다음 제 1 튜브로 옮기고, 피펫핑에 의해 제 1 튜브의 내용물과 혼합되어, 복합물이 형성되었다. 복합물은 10분간 실온에서 항온처리되었다. 항온처리 동안, 주사기에 로딩되었다. 동물에게 한 마리당 총 20μL 또는 50μL의 용적에서 동물당 2μg 또는 5μg의 RNA의 총 투여분량이 정맥 또는 종양 안으로 주사되었다. 2일마다 주사를 놓고, 총 5회 처리가 제공되었다. 체중에 따른 투여분량의 조정은 없었다. 25일간 동물은 추적되었다.

[0227] *실시예 36 고활성/고충실성RiboSlice 시험관내-전사 주형의 합성*

[0228] T7 박테리오파아지 RNA-중합효소 프로모터, 5'-해독안된 영역, 강력한 Kozak 서열, TALE N-말단 도메인, 실시예 26에 따라 기획된 18개 반복 서열, TALE C-말단 도메인, 그리고 StsI 서열 (서열 번호: 1), StsI-HA 서열 (서열 번호: 2), StsI-HA2 서열 (서열 번호: 3), StsI-UHA 서열 (서열 번호: 4), StsI-UHA2 서열 (서열 번호: 5), StsI-HF 서열 (서열 번호: 6) 또는 StsI-HF2 서열 (서열 번호: 7)이 포함된 뉴클라아제 도메인을 인코드하는 시험관내 전사 주형이 표준 클로닝 및 분자 생물학 기술에 의해 합성되며, 또는 대안으로, 유전자 단편 어셈블리 기술 (이를 테면, gBlocks, Integrated DNA Technologies, Inc.)을 이용하여 직접 화학 합성에 의해 합성된다.

[0229] *실시예 37 고활성/고충실성RiboSlice 유전자-에디팅 RNA의 합성*

[0230] 고활성 RiboSlice와 고충실성 RiboSlice는 실시예 36에 따라 합성된 시험관내 전사 주형을 이용하여 실시예 27에 따라 합성되었다.

[0231] *실시예 38 Proteopathy의 치료를 위하여 복제-불능 바이러스를 인코드하는 RiboSlice의 생성*

[0232] 플락-형성 단백질 서열이 인코드된 DNA 서열을 표적으로 하는 RiboSlice가 포함된 뉴클레오티드 서열은 복제-불능 바이러스성 게놈이 포함된 포유류 발현 벡터 안에 혼입되고, 그리고 패키지 세포로 트랜스펙션되어 복제-불능 바이러스가 만들어진다. 배양 상청액이 수집되며, 찌꺼기를 제거하기 위하여 0.45μm 필터를 이용하여 여과된다.

[0233] *실시예 39 암 치료를 위하여 복제-가능 종양붕괴성 바이러스를 인코드하는 RiboSlice의 생성*

[0234] BIRC5 유전자를 표적으로 하는 RiboSlice가 포함된 뉴클레오티드 서열은 복제-가능 바이러스성 게놈이 포함된 포유류 발현 벡터 안에 혼입되고, 그리고 패키지 세포로 트랜스펙션되어 복제-가능 바이러스가 만들어진다. 배양 상청액이 수집되며, 실시예 38에 따라 여과된다.

[0235] *실시예 40 생체내 RiboSlice 효과 연구 - 정위(Orthotopic) 신경아교종 모델, 척추강내 투여 경로*

[0236] 40 마리의 암컷 NCr nu/nu 마우스에게 1 x 10^5의 U-251 종양 세포들을 두개강내로 주사하였다. 세포 주사 용적은 마우스당 0.02mL이다. 연구 시작 시점에서 마우스의 연령은 8 내지 12주령이다. 10일 후, 동물은 각 군에 10마리씩 4집단으로 나뉘었고, 치료가 시작된다. 체중은 처음 5일간 매일 측정되며, 그 다음 연구 종료까지 2주마다 측정되었다. 처리는 운반체 (리포펙타민 2000, Life Technologies Corporation)와 복합된 RiboSlice BIRC5-2.1로 구성된다. 각 집단의 투여 분량 용액을 준비하기 위하여, 294μL의 복합 완충액 (Opti-MEM, Life Technologies Corporation)은 196μL의 RiboSlice BIRC5-1.2 (500ng/μL)이 포함된 튜브로 피펫팅되고, 튜브의 내용은물 피펫팅에 의해 혼합된다. 245μL의 복합 완충액은 245μL의 운반체가 포함된 튜브로 피펫팅된다. 제 2 튜브의 내용물은 혼합되고, 그 다음 제 1 튜브로 옮기고, 피펫핑에 의해 제 1 튜브의 내용물과 혼합되어, 복합물이 형성된다. 복합물은 10분간 실온에서 항온처리된다. 항온처리 동안, 주사기에 로딩되었다. 동물에게 동물당 10-20μL 총 용적으로, 동물 당 1-2μg RNA의 총 투여분량이 척추강내로 주사된다. 2일마다 주사를 놓고, 총 5회 처리가 제공된다. 체중에 따른 투여분량의 조정은 없다. 60 일간 동물은 추적되었다.

[0237] *실시예 41 RiboSlice 로 신경아교종 치료-IV 관류*

[0238] 신경아교종 진단을 받은 환자에게 실시예 34에 따라 준비된 1mg의 고농도 리포좀성 RiboSlice BIRC5-2.1을 4주 동안 주당 3회 1시간 과정에 걸쳐 IV로 주입된다. 500mm^3 이상의 초기 종양 용적의 경우, 이 종양은 RiboSlice 치료를 시작하기에 앞서 외과적으로 축소되며(debulked), 그리고 임의 선택적으로 방사선요법 및/또는 화학요법을 받는다. 상기 환자에게 복합 요법으로 표준 투여 섭생을 이용하여 TNF-α 및/또는 5-FU가 임의선택적으로 투여된다.

[0239] *실시예 42 신경아교종을 RiboSlice-복제-가능 종양붕괴성 바이러스로 치료*

[0240] 환자에게 실시예 39에 따라 제조된 복제가능 바이러스 입자(1000CFU/mL) 1mL 를 척추강내 또는 두개강내 주사로 투여한다.

[0241] *실시예 43 SNCA를 표적으로 하는 RiboSlice로 파킨슨 질환 치료*

[0242] 파킨슨 질환으로 진단을 받은 환자에게 SNCA 유전자를 표적으로 하는 50㎍의 RiboSlice를 척추강내 또는 두개강내 주사로 투여한다.

[0243] *실시예 44 APP를 표적으로 하는 RiboSlice로 알츠하이머 질환 치료*

[0244] 알츠하이머 질환으로 진단을 받은 환자에게 APP 유전자를 표적으로 하는 50㎍의 RiboSlice를 척추강내 또는 두개강내 주사로 투여한다.

[0245] *실시예 45 IAPP를 표적으로 하는 RiboSlice로 유형 II 당뇨병 치료*

[0246] 유형 II 당뇨병으로 진단을 받은 환자에게 IAPP 유전자를 표적으로 하는 5mg의 RiboSlice를 정맥내, 복막내 또는 내문주사로 투여한다.

[0247] *실시예 46 iRiboSlice 개인맞춤화된(Personalized) 암 요법*

[0248] 암으로 진단을 받은 환자에게서 생검을 취한다. 생검으로부터 게놈 DNA를 단리하고, 정제하며, 상기 DNA의 서열(전체-게놈 서열, 진유전체(exome) 서열 또는 하나 또는 그 이상의 암-연합된 유전자의 서열)이 결정된다. 환자의 개별 암 서열을 표적으로 하는 RiboSlice 쌍 (iRiboSlice)은 실시예 26에 따라 기획되며, 실시예 27에 따라 합성된다. 이 환자에게 암의 유형 및 위치에 적합한 투여 경로를 이용하여 개인맞춤화된 iRiboSlice가 투여된다.

[0249] *실시예 47 유전학적으로 다양한/치료-저항성 암을 위한 RiboSlice 혼합물*

[0250] 유전학적으로 다양한 및/또는 치료-저항성 암을 진단받은 환자에게 다발성 암-연합된 유전자 및/또는 하나 또는 그 이상의 암-연합된 유전자에서 다발성 서열을 표적으로 하는 RiboSlice 쌍 혼합물이 투여된다.

[0251] *실시예 48 미토콘드리아 질환을 위한 Mito-RiboSlice*

[0252] 미토콘드리아 질환으로 진단을 받은 환자에게 상기 질환-연합된 서열을 표적으로 하며, 미토콘드리아 국소화 서열이 포함된 2mg의 RiboSlice가 근육내 주사를 통하여 투여된다.

[0253] *실시예 49 안과 질환을 RiboSlice 안약으로 치료*

[0254] 각막 또는 결막 질환을 진단받은 환자에게 0.5% 등장액 용액으로 제형화된 RiboSlice가 투여된다.

[0255] *실시예 50 피부 질환을 RiboSlice 국소 제형으로 치료*

[0256] 피부 질환을 진단받은 환자에게 1% 국소 크림/연고로 제형화된 RiboSlice가 투여되며, 여기에는 상기 RNA의 분해를 방지하는 하나 또는 그 이상의 안정화제게 포함된다.

[0257] *실시예 51 폐 또는 호흡기 질환은 RiboSlice 에어로졸 제형으로 치료*

[0258] 폐 또는 호흡기 질환으로 진단받은 환자에게 0.5% 에어로졸 스프레이로 제형화된 RiboSlice가 투여된다.

[0259] *실시예 52* 감염성 물질에 존재하는 DNA 서열을 표적으로 하는 *RiboSlice* 를 이용하여 감염성 질환 치료

[0260] 감염성 질환으로 진단을 받은 환자에게 환자가 감염된 특이적 감염성 물질 안에 존재하는 서열을 표적으로 하는 RiboSlice를 감염 위치 및 유형에 적합한 투여 경로를 이용하고, 투여 경로 및 감염의 중증도에 적합한 투여 분량으로 투여된다.

[0261] *실시예 53 체외수정(in vitro Fertilization)을위하여 유전자-에디트된 인간 접합체(Zygotes)*

[0262] 인간 생식 세포, 접합체 또는 초기-단계 낭포는 질환-연합된 돌연변이 또는 바람직하지 못한 형질과 연합된 돌연변이를 인코드하는 유전자를 표적으로 하는 RiboSlice로 트랜스펙션된다. 이 게놈은 특징화되며, 그리고 상기 세포는 체외수정을 위하여 준비된다.

[0263] *실시예 54 유전자-에디팅 단백질들의 활성, 충성도 강화를 위한 절단-도메인 스크린*

[0264] 상이한 절단 도메인이 각각 포함된 RiboSlice 쌍들의 패널은 실시예 26에 따라 기획되며, 그리고 실시예 27에 따라 합성된다. RiboSlice 쌍들의 활성은 실시예 28에서와 같이 결정된다.

[0265] *실시예 55 파킨슨 질환-유발 독물을 스크리닝하는 유전자-에디트된 세포*

[0266] 1차 인간 성인 섬유아세포들은 SNCA를 표적으로 하는 RiboSlice (표 11)와 SNCA A30P, E46K, 및 A53T 돌연변이를 가진 세포를 만드는 복구 주형을 이용하여 실시예 28에 따라 유전자 에디트된다. 세포들은 재프로그램되며, 도파민 신경세포로 분화된다. 이 뉴우런들은 파킨슨 질환을 야기할 수 있는 유독물을 확인하기 위하여 고-처리량 α-시뉴클레인-응집 유독물-선별 분석에 이용된다.

표 11

SNCA A30P, E46K, 및 A53T 를 생성하기 위한 RiboSlice 쌍들.

[0267]

엑손	표적 아미노산	좌 RiboSlice 결합 부위	우 RiboSlice 결합 부위	공간(Spacing)
1	A30	TGAGAAAACCAAACAGGGTG	TAGAGAACACCCTCTTTTGT	20
2	E46	TGTTTTTGTAGGCTCCAAAA	TACCTGTTGCCACACCATGC	16
2	A53	TCCAAAACCAAGGAGGGAGT	TAAGCACAATGGAGCTTACC	19

[0268] *실시예 56 암-유발 독물을 스크리닝하는 유전자-에디트된 세포*

[0269] 1차 인간 성인 섬유아세포들은 TP53을 표적으로 하는 RiboSlice (표 12)와 TP53 P47S, R72P, 및 V217M 돌연변이를 가진 세포를 만드는 복구 주형을 이용하여 실시예 28에 따라 유전자 에디트된다. 세포들은 재프로그램되며, 간세포로 분화된다. 이 간세포들은 암을 야기할 수 있는 유독물을 확인하기 위하여 고-처리량 시험관 형질변환 유독물-선별 분석에 이용된다.

표 12

TP53 P47S, R72P, 및 V217M 을 생성하기 위한 RiboSlice 쌍들.

[0270]

엑손	표적 아미노산	좌 RiboSlice 결합 부위	우 RiboSlice 결합 부위	공간(Spacing)
4	P47	TCCCAAGCAATGGATGATTT	TGAACCATTGTTCAATATCG	15
4	R72	TGAAGCTCCCAGAATGCCAG	TAGGAGCTGCTGGTGCAGGG	19
6	V217	TGGATGACAGAAACACTTTT	TCAGGCGGCTCATAGGGCAC	15

[0271] *실시예 57 조작된 유전자-에디팅 단백질(RiboSlice)을 인코드하는 RNA의 기획 및 합성*

[0272] 실시예 26에 따라 기획된 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 RNA는 실시예 27에 따라 합성된다(표 13). 각 유전자-에디팅 단백질은 표 13에 나타낸 것과 같이 35-36개 아미노산-길이의 반복 서열들이 포함된 전사 활성물질-유사 (TAL) 효과물질 반복 도메인이 포함된 DNA-결합 도메인이 포함된다. 상기 36개 아미노산-길이 반복 서열들에 대해 서열 ID 번호가 주어진다. 주형 이름에서 라벨 "18"은 18번째 반복 서열이 36개 아미노산 길이임을 나타낸다. 주형 이름에서 라벨 "EO"는 모든 다른 반복 서열이 36개 아미노산 길이임을 나타낸다. 라벨 "18" 또는 "EO" 다음에 이어진 아미노산은 상기 36개 아미노산-길이 반복 서열(들)에서 C-말단에 있는 아미노산을 나타낸다. 라벨 "StsI"는 뉴클라아제 도메인이 StsI 절단 도메인을 포함한다는 것을 나타낸다. "StsI" 라벨이 없는 주형은 FokI 절단 도메인을 포함하였다.

표 13

조작된 유전자-에디팅 단백질을 인코드하는 RiboSlice

주형 (반복 서열의 서열 번호)	뉴클레오티드	반응 용적/μL	ivT 수율/μg
BIRC5-2.1L-18-AHGGG (서열 번호: 54)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	11.9
BIRC5-2.1R-18-AHGGG (서열 번호: 54)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	11.9
BIRC5-2.1L-18-AGHGG (서열 번호: 55)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	10.7
BIRC5-2.1R-18-AGHGG (서열 번호: 55)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	10.9
BIRC5-2.1L-18-AHGSG (서열 번호: 56)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	11.9
BIRC5-2.1R-18-AHGSG (서열 번호: 56)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	12.7
BIRC5-2.1L-18-AHGGG (서열 번호: 54)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	34.5
BIRC5-2.1R-18-AHGGG (서열 번호: 54)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	34.8
BIRC5-2.1L-18-AGHGG (서열 번호: 55)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	32.7
BIRC5-2.1R-18-AGHGG (서열 번호: 55)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	37.4
BIRC5-2.1L-18-AHGSG (서열 번호: 56)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	31.5
BIRC5-2.1R-18-AHGSG (서열 번호: 56)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	34.1
BIRC5-2.1L	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	34.9
BIRC5-2.1R	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	25.9
BIRC5-2.1L	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	41.5
BIRC5-2.1R	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	38.8
BIRC5-2.1L-StsI	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	22.2
BIRC5-2.1R-StsI	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	18.4
BIRC5-2.1L-EO-AGHGG (서열 번호: 55)	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	21.6
BIRC5-2.1L	A, 0.5 7dG, 0.4 5mU, 5mC	20	17.3
BIRC5-2.1L-StsI	A, G, U, C	10	71.3
BIRC5-2.1R-StsI	A, G, U, C	10	75.1
BIRC5-2.1L-EO-AGHGG (서열 번호: 55)	A, G, U, C	10	66.4
BIRC5-2.1R-EO-AGHGG (서열 번호: 55)	A, G, U, C	10	52.4

[0273]

[0274] *실시예 58 BIRC5를 표적으로 하는 RiboSlice의 활성 분석*

[0275] 실시예 57에 따라 합성된 RiboSlice 분자들의 활성은 실시예 28에 따라 분석되었다(**도 12a**, **도 12b**, 및 **도 14**). 하나 또는 그 이상의 36개 아미노산-길이 반복 서열들이 포함된 유전자-에디팅 단백질을 발현시키는 세포들에서 고효율 유전자 에디팅이 관찰되었다. 아미노산 서열: GHGG가 포함된 하나 또는 그 이상의 반복 서열들을 포함하는 유전자-에디팅 단백질을 발현시키는 세포들에서 최고의 유전자 에디팅이 관찰되었다.

[0276] *실시예 59 생체내 RiboSlice AAV 안전성 및 효과 연구 - 피하 신경아교종 모델, 종양내 경로 운반*

[0277] 실시예 35에 따라 U-251 인간 신경아교종 세포들이 포함된 종양을 가진 동물들이 준비되었다. GFP를 인코드하는 AAV 혈청형 2, BIRC5-2.1L RiboSlice, 그리고 BIRC5-2.1R RiboSlice가 표준 기술에 따라 준비되었다 (AAV-2 Helper Free Expression System, Cell Biolabs, Inc.). 바이러스 원액은 4℃ (단기) 또는 -80℃ (장기)에 보관되었다. 동물에게 1일차에 160 μL GFP AAV 또는 1일차와 15일차에 80 μL BIRC-2.1L RiboSlice AAV + 80 μL

BIRC5-2.1R RiboSlice AAV를 종양내로 제공되었다. 25일간 동물은 추적되었다. 평균 체중의 유의적인 감소가 관찰되지 않았고 (**도 13a**); 이로써 RiboSlice AAV의 생체내 안전성이 증명된다. RiboSlice AAV 집단에서 종양 성장이 저해되었으며(**도 13b**), 이로써 RiboSlice AAV의 생체내 효과가 증명된다.

[0278] *실시예 60 RiboSlice AAV를 이용한 암 치료*

[0279] 환자에게 실시예 59에 따라 제조된 RiboSlice AAV 바이러스 입자 1mL 를 척추강내 또는 두개강내 주사로 투여한다. 투약은 필요에 따라 반복된다. 500mm^3 이상의 초기 종양 용적을 가진 환자의 경우, 이 종양은 RiboSlice AVV 치료를 시작하기에 앞서 외과적으로 축소되며, 그리고 임의 선택적으로 방사선요법 및/또는 화학요법을 받는다. 상기 환자에게 복합 요법으로 표준 투여 섭생을 이용하여 TNF-α 및/또는 5-FU가 임의선택적으로 투여된다.

[0280] *실시예 61 iRiboSlice AVV 개인맞춤화된(Personalized) 암 요법*

[0281] 암으로 진단을 받은 환자에게서 생검을 취한다. 생검으로부터 게놈 DNA를 단리하고, 정제하며, 상기 DNA의 서열(전체-게놈 서열, 진유전체(exome) 서열 또는 하나 또는 그 이상의 암-연합된 유전자의 서열)이 결정된다. 환자의 개별 암 서열을 표적으로 하는 RiboSlice 쌍 (iRiboSlice)은 실시예 26에 따라 기획되며, 실시예 59에 따라 합성된다. 이 환자에게 암의 유형 및 위치에 적합한 투여 경로를 이용하여 개인맞춤화된 iRiboSlice AVV가 투여된다.

[0282] *실시예 62 리포좀 제형 및 핵산 포집화*

[0283] 다음의 제형을 이용하여 리포좀이 준비된다: 완충액으로 3.2mg/mL N-(카르보닐-에톡시폴리에틸렌 글리콜 2000)-1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (MPEG2000-DSPE), 9.6mg/mL 온전한게 수소화된 포스파티딜콜린, 3.2mg/mL 콜레스테롤, 2mg/mL 암모니움 황산염, 및 히스티딘. 수산화 나트륨을 이용하여 pH가 조절되며, 슈크로즈를 이용하여 등장성이 유지된다. 리포좀를 만들기 위하여, 지질은 유기 용매 안에서 혼합되고, 건조되며, 교반하면서 수화되고, 평균 구멍 직경이 800nm인 폴리카르보네이트 필터를 이용한 압출에 의해 크기에 따라 분류되었다. 핵산은 핵산 1μg 당 10μg의 리포좀 제형을 복합시키고, 실온에서 5 분간 항온처리됨으로써 포집화된다.

[0284] *실시예 63 엽산염-표적화된 리포좀 제형화*

[0285] 실시예 62에 따라 리포좀이 준비된다: 단, 지질 혼합물에 추가된 0.27mg/mL 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[엽산(폴리에틸렌 글리콜)-5000] (FA-MPEG5000-DSPE)이 추가된다.

[0286] *실시예 64 BIRC5를 표적으로 하는 리포좀형 RiboSlice가 포함된 암 요법*

[0287] 실시예 23에 따라 합성된 RiboSlice 쌍을 포집화한 리포좀은 실시예 62 또는 실시예 63에 따라 준비된다. 상기 리포좀은 주사 또는 정맥 주입에 의해 투여되며, 종양 반응 및 인터페론 혈장 수준은 매일 감시된다.

[0288] *실시예 65 암-연합된 유전자를 표적으로 하는 리포좀형 RiboSlice가 포함된 암 요법*

[0289] 실시예 1에 따라 합성된 암-연합된 유전자를 표적으로 하는 RiboSlice를 포집화한 리포좀은 실시예 62 또는 실시예 63에 따라 준비된다. 상기 리포좀은 주사 또는 정맥 주입에 의해 투여되며, 종양 반응 및 인터페론 혈장 수준은 매일 감시된다.

[0290] *실시예 66 RNA를 인코드하는 리포좀형 단백질을 포함하는 요법*

[0291] 실시예 1에 따라 치료요법적 단백질을 인코드하는 합성 RNA를 포집화한 리포좀은 실시예 62 또는 실시예 63에 따라 준비된다. 상기 리포좀은 주사 또는 정맥 주입에 의해 투여된다.

[0292] *실시예 67 BIRC5 및 TNF-α을 표적으로 하는 RiboSlice가 포함된 복합 암 요법*

[0293] 환자들에게 종양 괴사 인자 알파 (TNF-α)와 BIRC5를 표적으로 하는 RiboSlice를 포집화한 리포좀이 격리 림브 관류(ILP) 투여된다(실시예 64 참고). 사지를 따뜻하게 한 후, 리포좀은 대략적으로 5 분에 걸쳐 체외 ILP 회로의 동맥 라인으로 주사되며, 관류는 추가 85 분 동안 진행된다. 1-2 일 후, ILP는 3-5 분에 걸쳐 체외 ILP 회로의 동맥 라인으로 주사되는 TNF-α으로 반복되며, 관류는 추가 60 분 동안 지속된다. 종양 반응 및 인터페론 혈장 수준은 매일 감시된다.

[0294] *실시예 68 BIRC5 및 플로오로우라실 (5-FU)*을 표적으로 하는 RiboSlice가 포함된 복합 암 요법.

[0295] 1일차에 환자들은 BIRC5를 표적으로 하는 RiboSlice를 포집한 리포좀의 60분 정맥 주입을 받고 (실시예 64 참고), 이어서 2일차와 3일차에 5-FU의 46 시간 정맥 주입을 받는다. 종양 반응 및 인터페론 혈장 수준은 매일 감시된다.

[0296] **등가물(EQUIVALENTS)**

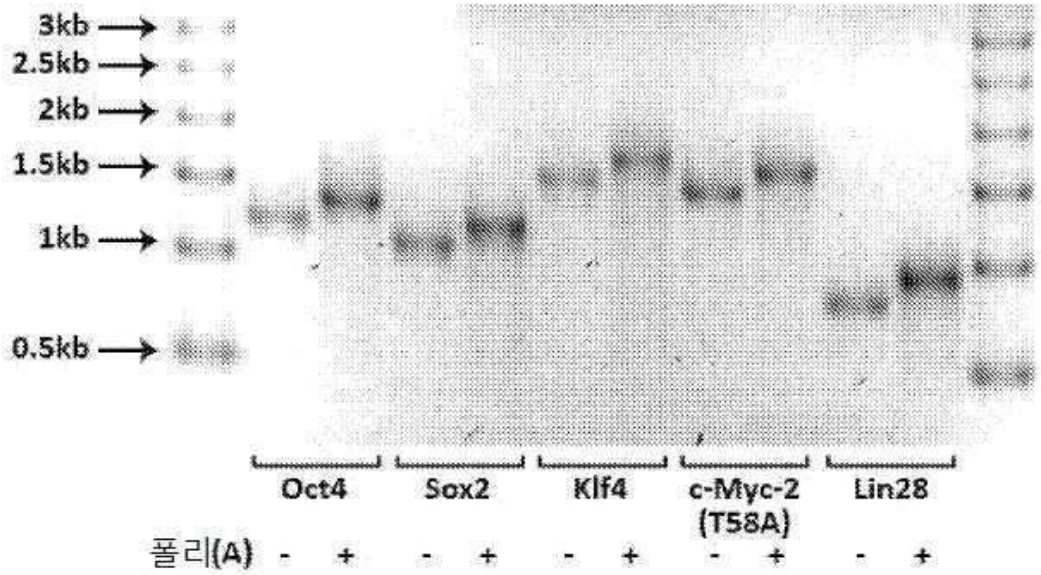
[0297] 당업계 숙련자는 일반적인 실험을 통하여 본 명세서에서 구체적으로 설명된 특정 구체예들에 대등한 다수의 등가물을 인지하거나 또는 알아낼 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 다음의 청구범위에 포괄된다.

[0298] **참고자료의 편입**

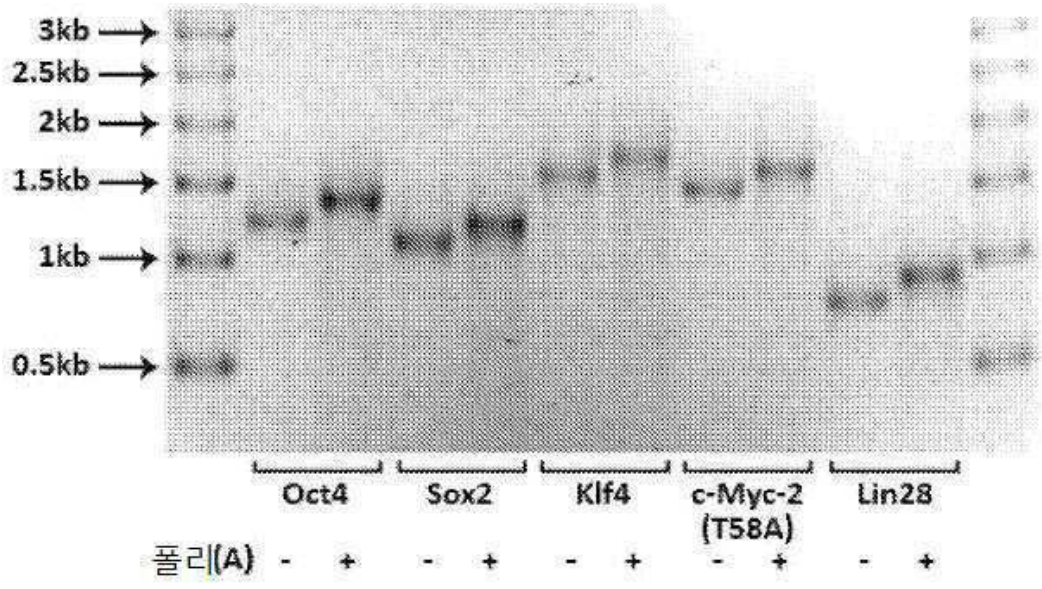
[0299] 본 명세서에서 언급된 모든 특허 및 공개내용은 이들의 전문이 참고자료에 편입된다.

도면

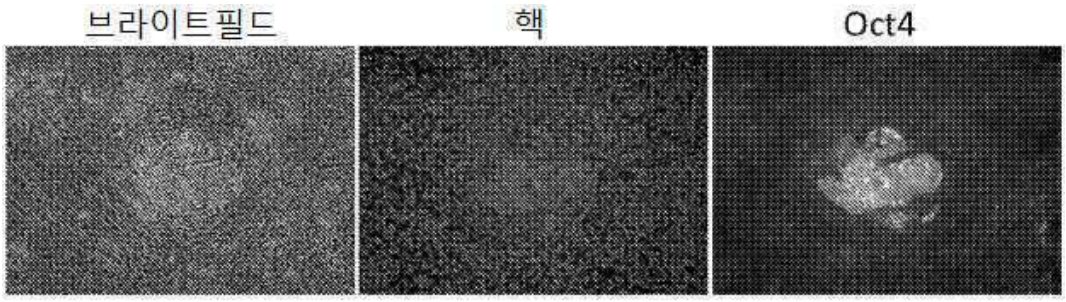
도면1a



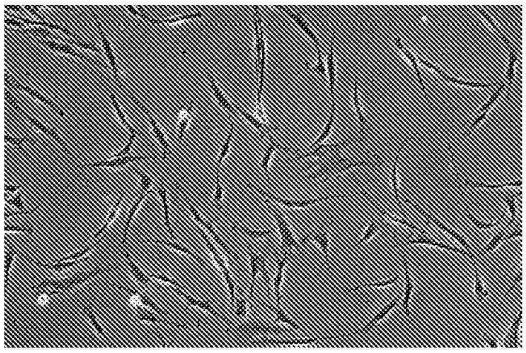
도면1b



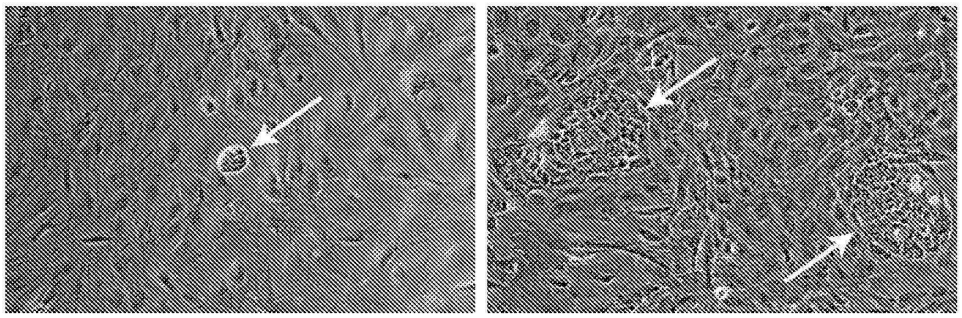
도면2



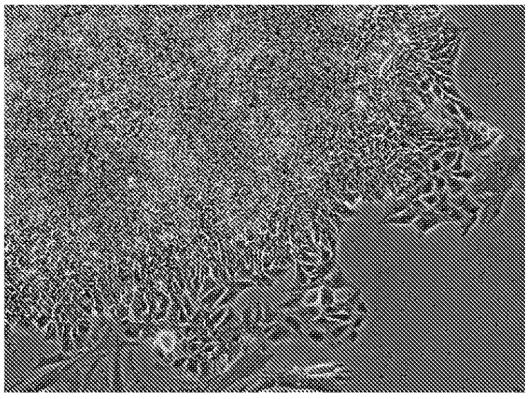
도면3a



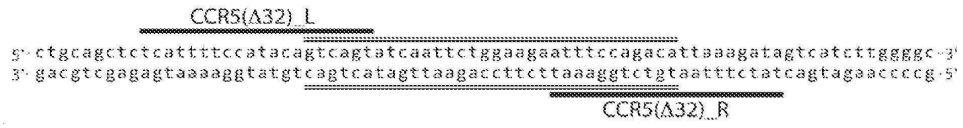
도면3b



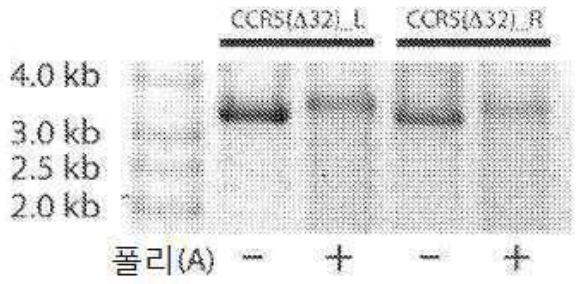
도면3c



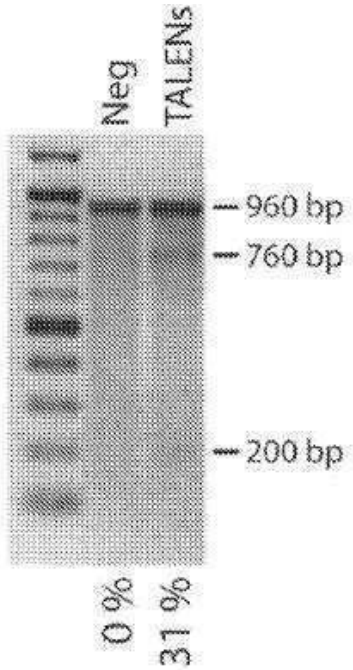
도면4a



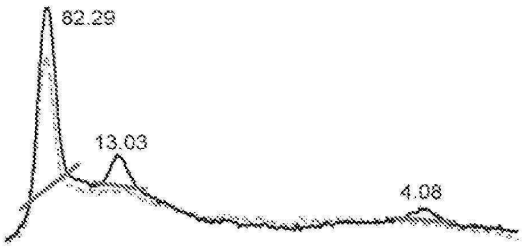
도면4b



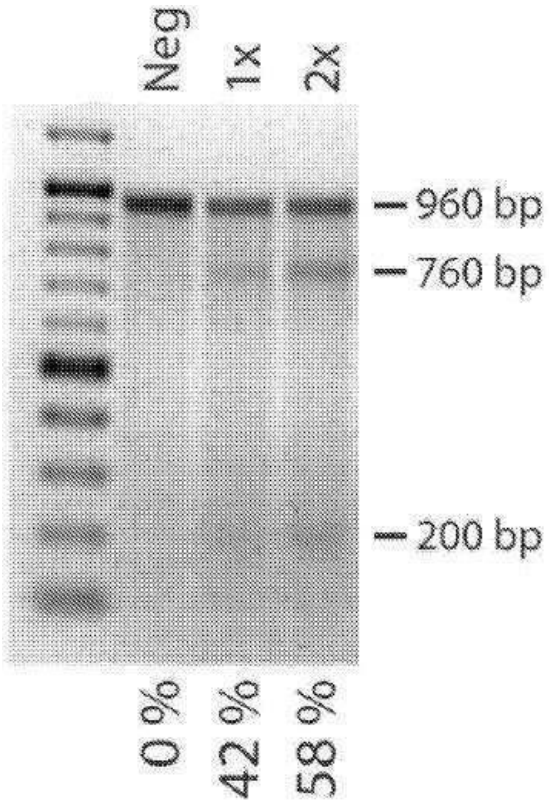
도면4c



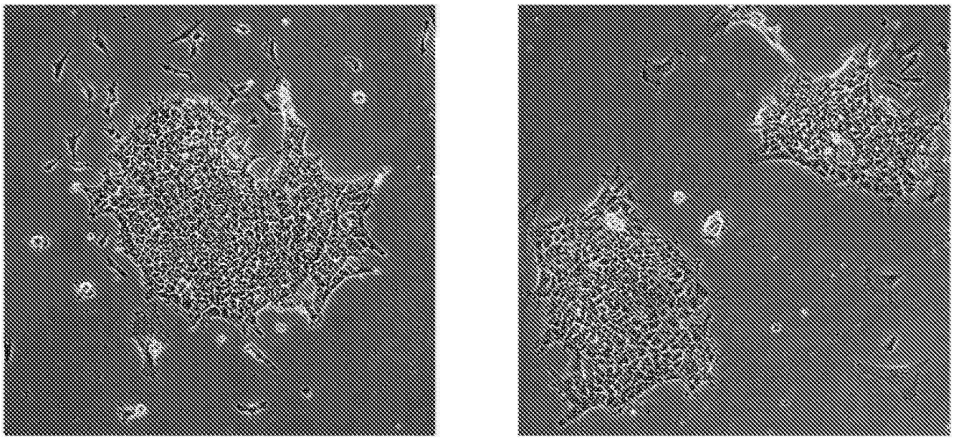
도면4d



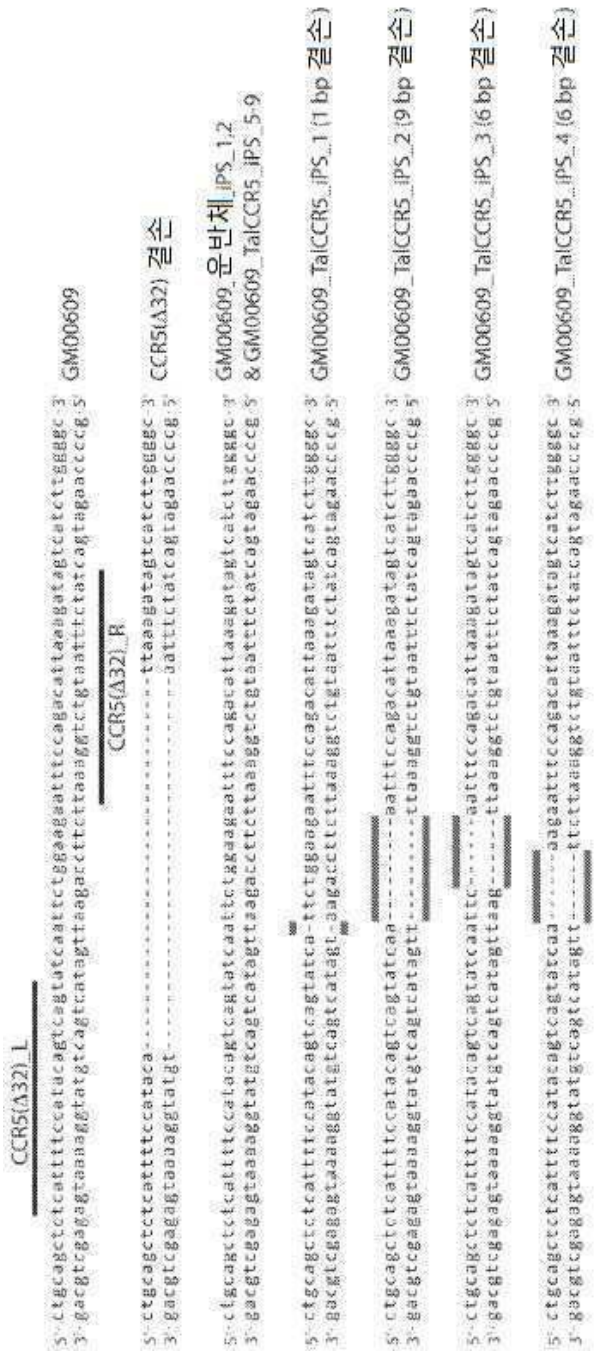
도면4e



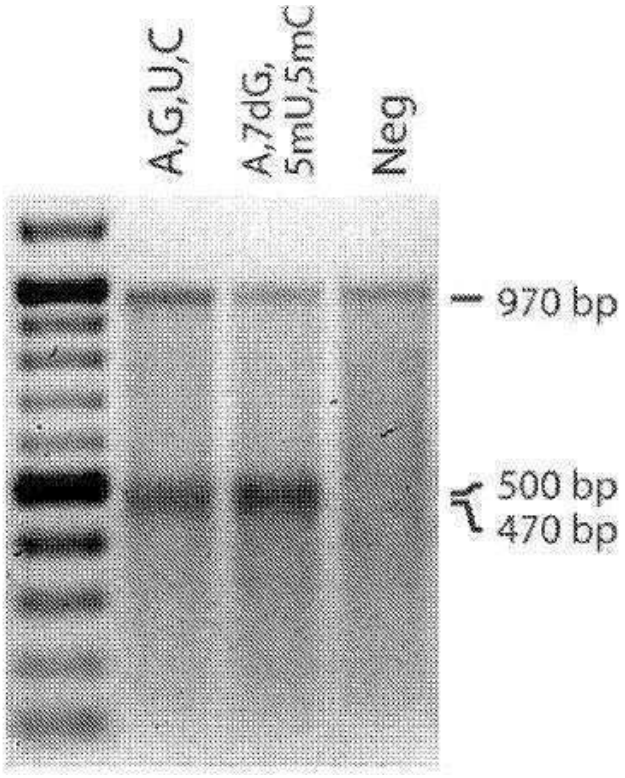
도면4f



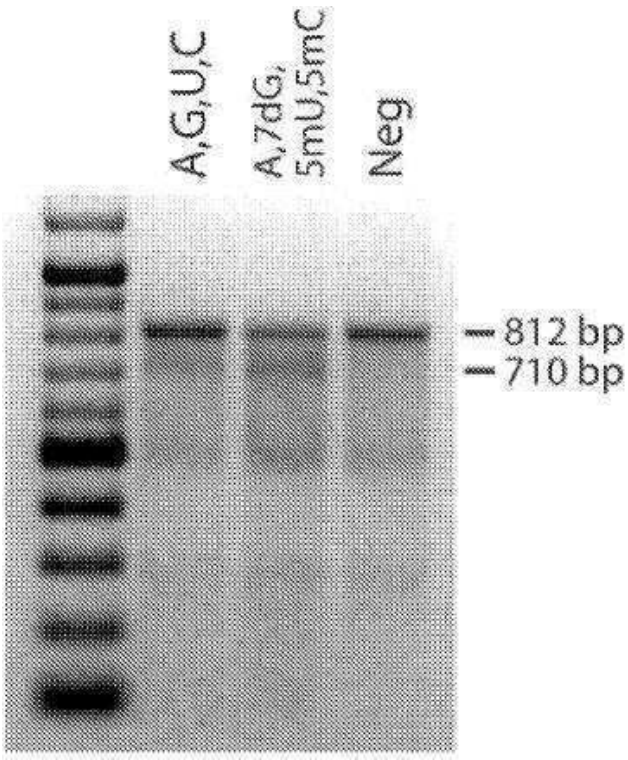
도면4g


CCR5(Δ32)_L
CCR5(Δ32)_R
GM00609
CCR5(Δ32) 결손
GM00609_운반체_iPS_1,2
& GM00609_TalCCR5_iPS_5-9
GM00609_TalCCR5_iPS_1 (1 bp 결손)
GM00609_TalCCR5_iPS_2 (9 bp 결손)
GM00609_TalCCR5_iPS_3 (6 bp 결손)
GM00609_TalCCR5_iPS_4 (6 bp 결손)

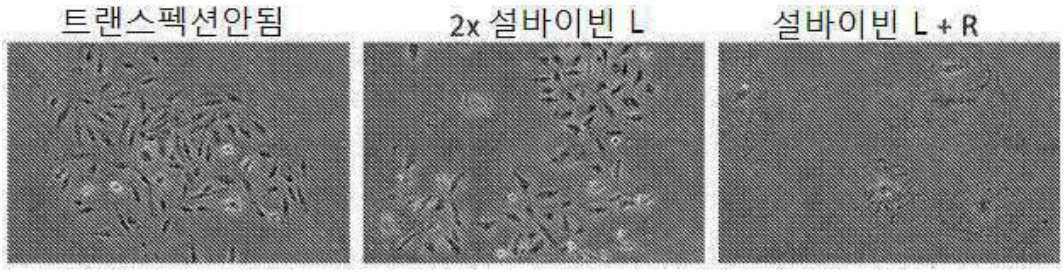
도면5


A,G,U,C
A,7dG,
5mU,5mC
Neg
970 bp
500 bp
470 bp

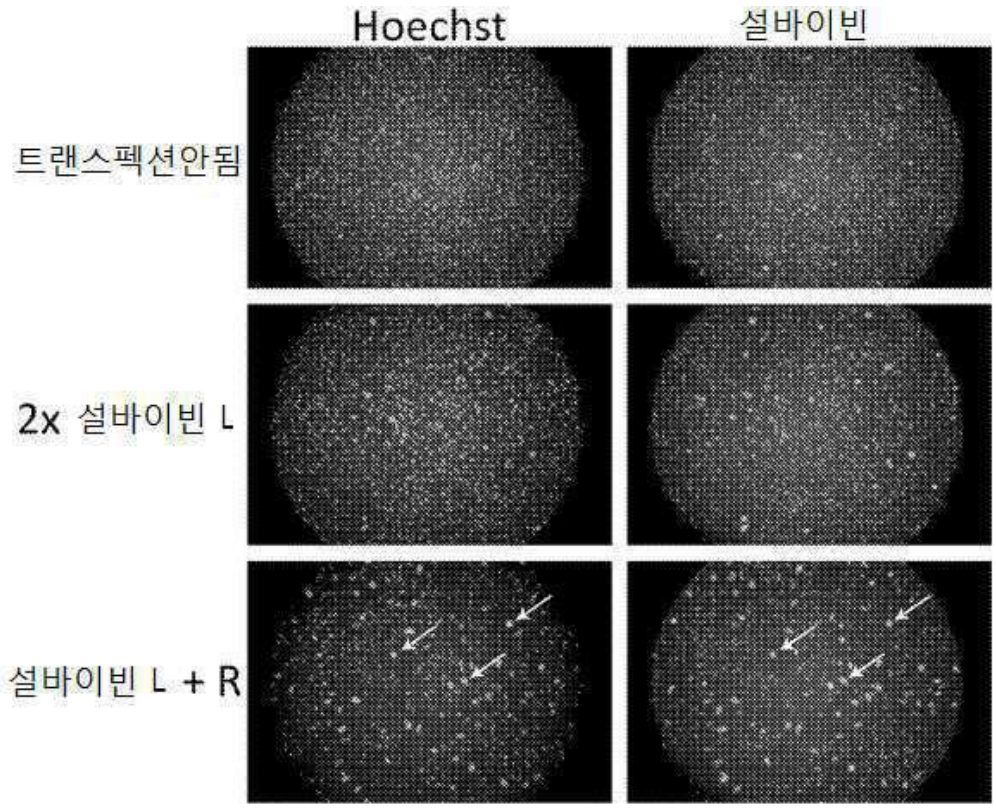
도면6


A,G,U,C
A,7dG,
5mU,5mC
Neg
812 bp
710 bp

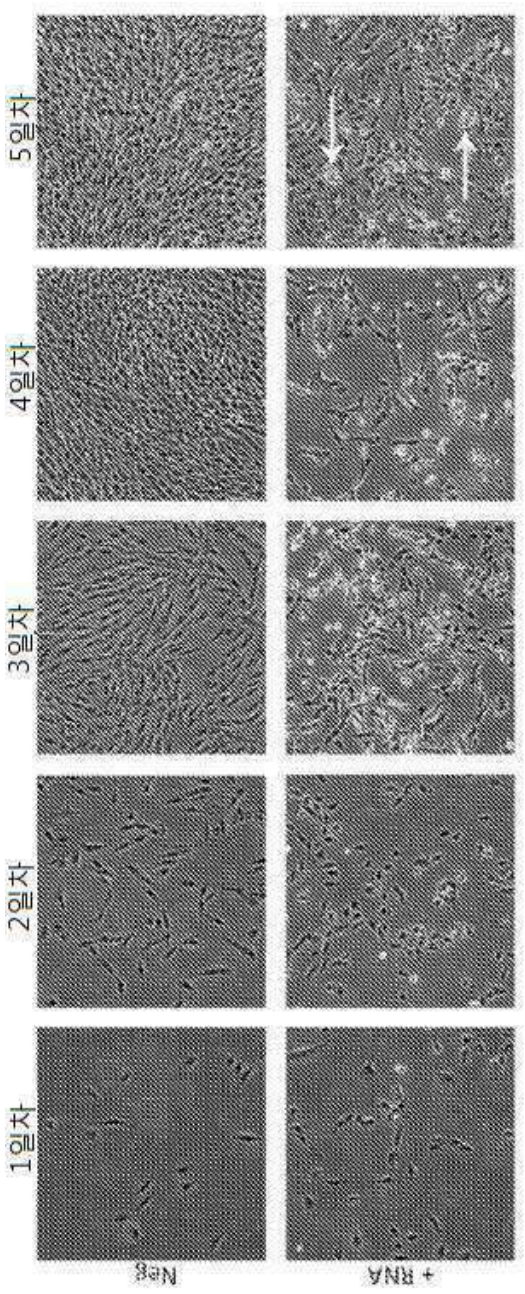
도면7a


트랜스펙션안됨
2x 설바이빈 L
설바이빈 L + R

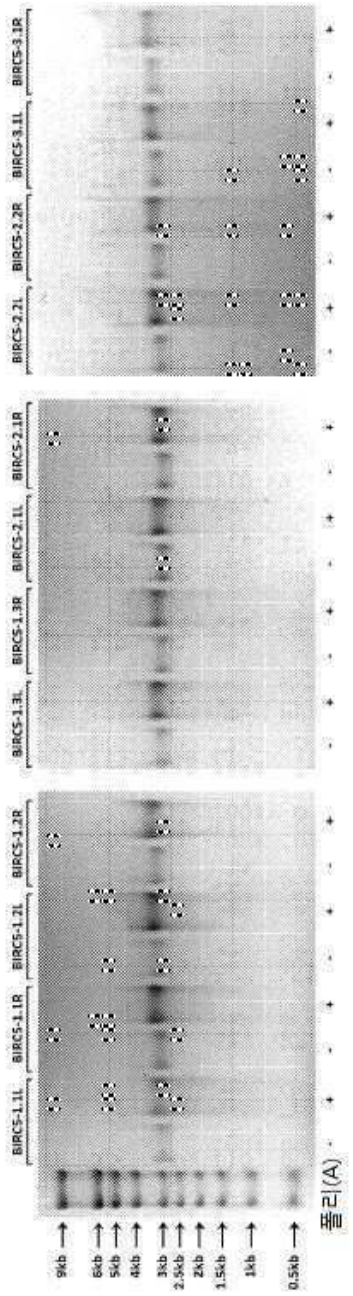
도면7b


Hoechst
설바이빈
트랜스펙션안됨
2x 설바이빈 L
설바이빈 L + R

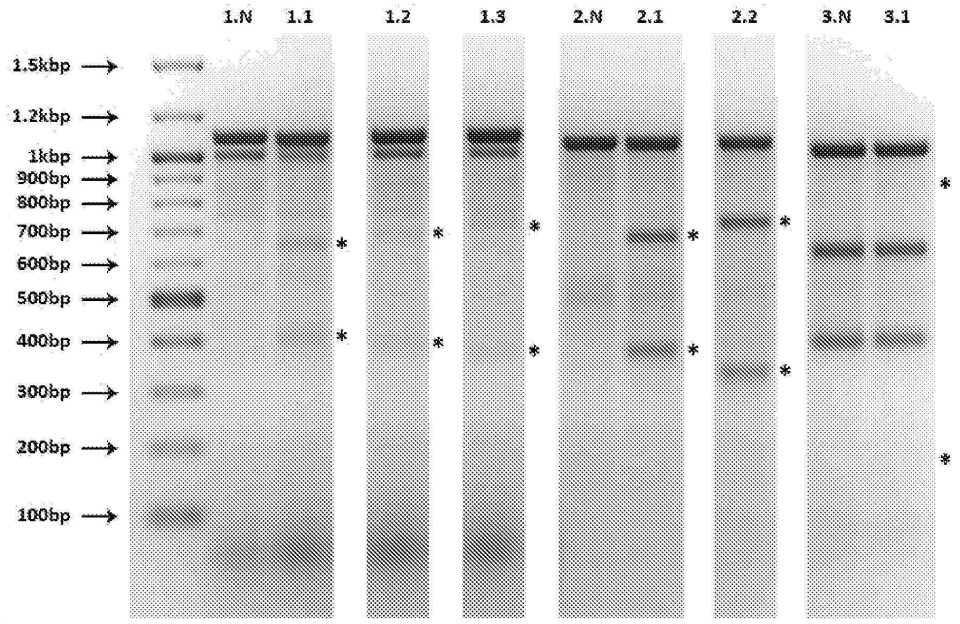
도면8



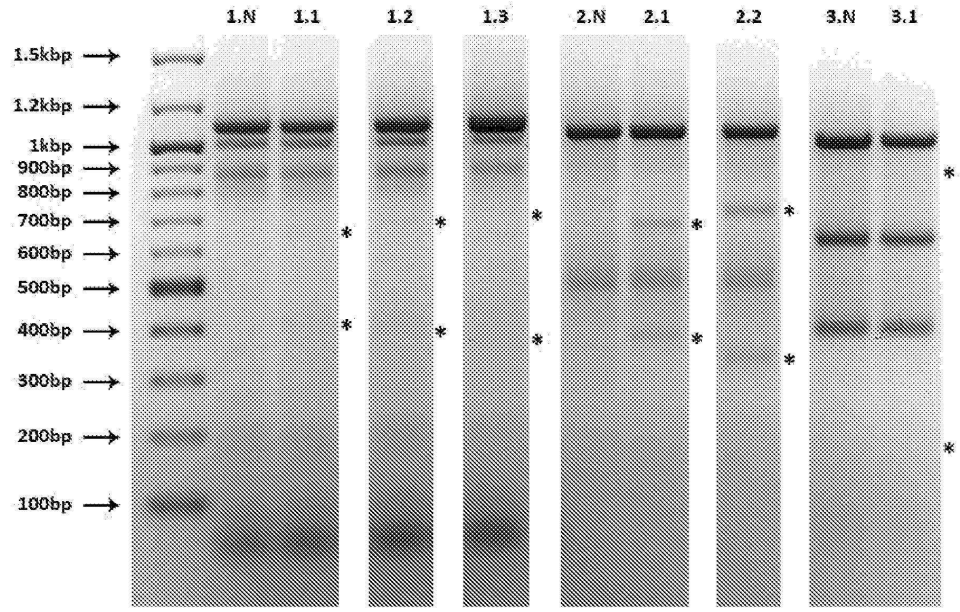
도면9


BIRC5-1.1L
BIRC5-1.1R
BIRC5-1.2L
BIRC5-1.2R
BIRC5-1.3L
BIRC5-1.3R
BIRC5-2.1L
BIRC5-2.1R
BIRC5-2.2L
BIRC5-2.2R
BIRC5-3.1L
BIRC5-3.1R
9kb
6kb
5kb
4kb
3kb
2.5kb
2kb
1.5kb
1kb
0.5kb
폴리(A)

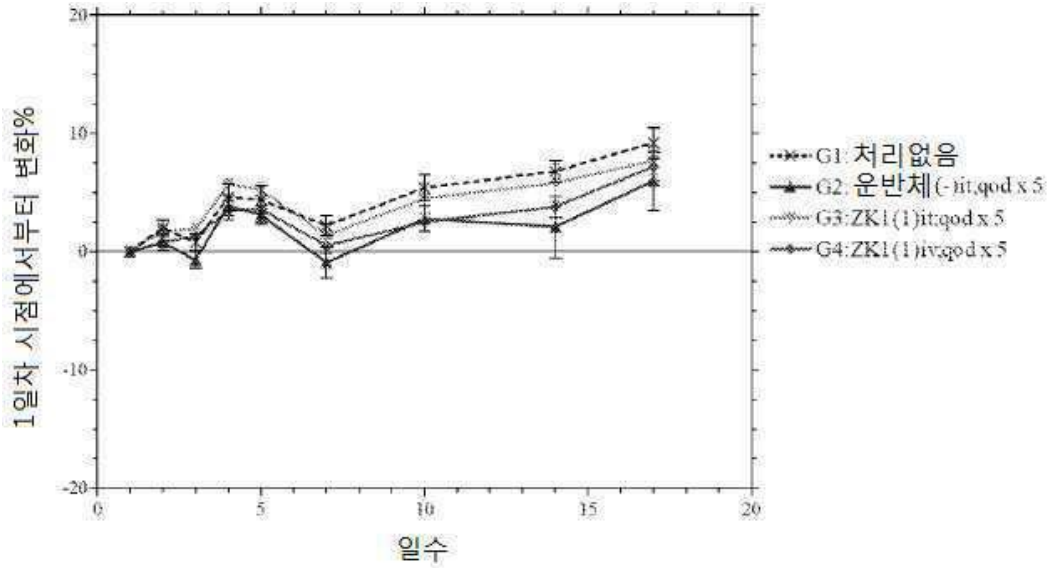
도면10a


1.N
1.1
1.2
1.3
2.N
2.1
2.2
3.N
3.1
1.5kbp
1.2kbp
1kbp
900bp
800bp
700bp
600bp
500bp
400bp
300bp
200bp
100bp

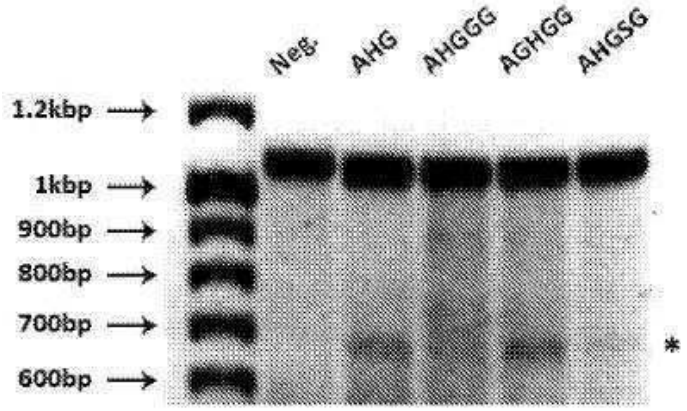
도면10b


1.N
1.1
1.2
1.3
2.N
2.1
2.2
3.N
3.1
1.5kbp
1.2kbp
1kbp
900bp
800bp
700bp
600bp
500bp
400bp
300bp
200bp
100bp

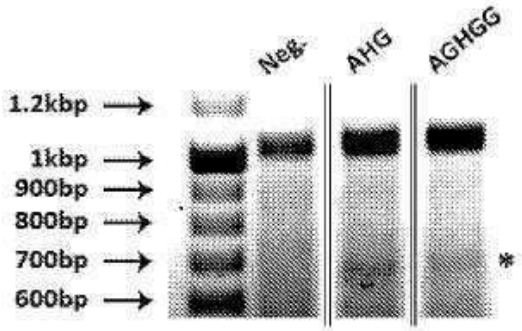
도면11



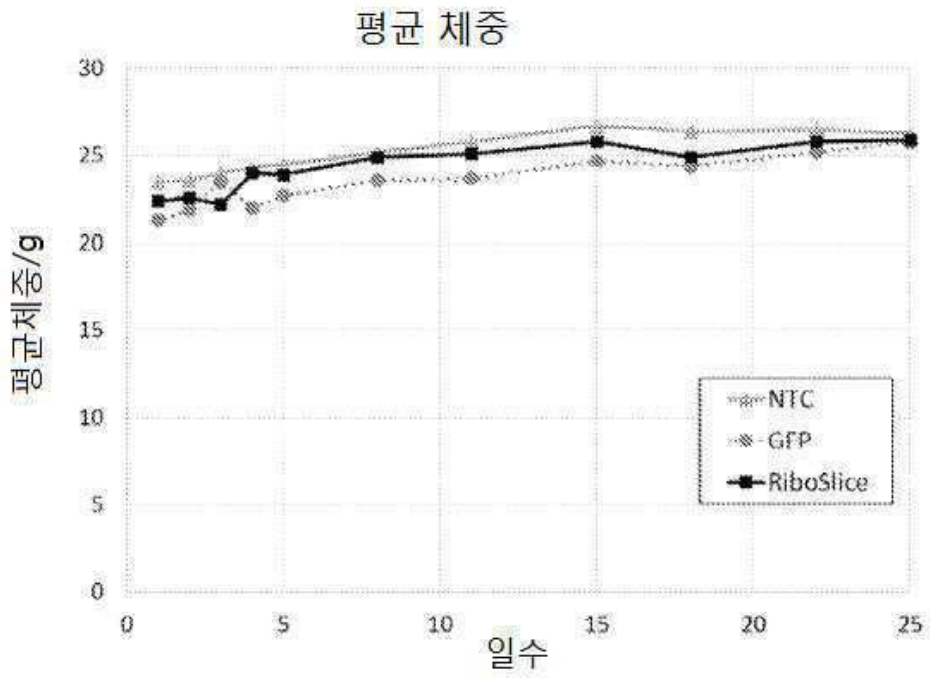
도면12a



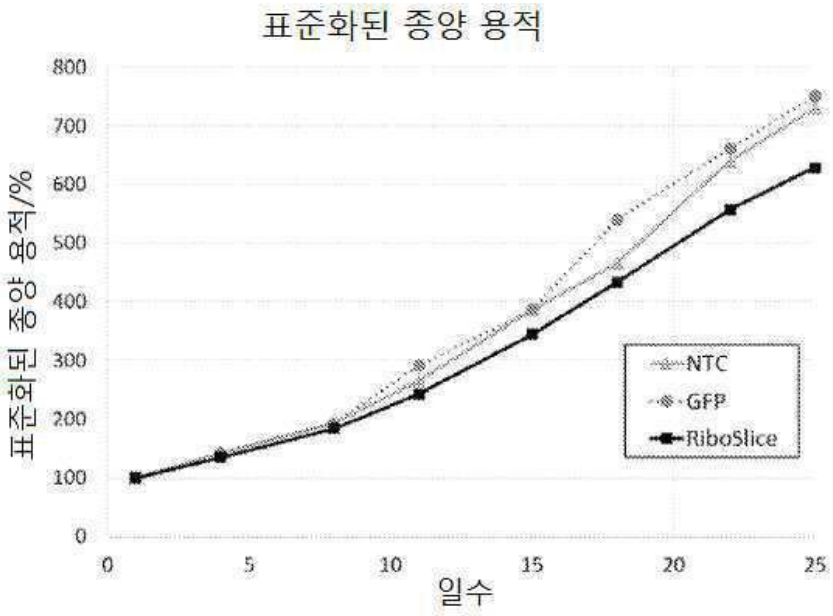
도면12b



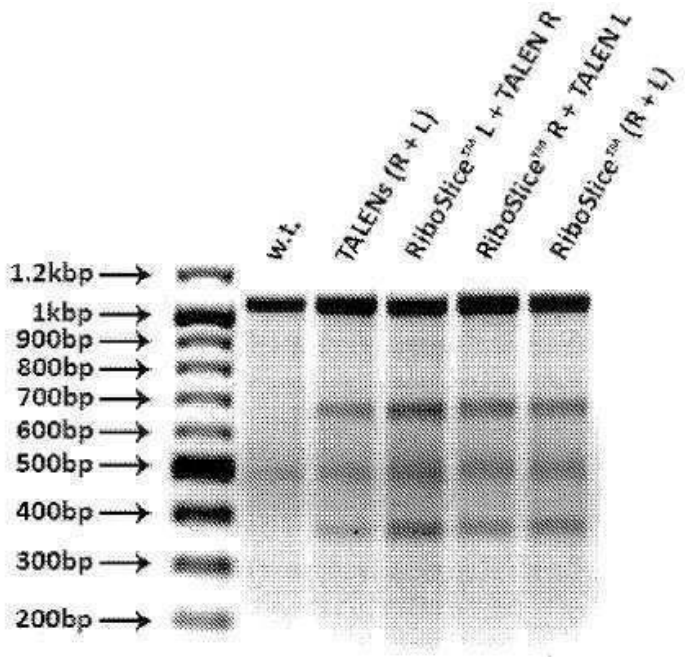
도면13a


평균 체중
평균체중/g
30
25
20
15
10
5
0
0
5
10
15
20
25
일수
NTC
GFP
RiboSlice

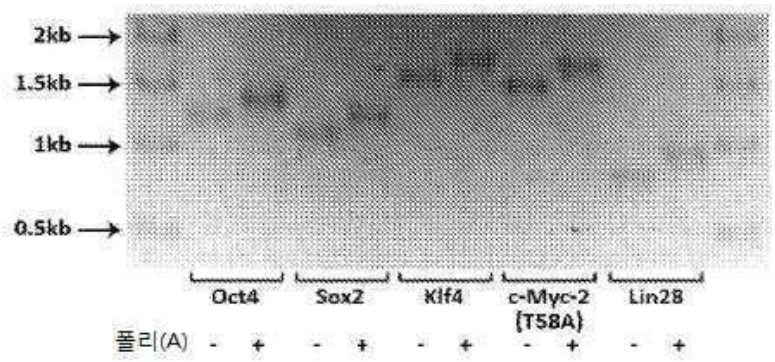
도면13b


표준화된 종양 용적
표준화된 종양 용적/%
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
5
10
15
20
25
일수
NTC
GFP
RiboSlice

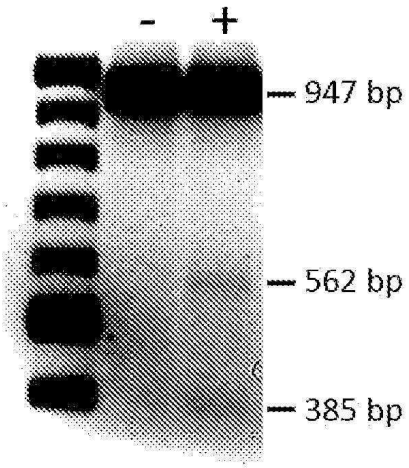
도면14



도면15



도면16



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Angel, Matthew

Rohde, Christopher

<120> METHODS AND PRODUCTS FOR EXPRESSING PROTEINS IN CELLS

<130> FABI-005/02WO

<160> 60

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 195

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Val Leu Glu Lys Ser Asp Ile Glu Lys Phe Lys Asn Gln Leu Arg Thr
1 5 10 15

Glu Leu Thr Asn Ile Asp His Ser Tyr Leu Lys Gly Ile Asp Ile Ala
20 25 30

Ser Lys Lys Lys Thr Ser Asn Val Glu Asn Thr Glu Phe Glu Ala Ile
35 40 45

Ser Thr Lys Ile Phe Thr Asp Glu Leu Gly Phe Ser Gly Lys His Leu
50 55 60

Gly Gly Ser Asn Lys Pro Asp Gly Leu Leu Trp Asp Asp Asp Cys Ala
65 70 75 80

Ile Ile Leu Asp Ser Lys Ala Tyr Ser Glu Gly Phe Pro Leu Thr Ala
85 90 95

Ser His Thr Asp Ala Met Gly Arg Tyr Leu Arg Gln Phe Thr Glu Arg
100 105 110

Lys Glu Glu Ile Lys Pro Thr Trp Trp Asp Ile Ala Pro Glu His Leu
115 120 125

Asp Asn Thr Tyr Phe Ala Tyr Val Ser Gly Ser Phe Ser Gly Asn Tyr
130 135 140

Lys Glu Gln Leu Gln Lys Phe Arg Gln Asp Thr Asn His Leu Gly Gly

145 150 155 160

Ala Leu Glu Phe Val Lys Leu Leu Leu Leu Ala Asn Asn Tyr Lys Thr
165 170 175
Gln Lys Met Ser Lys Lys Glu Val Lys Lys Ser Ile Leu Asp Tyr Asn
180 185 190
Ile Ser Tyr
195

<210> 2
<211> 195
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 2

Val Leu Glu Lys Ser Asp Ile Glu Lys Phe Lys Asn Gln Leu Arg Thr
1 5 10 15
Glu Leu Thr Asn Ile Asp His Ser Tyr Leu Lys Gly Ile Asp Ile Ala
20 25 30
Ser Lys Lys Lys Thr Ser Asn Val Glu Asn Thr Glu Phe Glu Ala Ile
35 40 45
Ser Thr Lys Ile Phe Thr Asp Glu Leu Gly Phe Ser Gly Glu His Leu
50 55 60
Gly Gly Ser Asn Lys Pro Asp Gly Leu Leu Trp Asp Asp Asp Cys Ala
65 70 75 80
Ile Ile Leu Asp Ser Lys Ala Tyr Ser Glu Gly Phe Pro Leu Thr Ala
85 90 95
Ser His Thr Asp Ala Met Gly Arg Tyr Leu Arg Gln Phe Thr Glu Arg
100 105 110
Lys Glu Glu Ile Lys Pro Thr Trp Trp Asp Ile Ala Pro Glu His Leu
115 120 125
Asp Asn Thr Tyr Phe Ala Tyr Val Ser Gly Ser Phe Ser Gly Asn Tyr
130 135 140
Lys Glu Gln Leu Gln Lys Phe Arg Gln Asp Thr Asn His Leu Gly Gly

145 150 155 160

Ala Leu Glu Phe Val Lys Leu Leu Leu Leu Ala Asn Asn Tyr Lys Thr

165 170 175

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

180 185 190

Ile Ser Tyr

195

<210> 3

<211> 195

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

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

1 5 10 15

Glu Leu Thr Asn Ile Asp His Ser Tyr Leu Lys Gly Ile Asp Ile Ala

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Lys Ile Phe Thr Asp Glu Leu Gly Phe Ser Gly Lys His Leu

50 55 60

Gly Gly Ser Asn Lys Pro Asp Gly Leu Leu Trp Asp Asp Asp Cys Ala

65 70 75 80

Ile Ile Leu Asp Ser Lys Ala Tyr Ser Glu Gly Phe Pro Leu Thr Ala

85 90 95

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

100 105 110

Lys Glu Glu Ile Lys Pro Thr Trp Trp Asp Ile Ala Pro Glu His Leu

115 120 125

Asp Asn Thr Tyr Phe Ala Tyr Val Ser Gly Ser Phe Ser Gly Asn Tyr

130 135 140

Lys Glu Gln Leu Gln Lys Phe Arg Gln Asp Thr Asn His Leu Gly Gly

145 150 155 160

Ala Leu Glu Phe Val Lys Leu Leu Leu Leu Ala Asn Asn Tyr Lys Thr
165 170 175
Gln Lys Met Ser Lys Lys Glu Val Lys Lys Ser Ile Leu Asp Tyr Asn
180 185 190
Ile Ser Tyr
195

<210> 4
<211> 195
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 4

Val Leu Glu Lys Ser Asp Ile Glu Lys Phe Lys Asn Gln Leu Arg Thr
1 5 10 15
Glu Leu Thr Asn Ile Asp His Ser Tyr Leu Lys Gly Ile Asp Ile Ala
20 25 30
Ser Lys Pro Lys Thr Ser Asn Val Glu Asn Thr Glu Phe Glu Ala Ile
35 40 45
Ser Thr Lys Ile Phe Thr Asp Glu Leu Gly Phe Ser Gly Glu His Leu
50 55 60
Gly Gly Ser Asn Lys Pro Asp Gly Leu Leu Trp Asp Asp Asp Cys Ala
65 70 75 80
Ile Ile Leu Asp Ser Lys Ala Tyr Ser Glu Gly Phe Pro Leu Thr Ala
85 90 95
Ser His Thr Asp Ala Met Gly Arg Tyr Leu Arg Gln Phe Thr Glu Arg
100 105 110
Lys Glu Glu Ile Lys Pro Thr Trp Trp Asp Ile Ala Pro Glu His Leu
115 120 125
Asp Asn Thr Tyr Phe Ala Tyr Val Ser Gly Ser Phe Ser Gly Asn Tyr
130 135 140
Lys Glu Gln Leu Gln Lys Phe Arg Gln Asp Thr Asn His Leu Gly Gly
145 150 155 160
Ala Leu Glu Phe Val Lys Leu Leu Leu Leu Ala Asn Asn Tyr Lys Thr

165 170 175

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

180 185 190

Ile Ser Tyr

195

<210> 5

<211> 191

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

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

1 5 10 15

Glu Leu Thr Asn Ile Asp His Ser Tyr Leu Lys Gly Ile Asp Ile Ala

20 25 30

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

35 40 45

Phe Thr Asp Glu Leu Gly Phe Ser Gly Glu His Leu Gly Gly Ser Asn

50 55 60

Lys Pro Asp Gly Leu Leu Trp Asp Asp Asp Cys Ala Ile Ile Leu Asp

65 70 75 80

Ser Lys Ala Tyr Ser Glu Gly Phe Pro Leu Thr Ala Ser His Thr Asp

85 90 95

Ala Met Gly Arg Tyr Leu Arg Gln Phe Thr Glu Arg Lys Glu Glu Ile

100 105 110

Lys Pro Thr Trp Trp Asp Ile Ala Pro Glu His Leu Asp Asn Thr Tyr

115 120 125

Phe Ala Tyr Val Ser Gly Ser Phe Ser Gly Asn Tyr Lys Glu Gln Leu

130 135 140

Gln Lys Phe Arg Gln Asp Thr Asn His Leu Gly Gly Ala Leu Glu Phe

145 150 155 160

Val Lys Leu Leu Leu Leu Ala Asn Asn Tyr Lys Thr Gln Lys Met Ser

165 170 175

Lys Lys Glu Val Lys Lys Ser Ile Leu Asp Tyr Asn Ile Ser Tyr
180 185 190

<210> 6
<211> 195
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 6
Val Leu Glu Lys Ser Asp Ile Glu Lys Phe Lys Asn Gln Leu Arg Thr
1 5 10 15
Glu Leu Thr Asn Ile Asp His Ser Tyr Leu Lys Gly Ile Asp Ile Ala
20 25 30
Ser Lys Lys Lys Thr Ser Asn Val Glu Asn Thr Glu Phe Glu Ala Ile
35 40 45
Ser Thr Lys Ile Phe Thr Asp Glu Leu Gly Phe Ser Gly Lys His Leu

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

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

180 185 190

Ile Ser Tyr

195

<210> 7

<211> 195

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

1 5 10 15

Glu Leu Thr Asn Ile Asp His Ser Tyr Leu Lys Gly Ile Asp Ile Ala

20 25 30

Ser Lys Lys Lys Thr Ser Asn Val Glu Asn Thr Glu Phe Glu Ala Ile

35 40 45

Ser Thr Lys Ile Phe Thr Asp Glu Leu Gly Phe Ser Gly Lys His Leu

50 55 60

Gly Gly Ser Asn Lys Pro Asp Gly Leu Leu Trp Asp Asp Asp Cys Ala

65 70 75 80

Ile Ile Leu Asp Ser Lys Ala Tyr Ser Glu Gly Phe Pro Leu Thr Ala

85 90 95

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

100 105 110

Lys Glu Glu Ile Lys Pro Thr Trp Trp Asp Ile Ala Pro Glu His Leu

115 120 125

Asp Asn Thr Tyr Phe Ala Tyr Val Ser Gly Ser Phe Ser Gly Asp Tyr

130 135 140

Lys Glu Gln Leu Gln Lys Phe Arg Gln Asn Thr Asn His Leu Gly Gly

145 150 155 160

Ala Leu Glu Phe Val Lys Leu Leu Leu Leu Ala Asn Asn Tyr Lys Thr

165 170 175

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

180 185 190

Ile Ser Tyr

195

<210> 8

<211> 360

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Ala Gly His Leu Ala Ser Asp Phe Ala Phe Ser Pro Pro Pro Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Asp Gly Pro Gly Gly Pro Glu Pro Gly Trp Val Asp Pro
20 25 30

Arg Thr Trp Leu Ser Phe Gln Gly Pro Pro Gly Gly Pro Gly Ile Gly
35 40 45

Pro Gly Val Gly Pro Gly Ser Glu Val Trp Gly Ile Pro Pro Cys Pro
50 55 60

Pro Pro Tyr Glu Phe Cys Gly Gly Met Ala Tyr Cys Gly Pro Gln Val
65 70 75 80

Gly Val Gly Leu Val Pro Gln Gly Gly Leu Glu Thr Ser Gln Pro Glu
85 90 95

Gly Glu Ala Gly Val Gly Val Glu Ser Asn Ser Asp Gly Ala Ser Pro
100 105 110

Glu Pro Cys Thr Val Thr Pro Gly Ala Val Lys Leu Glu Lys Glu Lys
115 120 125

Leu Glu Gln Asn Pro Glu Glu Ser Gln Asp Ile Lys Ala Leu Gln Lys
130 135 140

Glu Leu Glu Gln Phe Ala Lys Leu Leu Lys Gln Lys Arg Ile Thr Leu
145 150 155 160

Gly Tyr Thr Gln Ala Asp Val Gly Leu Thr Leu Gly Val Leu Phe Gly
165 170 175

Lys Val Phe Ser Gln Thr Thr Ile Cys Arg Phe Glu Ala Leu Gln Leu
180 185 190

Ser Phe Lys Asn Met Cys Lys Leu Arg Pro Leu Leu Gln Lys Trp Val
195 200 205

Glu Glu Ala Asp Asn Asn Glu Asn Leu Gln Glu Ile Cys Lys Ala Glu
210 215 220
Thr Leu Val Gln Ala Arg Lys Arg Lys Arg Thr Ser Ile Glu Asn Arg

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

290 295 300
Phe Ser Gly Gly Pro Val Ser Phe Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Phe
305 310 315 320
Gly Thr Pro Gly Tyr Gly Ser Pro His Phe Thr Ala Leu Tyr Ser Ser
325 330 335
Val Pro Phe Pro Glu Gly Glu Ala Phe Pro Pro Val Ser Val Thr Thr
340 345 350
Leu Gly Ser Pro Met His Ser Asn
355 360

<210> 9
<211> 317
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 9
Met Tyr Asn Met Met Glu Thr Glu Leu Lys Pro Pro Gly Pro Gln Gln
1 5 10 15
Thr Ser Gly Gly Gly Gly Gly Asn Ser Thr Ala Ala Ala Ala Gly Gly
20 25 30
Asn Gln Lys Asn Ser Pro Asp Arg Val Lys Arg Pro Met Asn Ala Phe
35 40 45

Met Val Trp Ser Arg Gly Gln Arg Arg Lys Met Ala Gln Glu Asn Pro

50 55 60

Lys Met His Asn Ser Glu Ile Ser Lys Arg Leu Gly Ala Glu Trp Lys
65 70 75 80

Leu Leu Ser Glu Thr Glu Lys Arg Pro Phe Ile Asp Glu Ala Lys Arg
85 90 95

Leu Arg Ala Leu His Met Lys Glu His Pro Asp Tyr Lys Tyr Arg Pro
100 105 110

Arg Arg Lys Thr Lys Thr Leu Met Lys Lys Asp Lys Tyr Thr Leu Pro

115 120 125

Gly Gly Leu Leu Ala Pro Gly Gly Asn Ser Met Ala Ser Gly Val Gly
130 135 140

Val Gly Ala Gly Leu Gly Ala Gly Val Asn Gln Arg Met Asp Ser Tyr
145 150 155 160

Ala His Met Asn Gly Trp Ser Asn Gly Ser Tyr Ser Met Met Gln Asp
165 170 175

Gln Leu Gly Tyr Pro Gln His Pro Gly Leu Asn Ala His Gly Ala Ala

180 185 190

Gln Met Gln Pro Met His Arg Tyr Asp Val Ser Ala Leu Gln Tyr Asn
195 200 205

Ser Met Thr Ser Ser Gln Thr Tyr Met Asn Gly Ser Pro Thr Tyr Ser
210 215 220

Met Ser Tyr Ser Gln Gln Gly Thr Pro Gly Met Ala Leu Gly Ser Met
225 230 235 240

Gly Ser Val Val Lys Ser Glu Ala Ser Ser Ser Pro Pro Val Val Thr

245 250 255

Ser Ser Ser His Ser Arg Ala Pro Cys Gln Ala Gly Asp Leu Arg Asp
260 265 270

Met Ile Ser Met Tyr Leu Pro Gly Ala Glu Val Pro Glu Pro Ala Ala
275 280 285

Pro Ser Arg Leu His Met Ser Gln His Tyr Gln Ser Gly Pro Val Pro

290 295 300

Gly Thr Ala Ile Asn Gly Thr Leu Pro Leu Ser His Met

305 310 315

<210> 10

<211> 479

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

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

1 5 10 15

Leu Pro Ser Phe Ser Thr Phe Ala Ser Gly Pro Ala Gly Arg Glu Lys

20 25 30

Thr Leu Arg Gln Ala Gly Ala Pro Asn Asn Arg Trp Arg Glu Glu Leu

35 40 45

Ser His Met Lys Arg Leu Pro Pro Val Leu Pro Gly Arg Pro Tyr Asp

50 55 60

Leu Ala Ala Ala Thr Val Ala Thr Asp Leu Glu Ser Gly Gly Ala Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Glu Phe Asn Asp Leu Leu Asp Leu Asp Phe Ile Leu Ser Asn Ser

100 105 110

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

115 120 125

Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Pro Ser Ser Ser Gly Pro Ala Ser Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Ala Pro Pro Pro Thr Ala Pro Phe Asn Leu Ala Asp Ile Asn Asp

180 185 190

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

195 200 205

Asp Pro Val Tyr Ile Pro Pro Gln Gln Pro Gln Pro Pro Gly Gly Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Gly Ser His Pro Val Val Val Ala Pro Tyr Asn Gly Gly Pro Pro Arg

260 265 270

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

275 280 285

Gly Ala Gly Pro Pro Leu Ser Asn Gly His Arg Pro Ala Ala His Asp

290 295 300

Phe Pro Leu Gly Arg Gln Leu Pro Ser Arg Thr Thr Pro Thr Leu Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

Pro Pro Gly Phe His Pro His Pro Gly Pro Asn Tyr Pro Ser Phe Leu

340 345 350

Pro Asp Gln Met Gln Pro Gln Val Pro Pro Leu His Tyr Gln Glu Leu

355 360 365

Met Pro Pro Gly Ser Cys Met Pro Glu Glu Pro Lys Pro Lys Arg Gly

370 375 380

Arg Arg Ser Trp Pro Arg Lys Arg Thr Ala Thr His Thr Cys Asp Tyr

385 390 395 400

Ala Gly Cys Gly Lys Thr Tyr Thr Lys Ser Ser His Leu Lys Ala His

405 410 415

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

420 425 430

Cys Gly Trp Lys Phe Ala Arg Ser Asp Glu Leu Thr Arg His Tyr Arg
435 440 445
Lys His Thr Gly His Arg Pro Phe Gln Cys Gln Lys Cys Asp Arg Ala
450 455 460
Phe Ser Arg Ser Asp His Leu Ala Leu His Met Lys Arg His Phe
465 470 475

<210> 11

<211> 454

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met Asp Phe Phe Arg Val Val Glu Asn Gln Gln Pro Pro Ala Thr Met
1 5 10 15
Pro Leu Asn Val Ser Phe Thr Asn Arg Asn Tyr Asp Leu Asp Tyr Asp
20 25 30
Ser Val Gln Pro Tyr Phe Tyr Cys Asp Glu Glu Glu Asn Phe Tyr Gln
35 40 45
Gln Gln Gln Gln Ser Glu Leu Gln Pro Pro Ala Pro Ser Glu Asp Ile
50 55 60
Trp Lys Lys Phe Glu Leu Leu Pro Thr Pro Pro Leu Ser Pro Ser Arg
65 70 75 80
Arg Ser Gly Leu Cys Ser Pro Ser Tyr Val Ala Val Thr Pro Phe Ser
85 90 95
Leu Arg Gly Asp Asn Asp Gly Gly Gly Gly Ser Phe Ser Thr Ala Asp
100 105 110
Gln Leu Glu Met Val Thr Glu Leu Leu Gly Gly Asp Met Val Asn Gln
115 120 125
Ser Phe Ile Cys Asp Pro Asp Asp Glu Thr Phe Ile Lys Asn Ile Ile
130 135 140
Ile Gln Asp Cys Met Trp Ser Gly Phe Ser Ala Ala Ala Lys Leu Val
145 150 155 160
Ser Glu Lys Leu Ala Ser Tyr Gln Ala Ala Arg Lys Asp Ser Gly Ser

165 170 175

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

180 185 190

Leu Gln Asp Leu Ser Ala Ala Ala Ser Glu Cys Ile Asp Pro Ser Val

195 200 205

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

210 215 220

Ser Gln Asp Ser Ser Ala Phe Ser Pro Ser Ser Asp Ser Leu Leu Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Glu Glu Thr Pro Pro Thr Thr Ser Ser Asp Ser Glu Glu Glu Gln Glu

260 265 270

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

275 280 285

Gly Lys Arg Ser Glu Ser Gly Ser Pro Ser Ala Gly Gly His Ser Lys

290 295 300

Pro Pro His Ser Pro Leu Val Leu Lys Arg Cys His Val Ser Thr His

305 310 315 320

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

325 330 335

Ala Lys Arg Val Lys Leu Asp Ser Val Arg Val Leu Arg Gln Ile Ser

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Leu Lys Arg Ser Phe Phe Ala Leu Arg Asp Gln Ile Pro Glu Leu Glu

385 390 395 400

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

405 410 415

Tyr Ile Leu Ser Val Gln Ala Glu Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu
420 425 430

Asp Leu Leu Arg Lys Arg Arg Glu Gln Leu Lys His Lys Leu Glu Gln
435 440 445

Leu Arg Asn Ser Cys Ala
450

<210> 12
<211> 191
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 12
ttgaatcgcg ggacccgttg gcagaggtgg cggcggcggc atgggtgccc cgacgttgcc 60
ccctgcctgg cagccctttc tcaaggacca ccgcatctct acattcaaga actggccctt 120
cttggagggc tgcgcctgca ccccggagcg ggtgagactg cccggcctcc tggggtcccc 180
cacgcccgcc t 191
<210> 13
<211> 190
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 13
ggctgccacg tccactcacg agctgtgctg tcccttgcag atggccgagg ctggcttcat 60

ccactgcccc actgagaacg agccagactt ggcccagtgt ttcttctgct tcaaggagct 120
ggaaggctgg gagccagatg acgaccccat gtaagtcttc tctggccagc ctcgatgggc 180
tttgttttga 190
<210> 14
<211> 198
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 14
cccttcagct gcctttccgc tgttgttttg atttttctag agaggaacat aaaaagcatt 60
cgtccggttg cgctttcctt tctgtcaaga agcagtttga agaattaacc cttggtgaat 120
ttttgaaact ggacagagaa agagccaaga acaaaattgt atgtattggg aataagaact 180

gctcaaaccc tgttcaat 198

<210> 15

<211> 170

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 15

gctctggttt cagtgtcatg tgtctattct ttatttccag gcaaaggaaa ccaacaataa 60

gaagaaagaa tttgaggaaa ctgcggagaa agtgcgccgt gccatcgagc agctggctgc 120

catggattga ggcctctggc cggagctgcc tggtcccaga gtggctgcac 170

<210> 16

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

ttgccccctg cctggcagcc 20

<210> 17

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

ttcttgaatg tagagatgcg 20

<210> 18

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 18

tgggtgcccc gacgttgccc 20

<210> 19

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 19

tgcggtggtc cttgagaaag 20

<210> 20

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 20

tcaaggacca ccgcatctct 20

<210> 21

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 21

tgcaggcgca gccctccaag 20

<210> 22

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 22

tggccgaggc tggcttcatc 20

<210> 23

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 23

tgggccaagt ctggctcgtt 20

<210> 24

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 24

ttggcccagt gtttcttctg 20

<210> 25

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 25

tcgtcatctg gctcccagcc 20

<210> 26

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 26

tgcgctttcc tttctgtcaa 20

<210> 27

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

tcaaaaattc accaagggtt 20

<210> 28

<211> 297

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Met Glu Asp Tyr Thr Lys Ile Glu Lys Ile Gly Glu Gly Thr Tyr Gly
1 5 10 15

Val Val Tyr Lys Gly Arg His Lys Thr Thr Gly Gln Val Val Ala Met
20 25 30

Lys Lys Ile Arg Leu Glu Ser Glu Glu Glu Gly Val Pro Ser Thr Ala
35 40 45

Ile Arg Glu Ile Ser Leu Leu Lys Glu Leu Arg His Pro Asn Ile Val
50 55 60

Ser Leu Gln Asp Val Leu Met Gln Asp Ser Arg Leu Tyr Leu Ile Phe
65 70 75 80

Glu Phe Leu Ser Met Asp Leu Lys Lys Tyr Leu Asp Ser Ile Pro Pro
85 90 95

Gly Gln Tyr Met Asp Ser Ser Leu Val Lys Ser Tyr Leu Tyr Gln Ile

100 105 110

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

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

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

<210> 29
<211> 298
<212> PRT

<213> Homo sapiens
<400> 29
Met Glu Asn Phe Gln Lys Val Glu Lys Ile Gly Glu Gly Thr Tyr Gly

1 5 10 15

Val Val Tyr Lys Ala Arg Asn Lys Leu Thr Gly Glu Val Val Ala Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ile Arg Glu Ile Ser Leu Leu Lys Glu Leu Asn His Pro Asn Ile Val

50 55 60

Lys Leu Leu Asp Val Ile His Thr Glu Asn Lys Leu Tyr Leu Val Phe

65 70 75 80

Glu Phe Leu His Gln Asp Leu Lys Lys Phe Met Asp Ala Ser Ala Leu

85 90 95

Thr Gly Ile Pro Leu Pro Leu Ile Lys Ser Tyr Leu Phe Gln Leu Leu

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ala Phe Gly Val Pro Val Arg Thr Tyr Thr

145 150 155 160

His Glu Val Val Thr Leu Trp Tyr Arg Ala Pro Glu Ile Leu Leu Gly

165 170 175

Cys Lys Tyr Tyr Ser Thr Ala Val Asp Ile Trp Ser Leu Gly Cys Ile

180 185 190

Phe Ala Glu Met Val Thr Arg Arg Ala Leu Phe Pro Gly Asp Ser Glu

195 200 205

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

210 215 220

Val Val Trp Pro Gly Val Thr Ser Met Pro Asp Tyr Lys Pro Ser Phe

225 230 235 240

Pro Lys Trp Ala Arg Gln Asp Phe Ser Lys Val Val Pro Pro Leu Asp

245 250 255

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

<210> 30
<211> 305
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 30

Met Asp Met Phe Gln Lys Val Glu Lys Ile Gly Glu Gly Thr Tyr Gly
1 5 10 15

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

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

Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ala Phe Gly Val Pro Leu Arg Thr Tyr Thr
145 150 155 160
His Glu Val Val Thr Leu Trp Tyr Arg Ala Pro Glu Ile Leu Leu Gly

165 170 175

Ser Lys Phe Tyr Thr Thr Ala Val Asp Ile Trp Ser Ile Gly Cys Ile

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Asp Thr Trp Pro Gly Val Thr Gln Leu Pro Asp Tyr Lys Gly Ser Phe

225 230 235 240

Pro Lys Trp Thr Arg Lys Gly Leu Glu Glu Ile Val Pro Asn Leu Glu

245 250 255

Pro Glu Gly Arg Asp Leu Leu Met Gln Leu Leu Gln Tyr Asp Pro Ser

260 265 270

Gln Arg Ile Thr Ala Lys Thr Ala Leu Ala His Pro Tyr Phe Ser Ser

275 280 285

Pro Glu Pro Ser Pro Ala Ala Arg Gln Tyr Val Leu Gln Arg Phe Arg

290 295 300

His

305

<210> 31

<211> 303

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Met Ala Thr Ser Arg Tyr Glu Pro Val Ala Glu Ile Gly Val Gly Ala

1 5 10 15

Tyr Gly Thr Val Tyr Lys Ala Arg Asp Pro His Ser Gly His Phe Val

20 25 30

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

35 40 45

Leu Pro Ile Ser Thr Val Arg Glu Val Ala Leu Leu Arg Arg Leu Glu

50 55 60

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

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

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

210 215 220
Lys Ile Phe Asp Leu Ile Gly Leu Pro Pro Glu Asp Asp Trp Pro Arg
225 230 235 240
Asp Val Ser Leu Pro Arg Gly Ala Phe Pro Pro Arg Gly Pro Arg Pro
245 250 255
Val Gln Ser Val Val Pro Glu Met Glu Glu Ser Gly Ala Gln Leu Leu
260 265 270
Leu Glu Met Leu Thr Phe Asn Pro His Lys Arg Ile Ser Ala Phe Arg

275 280 285
Ala Leu Gln His Ser Tyr Leu His Lys Asp Glu Gly Asn Pro Glu
290 295 300
<210> 32

<211> 292

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Met Gln Lys Tyr Glu Lys Leu Glu Lys Ile Gly Glu Gly Thr Tyr Gly
1 5 10 15

Thr Val Phe Lys Ala Lys Asn Arg Glu Thr His Glu Ile Val Ala Leu
20 25 30

Lys Arg Val Arg Leu Asp Asp Asp Asp Glu Gly Val Pro Ser Ser Ala
35 40 45

Leu Arg Glu Ile Cys Leu Leu Lys Glu Leu Lys His Lys Asn Ile Val
50 55 60

Arg Leu His Asp Val Leu His Ser Asp Lys Lys Leu Thr Leu Val Phe
65 70 75 80

Glu Phe Cys Asp Gln Asp Leu Lys Lys Tyr Phe Asp Ser Cys Asn Gly
85 90 95

Asp Leu Asp Pro Glu Ile Val Lys Ser Phe Leu Phe Gln Leu Leu Lys
100 105 110

Gly Leu Gly Phe Cys His Ser Arg Asn Val Leu His Arg Asp Leu Lys
115 120 125

Pro Gln Asn Leu Leu Ile Asn Arg Asn Gly Glu Leu Lys Leu Ala Asp
130 135 140

Phe Gly Leu Ala Arg Ala Phe Gly Ile Pro Val Arg Cys Tyr Ser Ala
145 150 155 160

Glu Val Val Thr Leu Trp Tyr Arg Pro Pro Asp Val Leu Phe Gly Ala
165 170 175

Lys Leu Tyr Ser Thr Ser Ile Asp Met Trp Ser Ala Gly Cys Ile Phe
180 185 190

Ala Glu Leu Ala Asn Ala Gly Arg Pro Leu Phe Pro Gly Asn Asp Val
195 200 205

Asp Asp Gln Leu Lys Arg Ile Phe Arg Leu Leu Gly Thr Pro Thr Glu

210 215 220

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

Phe Cys Pro Pro
290

<210> 33
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 33
Met Glu Lys Asp Gly Leu Cys Arg Ala Asp Gln Gln Tyr Glu Cys Val
1 5 10 15
Ala Glu Ile Gly Glu Gly Ala Tyr Gly Lys Val Phe Lys Ala Arg Asp
20 25 30
Leu Lys Asn Gly Gly Arg Phe Val Ala Leu Lys Arg Val Arg Val Gln
35 40 45
Thr Gly Glu Glu Gly Met Pro Leu Ser Thr Ile Arg Glu Val Ala Val

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

115 120 125

Leu Leu Arg Gly Leu Asp Phe Leu His Ser His Arg Val Val His Arg

130 135 140

Asp Leu Lys Pro Gln Asn Ile Leu Val Thr Ser Ser Gly Gln Ile Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Ala Glu Met Phe Arg Arg Lys Pro Leu Phe Arg Gly Ser Ser Asp

210 215 220

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

225 230 235 240

Glu Asp Trp Pro Arg Asp Val Ala Leu Pro Arg Gln Ala Phe His Ser

245 250 255

Lys Ser Ala Gln Pro Ile Glu Lys Phe Val Thr Asp Ile Asp Glu Leu

260 265 270

Gly Lys Asp Leu Leu Leu Lys Cys Leu Thr Phe Asn Pro Ala Lys Arg

275 280 285

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

290 295 300

Arg Cys Lys Glu Asn Leu Asp Ser His Leu Pro Pro Ser Gln Asn Thr

305 310 315 320

Ser Glu Leu Asn Thr Ala

325

<210> 34

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

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

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

100 105 110
Ile Ala Lys Glu Thr Asn Asn Lys Lys Lys Glu Phe Glu Glu Thr Ala
115 120 125
Glu Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met Asp
130 135 140

<210> 35
<211> 826
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 35

Met Glu Gly Ala Gly Gly Ala Asn Asp Lys Lys Lys Ile Ser Ser Glu
1 5 10 15

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

65 70 75 80

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

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

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

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

Ala Thr Val Ile Tyr Asn Thr Lys Asn Ser Gln Pro Gln Cys Ile Val
325 330 335

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

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

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

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

565 570 575

Phe Asp Gln Leu Ser Pro Leu Glu Ser Ser Ser Ala Ser Pro Glu Ser

580 585 590

Ala Ser Pro Gln Ser Thr Val Thr Val Phe Gln Gln Thr Gln Ile Gln

595 600 605

Glu Pro Thr Ala Asn Ala Thr Thr Thr Thr Ala Thr Thr Asp Glu Leu

610 615 620

Lys Thr Val Thr Lys Asp Arg Met Glu Asp Ile Lys Ile Leu Ile Ala

625 630 635 640

Ser Pro Ser Pro Thr His Ile His Lys Glu Thr Thr Ser Ala Thr Ser

645 650 655

Ser Pro Tyr Arg Asp Thr Gln Ser Arg Thr Ala Ser Pro Asn Arg Ala

660 665 670

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

675 680 685

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

690 695 700

Glu Leu Asn Pro Lys Ile Leu Ala Leu Gln Asn Ala Gln Arg Lys Arg

705 710 715 720

Lys Met Glu His Asp Gly Ser Leu Phe Gln Ala Val Gly Ile Gly Thr

725 730 735

Leu Leu Gln Gln Pro Asp Asp His Ala Ala Thr Thr Ser Leu Ser Trp

740 745 750

Lys Arg Val Lys Gly Cys Lys Ser Ser Glu Gln Asn Gly Met Glu Gln

755 760 765

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

770 775 780

Gln Ser Met Asp Glu Ser Gly Leu Pro Gln Leu Thr Ser Tyr Asp Cys

785 790 795 800

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

805 810 815

Glu Leu Leu Arg Ala Leu Asp Gln Val Asn
820 825

<210> 36

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

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

Pro Lys Pro Met Gly Arg Ala Gly Ser Ala Arg Arg Gly Arg Phe Lys
20 25 30

Gly Cys Trp Ser Glu Gly Ser Pro Val His Pro Val Pro Ala Val Leu
35 40 45

Ser Trp Leu Leu Ala Leu Leu Arg Cys Ala Ser Thr Met Leu Ser Leu
50 55 60

Arg Val Pro Leu Ala Pro Ile Thr Asp Pro Gln Gln Leu Gln Leu Ser
65 70 75 80

Pro Leu Lys Gly Leu Ser Leu Val Asp Lys Glu Asn Thr Pro Pro Ala
85 90 95

Leu Ser Gly Thr Arg Val Leu Ala Ser Lys Thr Ala Arg Arg Ile Phe
100 105 110

Gln Glu Pro Thr Glu Pro Lys Thr Lys Ala Ala Ala Pro Gly Val Glu
115 120 125

Asp Glu Pro Leu Leu Arg Glu Asn Pro Arg Arg Phe Val Ile Phe Pro
130 135 140

Ile Glu Tyr His Asp Ile Trp Gln Met Tyr Lys Lys Ala Glu Ala Ser
145 150 155 160

Phe Trp Thr Ala Glu Glu Val Asp Leu Ser Lys Asp Ile Gln His Trp
165 170 175

Glu Ser Leu Lys Pro Glu Glu Arg Tyr Phe Ile Ser His Val Leu Ala
180 185 190

Phe Phe Ala Ala Ser Asp Gly Ile Val Asn Glu Asn Leu Val Glu Arg

195 200 205

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

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

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

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

Phe

<210> 37

<211> 188

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

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> 38

<211> 1210

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

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

1 5 10 15

Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln

20 25 30

Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe

35 40 45

Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn

50 55 60

Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr

100 105 110

Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn

115 120 125

Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met

165 170 175

Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro

180 185 190

Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln

195 200 205

Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg

210 215 220

Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys

225 230 235 240

Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp

245 250 255

Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro

260 265 270

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

275 280 285

Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His

290 295 300

Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn

340 345 350

Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp

355 360 365

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

370 375 380

Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu

385 390 395 400

Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp

405 410 415

Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln

420 425 430

His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu

435 440 445

Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser

450 455 460

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

515 520 525
Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly
530 535 540
Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro
545 550 555 560
Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro
565 570 575
Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val

580 585 590
Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp
595 600 605
Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys
610 615 620
Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly
625 630 635 640
Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu

645 650 655
Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His
660 665 670
Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu
675 680 685
Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu
690 695 700
Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser

705 710 715 720

Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu

725 730 735

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

740 745 750

Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser

755 760 765

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

770 775 780

Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp

785 790 795 800

Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn

805 810 815

Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg

820 825 830

Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro

835 840 845

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

850 855 860

Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp

865 870 875 880

Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp

885 890 895

Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser

900 905 910

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

915 920 925

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

930 935 940

Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys

945 950 955 960

Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln

965 970 975

Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro

980 985 990

Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp

995 1000 1005

Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe

1010 1015 1020

Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg

1055 1060 1065

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

1070 1075 1080

Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro

1085 1090 1095

Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln

1100 1105 1110

Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro

1115 1120 1125

His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln

1130 1135 1140

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

1145 1150 1155

Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln

1160 1165 1170

Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys

1175 1180 1185

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

1190 1195 1200

Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala

1205 1210

<210> 39

<211> 454

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Met Asp Phe Phe Arg Val Val Glu Asn Gln Gln Pro Pro Ala Thr Met

1 5 10 15

Pro Leu Asn Val Ser Phe Thr Asn Arg Asn Tyr Asp Leu Asp Tyr Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Leu Glu Met Val Thr Glu Leu Leu Gly Gly Asp Met Val Asn Gln

115 120 125

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

130 135 140

Ile Gln Asp Cys Met Trp Ser Gly Phe Ser Ala Ala Ala Lys Leu Val

145 150 155 160

Ser Glu Lys Leu Ala Ser Tyr Gln Ala Ala Arg Lys Asp Ser Gly Ser

165 170 175

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

180 185 190

Leu Gln Asp Leu Ser Ala Ala Ala Ser Glu Cys Ile Asp Pro Ser Val

195 200 205

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

210 215 220

Ser Gln Asp Ser Ser Ala Phe Ser Pro Ser Ser Asp Ser Leu Leu Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Glu Glu Thr Pro Pro Thr Thr Ser Ser Asp Ser Glu Glu Glu Gln Glu

260 265 270

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

275 280 285

Gly Lys Arg Ser Glu Ser Gly Ser Pro Ser Ala Gly Gly His Ser Lys

290 295 300

Pro Pro His Ser Pro Leu Val Leu Lys Arg Cys His Val Ser Thr His

305 310 315 320

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

325 330 335

Ala Lys Arg Val Lys Leu Asp Ser Val Arg Val Leu Arg Gln Ile Ser

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Leu Lys Arg Ser Phe Phe Ala Leu Arg Asp Gln Ile Pro Glu Leu Glu

385 390 395 400

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

405 410 415

Tyr Ile Leu Ser Val Gln Ala Glu Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu

420 425 430

Asp Leu Leu Arg Lys Arg Arg Glu Gln Leu Lys His Lys Leu Glu Gln

435 440 445

Leu Arg Asn Ser Cys Ala

450

<210> 40

<211> 889

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Met Glu Glu Gly Ala Pro Arg Gln Pro Gly Pro Ser Gln Trp Pro Pro

1 5 10 15

Glu Asp Glu Lys Glu Val Ile Arg Arg Ala Ile Gln Lys Glu Leu Lys

20 25 30

Ile Lys Glu Gly Val Glu Asn Leu Arg Arg Val Ala Thr Asp Arg Arg

35 40 45

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

50 55 60

Glu Gln Leu His Gly Glu Leu Arg Glu Leu His Ala Arg Ile Leu Leu

65 70 75 80

Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Ala Glu Pro Val Ala Ser Gly Pro Arg

85 90 95

Pro Trp Ala Glu Gln Leu Arg Ala Arg His Leu Glu Ala Leu Arg Arg

100 105 110

Gln Leu His Val Glu Leu Lys Val Lys Gln Gly Ala Glu Asn Met Thr

115 120 125

His Thr Cys Ala Ser Gly Thr Pro Lys Glu Arg Lys Leu Leu Ala Ala

130 135 140

Ala Gln Gln Met Leu Arg Asp Ser Gln Leu Lys Val Ala Leu Leu Arg

145 150 155 160

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

165 170 175

Glu Leu Leu Ala Glu Glu Leu Gln His Arg Leu His Val Glu Ala Ala
180 185 190
Val Ala Glu Gly Ala Lys Asn Val Val Lys Leu Leu Ser Ser Arg Arg
195 200 205
Thr Gln Asp Arg Lys Ala Leu Ala Glu Ala Gln Ala Gln Leu Gln Glu
210 215 220
Ser Ser Gln Lys Leu Asp Leu Leu Arg Leu Ala Leu Glu Gln Leu Leu

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

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

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

420 425 430

Phe Ser Lys Arg Arg Gly Gln Asp Phe Leu Arg Ala Ser Gln Met Asn

435 440 445

Leu Gly Met Ala Ala Trp Gly Arg Leu Val Met Asn Leu Leu Pro Pro

450 455 460

Cys Ser Ser Pro Ser Thr Ile Ser Pro Pro Lys Gly Cys Pro Arg Thr

465 470 475 480

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

485 490 495

Leu Pro Lys Lys Thr Pro Leu Gly Glu Glu Met Thr Pro Pro Pro Lys

500 505 510

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

515 520 525

Arg Thr Lys Arg Pro His Met Glu Pro Arg Thr Arg Arg Gly Pro Ser

530 535 540

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

545 550 555 560

Cys Leu Ala Val Leu Gly Arg Gly His Phe Gly Lys Val Leu Leu Val

565 570 575

Gln Phe Lys Gly Thr Gly Lys Tyr Tyr Ala Ile Lys Ala Leu Lys Lys

580 585 590

Gln Glu Val Leu Ser Arg Asp Glu Ile Glu Ser Leu Tyr Cys Glu Lys

595 600 605

Arg Ile Leu Glu Ala Val Gly Cys Thr Gly His Pro Phe Leu Leu Ser

610 615 620

Leu Leu Ala Cys Phe Gln Thr Ser Ser His Ala Cys Phe Val Thr Glu

625 630 635 640

Phe Val Pro Gly Gly Asp Leu Met Met Gln Ile His Glu Asp Val Phe

645 650 655

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

660 665 670

Gln Phe Leu His Glu Lys Lys Ile Ile Tyr Arg Asp Leu Lys Leu Asp

675 680 685

Asn Leu Leu Leu Asp Ala Gln Gly Phe Leu Lys Ile Ala Asp Phe Gly

690 695 700

Leu Cys Lys Glu Gly Ile Gly Phe Gly Asp Arg Thr Ser Thr Phe Cys

705 710 715 720

Gly Thr Pro Glu Phe Leu Ala Pro Glu Val Leu Thr Gln Glu Ala Tyr

725 730 735

Thr Arg Ala Val Asp Trp Trp Gly Leu Gly Val Leu Leu Tyr Glu Met

740 745 750

Leu Val Gly Glu Cys Pro Phe Pro Gly Asp Thr Glu Glu Glu Val Phe

755 760 765

Asp Cys Ile Val Asn Met Asp Ala Pro Tyr Pro Gly Phe Leu Ser Val

770 775 780

Gln Gly Leu Glu Phe Ile Gln Lys Leu Leu Gln Lys Cys Pro Glu Lys

785 790 795 800

Arg Leu Gly Ala Gly Glu Gln Asp Ala Glu Glu Ile Lys Val Gln Pro

805 810 815

Phe Phe Arg Thr Thr Asn Trp Gln Ala Leu Leu Ala Arg Thr Ile Gln

820 825 830

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

835 840 845

Glu Gly Glu Phe Thr Gly Leu Pro Pro Ala Leu Thr Pro Pro Ala Pro

850 855 860

His Ser Leu Leu Thr Ala Arg Gln Gln Ala Ala Phe Arg Asp Phe Asp

865 870 875 880

Phe Val Ser Glu Arg Phe Leu Glu Pro

885

<210> 41

<211> 1056

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Met Ala Ser Gln Pro Asn Ser Ser Ala Lys Lys Lys Glu Glu Lys Gly
1 5 10 15

Lys Asn Ile Gln Val Val Val Arg Cys Arg Pro Phe Asn Leu Ala Glu
20 25 30

Arg Lys Ala Ser Ala His Ser Ile Val Glu Cys Asp Pro Val Arg Lys
35 40 45

Glu Val Ser Val Arg Thr Gly Gly Leu Ala Asp Lys Ser Ser Arg Lys
50 55 60

Thr Tyr Thr Phe Asp Met Val Phe Gly Ala Ser Thr Lys Gln Ile Asp
65 70 75 80

Val Tyr Arg Ser Val Val Cys Pro Ile Leu Asp Glu Val Ile Met Gly
85 90 95

Tyr Asn Cys Thr Ile Phe Ala Tyr Gly Gln Thr Gly Thr Gly Lys Thr
100 105 110

Phe Thr Met Glu Gly Glu Arg Ser Pro Asn Glu Glu Tyr Thr Trp Glu
115 120 125

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

Glu Lys Leu Thr Asp Asn Gly Thr Glu Phe Ser Val Lys Val Ser Leu
145 150 155 160

Leu Glu Ile Tyr Asn Glu Glu Leu Phe Asp Leu Leu Asn Pro Ser Ser
165 170 175

Asp Val Ser Glu Arg Leu Gln Met Phe Asp Asp Pro Arg Asn Lys Arg
180 185 190

Gly Val Ile Ile Lys Gly Leu Glu Glu Ile Thr Val His Asn Lys Asp
195 200 205

Glu Val Tyr Gln Ile Leu Glu Lys Gly Ala Ala Lys Arg Thr Thr Ala
210 215 220

Ala Thr Leu Met Asn Ala Tyr Ser Ser Arg Ser His Ser Val Phe Ser

225 230 235 240

Val Thr Ile His Met Lys Glu Thr Thr Ile Asp Gly Glu Glu Leu Val

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Arg Thr Pro His Val Pro Tyr Arg Glu Ser Lys Leu Thr Arg Ile Leu

305 310 315 320

Gln Asp Ser Leu Gly Gly Arg Thr Arg Thr Ser Ile Ile Ala Thr Ile

325 330 335

Ser Pro Ala Ser Leu Asn Leu Glu Glu Thr Leu Ser Thr Leu Glu Tyr

340 345 350

Ala His Arg Ala Lys Asn Ile Leu Asn Lys Pro Glu Val Asn Gln Lys

355 360 365

Leu Thr Lys Lys Ala Leu Ile Lys Glu Tyr Thr Glu Glu Ile Glu Arg

370 375 380

Leu Lys Arg Asp Leu Ala Ala Ala Arg Glu Lys Asn Gly Val Tyr Ile

385 390 395 400

Ser Glu Glu Asn Phe Arg Val Met Ser Gly Lys Leu Thr Val Gln Glu

405 410 415

Glu Gln Ile Val Glu Leu Ile Glu Lys Ile Gly Ala Val Glu Glu Glu

420 425 430

Leu Asn Arg Val Thr Glu Leu Phe Met Asp Asn Lys Asn Glu Leu Asp

435 440 445

Gln Cys Lys Ser Asp Leu Gln Asn Lys Thr Gln Glu Leu Glu Thr Thr

450 455 460

Gln Lys His Leu Gln Glu Thr Lys Leu Gln Leu Val Lys Glu Glu Tyr

465 470 475 480

Ile Thr Ser Ala Leu Glu Ser Thr Glu Glu Lys Leu His Asp Ala Ala

485 490 495

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

500 505 510

Leu His Ser Lys Leu Asp Arg Lys Lys Ala Val Asp Gln His Asn Ala

515 520 525

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

530 535 540

Met Glu Glu Leu Ile Lys Asp Gly Ser Ser Lys Gln Lys Ala Met Leu

545 550 555 560

Glu Val His Lys Thr Leu Phe Gly Asn Leu Leu Ser Ser Ser Val Ser

565 570 575

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

580 585 590

Pro Glu Asn Val Ser Thr His Val Ser Gln Ile Phe Asn Met Ile Leu

595 600 605

Lys Glu Gln Ser Leu Ala Ala Glu Ser Lys Thr Val Leu Gln Glu Leu

610 615 620

Ile Asn Val Leu Lys Thr Asp Leu Leu Ser Ser Leu Glu Met Ile Leu

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

Lys Glu Leu Asp Gly Phe Leu Ser Ile Leu Cys Asn Asn Leu His Glu

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

Glu Leu Cys Lys Leu Met Asn Leu Trp Thr Glu Arg Phe Cys Ala Leu

725 730 735

Glu Glu Lys Cys Glu Asn Ile Gln Lys Pro Leu Ser Ser Val Gln Glu

740 745 750

Asn Ile Gln Gln Lys Ser Lys Asp Ile Val Asn Lys Met Thr Phe His

755 760 765

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

770 775 780

Asn Phe Asn Gln Glu Gly Thr Lys Leu Val Glu Glu Ser Val Lys His

785 790 795 800

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

805 810 815

Gln Arg Cys Glu Ser Leu Asn Thr Arg Thr Val Tyr Phe Ser Glu Gln

820 825 830

Trp Val Ser Ser Leu Asn Glu Arg Glu Gln Glu Leu His Asn Leu Leu

835 840 845

Glu Val Val Ser Gln Cys Cys Glu Ala Ser Ser Ser Asp Ile Thr Glu

850 855 860

Lys Ser Asp Gly Arg Lys Ala Ala His Glu Lys Gln His Asn Ile Phe

865 870 875 880

Leu Asp Gln Met Thr Ile Asp Glu Asp Lys Leu Ile Ala Gln Asn Leu

885 890 895

Glu Leu Asn Glu Thr Ile Lys Ile Gly Leu Thr Lys Leu Asn Cys Phe

900 905 910

Leu Glu Gln Asp Leu Lys Leu Asp Ile Pro Thr Gly Thr Thr Pro Gln

915 920 925

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

930 935 940

Glu His Leu Leu Asp Gln Leu Lys Arg Lys Gln Pro Glu Leu Leu Met

945 950 955 960

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

965 970 975

Asp Val Glu Glu Ala Val Leu Gly Gln Tyr Thr Glu Glu Pro Leu Ser
980 985 990
Gln Glu Pro Ser Val Asp Ala Gly Val Asp Cys Ser Ser Ile Gly Gly

995 1000 1005
Val Pro Phe Phe Gln His Lys Lys Ser His Gly Lys Asp Lys Glu
1010 1015 1020
Asn Arg Gly Ile Asn Thr Leu Glu Arg Ser Lys Val Glu Glu Thr
1025 1030 1035
Thr Glu His Leu Val Thr Lys Ser Arg Leu Pro Leu Arg Ala Gln
1040 1045 1050
Ile Asn Leu
1055
<210> 42
<211> 2825

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 42
Met Tyr Ala Ser Leu Gly Ser Gly Pro Val Ala Pro Leu Pro Ala Ser
1 5 10 15
Val Pro Pro Ser Val Leu Gly Ser Trp Ser Thr Gly Gly Ser Arg Ser
20 25 30
Cys Val Arg Gln Glu Thr Lys Ser Pro Gly Gly Ala Arg Thr Ser Gly
35 40 45
His Trp Ala Ser Val Trp Gln Glu Val Leu Lys Gln Leu Gln Gly Ser
50 55 60

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

115 120 125

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

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

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

Ser Ser Gln Asp Ser Cys Ile Ser Met Arg Gln Ser Gly Cys Leu Pro
325 330 335
Leu Leu Ile Gln Leu Leu His Gly Asn Asp Lys Asp Ser Val Leu Leu
340 345 350
Gly Asn Ser Arg Gly Ser Lys Glu Ala Arg Ala Arg Ala Ser Ala Ala
355 360 365

Leu His Asn Ile Ile His Ser Gln Pro Asp Asp Lys Arg Gly Arg Arg
370 375 380

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

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

Ala Gln Leu Lys Ser Glu Ser Glu Asp Leu Gln Gln Val Ile Ala Ser
515 520 525
Val Leu Arg Asn Leu Ser Trp Arg Ala Asp Val Asn Ser Lys Lys Thr
530 535 540
Leu Arg Glu Val Gly Ser Val Lys Ala Leu Met Glu Cys Ala Leu Glu
545 550 555 560
Val Lys Lys Glu Ser Thr Leu Lys Ser Val Leu Ser Ala Leu Trp Asn
565 570 575

Leu Ser Ala His Cys Thr Glu Asn Lys Ala Asp Ile Cys Ala Val Asp
580 585 590
Gly Ala Leu Ala Phe Leu Val Gly Thr Leu Thr Tyr Arg Ser Gln Thr
595 600 605
Asn Thr Leu Ala Ile Ile Glu Ser Gly Gly Gly Ile Leu Arg Asn Val

610 615 620

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

625 630 635 640

Asn Asn Cys Leu Gln Thr Leu Leu Gln His Leu Lys Ser His Ser Leu

645 650 655

Thr Ile Val Ser Asn Ala Cys Gly Thr Leu Trp Asn Leu Ser Ala Arg

660 665 670

Asn Pro Lys Asp Gln Glu Ala Leu Trp Asp Met Gly Ala Val Ser Met

675 680 685

Leu Lys Asn Leu Ile His Ser Lys His Lys Met Ile Ala Met Gly Ser

690 695 700

Ala Ala Ala Leu Arg Asn Leu Met Ala Asn Arg Pro Ala Lys Tyr Lys

705 710 715 720

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

725 730 735

Arg Lys Gln Lys Ala Leu Glu Ala Glu Leu Asp Ala Gln His Leu Ser

740 745 750

Glu Thr Phe Asp Asn Ile Asp Asn Leu Ser Pro Lys Ala Ser His Arg

755 760 765

Ser Lys Gln Arg His Lys Gln Ser Leu Tyr Gly Asp Tyr Val Phe Asp

770 775 780

Thr Asn Arg His Asp Asp Asn Arg Ser Asp Asn Phe Asn Thr Gly Asn

785 790 795 800

Met Thr Val Leu Ser Pro Tyr Leu Asn Thr Thr Val Leu Pro Ser Ser

805 810 815

Ser Ser Ser Arg Gly Ser Leu Asp Ser Ser Arg Ser Glu Lys Asp Arg

820 825 830

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

835 840 845

Thr Glu Asn Pro Gly Thr Ser Ser Lys Arg Gly Leu Gln Ile Ser Thr

850 855 860

Thr Ala Ala Gln Ile Ala Lys Val Met Glu Glu Val Ser Ala Ile His
865 870 875 880
Thr Ser Gln Glu Asp Arg Ser Ser Gly Ser Thr Thr Glu Leu His Cys
885 890 895

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

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

Ser Pro Ser Gln Asn Glu Arg Trp Ala Arg Pro Lys His Ile Ile
1025 1030 1035
Glu Asp Glu Ile Lys Gln Ser Glu Gln Arg Gln Ser Arg Asn Gln
1040 1045 1050
Ser Thr Thr Tyr Pro Val Tyr Thr Glu Ser Thr Asp Asp Lys His
1055 1060 1065
Leu Lys Phe Gln Pro His Phe Gly Gln Gln Glu Cys Val Ser Pro
1070 1075 1080

Tyr Arg Ser Arg Gly Ala Asn Gly Ser Glu Thr Asn Arg Val Gly
1085 1090 1095
Ser Asn His Gly Ile Asn Gln Asn Val Ser Gln Ser Leu Cys Gln

1100 1105 1110

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

1115 1120 1125

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

1130 1135 1140

Tyr Ser Ile Lys Tyr Asn Glu Glu Lys Arg His Val Asp Gln Pro

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

Lys Gln Ser Phe Ser Phe Ser Lys Ser Ser Ser Gly Gln Ser Ser

1175 1180 1185

Lys Thr Glu His Met Ser Ser Ser Ser Glu Asn Thr Ser Thr Pro

1190 1195 1200

Ser Ser Asn Ala Lys Arg Gln Asn Gln Leu His Pro Ser Ser Ala

1205 1210 1215

Gln Ser Arg Ser Gly Gln Pro Gln Lys Ala Ala Thr Cys Lys Val

1220 1225 1230

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

1235 1240 1245

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

1250 1255 1260

Ser Ala Glu Asp Glu Ile Gly Cys Asn Gln Thr Thr Gln Glu Ala

1265 1270 1275

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

1280 1285 1290

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

1295 1300 1305

Ser Gln His Pro Arg Thr Lys Ser Ser Arg Leu Gln Gly Ser Ser

1310 1315 1320

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

1325 1330 1335

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

Ala Ser  Ser Val Gln Ser Glu  Pro Cys Ser Gly Met  Val Ser Gly
    1385                1390                1395
Ile Ile  Ser Pro Ser Asp Leu  Pro Asp Ser Pro Gly  Gln Thr Met
    1400                1405                1410
Pro Pro  Ser Arg Ser Lys Thr  Pro Pro Pro Pro Pro  Gln Thr Ala
    1415                1420                1425
Gln Thr  Lys Arg Glu Val Pro  Lys Asn Lys Ala Pro  Thr Ala Glu
    1430                1435                1440

Lys Arg  Glu Ser Gly Pro Lys  Gln Ala Ala Val Asn  Ala Ala Val
    1445                1450                1455
Gln Arg  Val Gln Val Leu Pro  Asp Ala Asp Thr Leu  Leu His Phe
    1460                1465                1470
Ala Thr  Glu Ser Thr Pro Asp  Gly Phe Ser Cys Ser  Ser Ser Leu
    1475                1480                1485
Ser Ala  Leu Ser Leu Asp Glu  Pro Phe Ile Gln Lys  Asp Val Glu
    1490                1495                1500

Leu Arg  Ile Met Pro Pro Val  Gln Glu Asn Asp Asn  Gly Asn Glu
    1505                1510                1515
Thr Glu  Ser Glu Gln Pro Lys  Glu Ser Asn Glu Asn  Gln Glu Lys
    1520                1525                1530
Glu Ala  Glu Lys Thr Ile Asp  Ser Glu Lys Asp Leu  Leu Asp Asp
    1535                1540                1545
Ser Asp  Asp Asp Asp Ile Glu  Ile Leu Glu Glu Cys  Ile Ile Ser
    1550                1555                1560

Ala Met  Pro Thr Lys Ser Ser  Arg Lys Ala Lys Lys  Pro Ala Gln
```

1565 1570 1575

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

1580 1585 1590

Leu Pro Val Tyr Lys Leu Leu Pro Ser Gln Asn Arg Leu Gln Pro

1595 1600 1605

Gln Lys His Val Ser Phe Thr Pro Gly Asp Asp Met Pro Arg Val

1610 1615 1620

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

1625 1630 1635

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

1640 1645 1650

Gly Glu Gly Val Arg Gly Gly Ala Gln Ser Gly Glu Phe Glu Lys

1655 1660 1665

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

1670 1675 1680

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

1685 1690 1695

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

1700 1705 1710

Met Pro Lys Gly Lys Ser His Lys Pro Phe Arg Val Lys Lys Ile

1715 1720 1725

Met Asp Gln Val Gln Gln Ala Ser Ala Ser Ser Ser Ala Pro Asn

1730 1735 1740

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

1745 1750 1755

Lys Pro Ile Pro Gln Asn Thr Glu Tyr Arg Thr Arg Val Arg Lys

1760 1765 1770

Asn Ala Asp Ser Lys Asn Asn Leu Asn Ala Glu Arg Val Phe Ser

1775 1780 1785

Asp Asn Lys Asp Ser Lys Lys Gln Asn Leu Lys Asn Asn Ser Lys

1790 1795 1800

Val Phe Asn Asp Lys Leu Pro Asn Asn Glu Asp Arg Val Arg Gly
1805 1810 1815
Ser Phe Ala Phe Asp Ser Pro His His Tyr Thr Pro Ile Glu Gly
1820 1825 1830
Thr Pro Tyr Cys Phe Ser Arg Asn Asp Ser Leu Ser Ser Leu Asp
1835 1840 1845
Phe Asp Asp Asp Asp Val Asp Leu Ser Arg Glu Lys Ala Glu Leu
1850 1855 1860

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

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

Pro Gln Ala Ser Gly Tyr Ala Pro Lys Ser Phe His Val Glu Asp
1985 1990 1995
Thr Pro Val Cys Phe Ser Arg Asn Ser Ser Leu Ser Ser Leu Ser
2000 2005 2010
Ile Asp Ser Glu Asp Asp Leu Leu Gln Glu Cys Ile Ser Ser Ala
2015 2020 2025
Met Pro Lys Lys Lys Lys Pro Ser Arg Leu Lys Gly Asp Asn Glu

2030 2035 2040

Lys His Ser Pro Arg Asn Met Gly Gly Ile Leu Gly Glu Asp Leu
2045 2050 2055
Thr Leu Asp Leu Lys Asp Ile Gln Arg Pro Asp Ser Glu His Gly
2060 2065 2070
Leu Ser Pro Asp Ser Glu Asn Phe Asp Trp Lys Ala Ile Gln Glu
2075 2080 2085
Gly Ala Asn Ser Ile Val Ser Ser Leu His Gln Ala Ala Ala Ala
2090 2095 2100

Ala Cys Leu Ser Arg Gln Ala Ser Ser Asp Ser Asp Ser Ile Leu
2105 2110 2115
Ser Leu Lys Ser Gly Ile Ser Leu Gly Ser Pro Phe His Leu Thr
2120 2125 2130
Pro Asp Gln Glu Glu Lys Pro Phe Thr Ser Asn Lys Gly Pro Arg
2135 2140 2145
Ile Leu Lys Pro Gly Glu Lys Ser Thr Leu Glu Thr Lys Lys Ile
2150 2155 2160

Glu Ser Glu Ser Lys Gly Ile Lys Gly Gly Lys Lys Val Tyr Lys
2165 2170 2175
Ser Leu Ile Thr Gly Lys Val Arg Ser Asn Ser Glu Ile Ser Gly
2180 2185 2190
Gln Met Lys Gln Pro Leu Gln Ala Asn Met Pro Ser Ile Ser Arg
2195 2200 2205
Gly Arg Thr Met Ile His Ile Pro Gly Val Arg Asn Ser Ser Ser
2210 2215 2220

Ser Thr Ser Pro Val Ser Lys Lys Gly Pro Pro Leu Lys Thr Pro
2225 2230 2235
Ala Ser Lys Ser Pro Ser Glu Gly Gln Thr Ala Thr Thr Ser Pro
2240 2245 2250
Arg Gly Ala Lys Pro Ser Val Lys Ser Glu Leu Ser Pro Val Ala
2255 2260 2265

```
Arg Gln  Thr Ser Gln Ile Gly  Gly Ser Ser Lys Ala  Pro Ser Arg
    2270                 2275                 2280

Ser Gly  Ser Arg Asp Ser Thr  Pro Ser Arg Pro Ala  Gln Gln Pro
    2285                 2290                 2295
Leu Ser  Arg Pro Ile Gln Ser  Pro Gly Arg Asn Ser  Ile Ser Pro
    2300                 2305                 2310
Gly Arg  Asn Gly Ile Ser Pro  Pro Asn Lys Leu Ser  Gln Leu Pro
    2315                 2320                 2325
Arg Thr  Ser Ser Pro Ser Thr  Ala Ser Thr Lys Ser  Ser Gly Ser
    2330                 2335                 2340

Gly Lys  Met Ser Tyr Thr Ser  Pro Gly Arg Gln Met  Ser Gln Gln
    2345                 2350                 2355
Asn Leu  Thr Lys Gln Thr Gly  Leu Ser Lys Asn Ala  Ser Ser Ile
    2360                 2365                 2370
Pro Arg  Ser Glu Ser Ala Ser  Lys Gly Leu Asn Gln  Met Asn Asn
    2375                 2380                 2385
Gly Asn  Gly Ala Asn Lys Lys  Val Glu Leu Ser Arg  Met Ser Ser
    2390                 2395                 2400

Thr Lys  Ser Ser Gly Ser Glu  Ser Asp Arg Ser Glu  Arg Pro Val
    2405                 2410                 2415
Leu Val  Arg Gln Ser Thr Phe  Ile Lys Glu Ala Pro  Ser Pro Thr
    2420                 2425                 2430
Leu Arg  Arg Lys Leu Glu Glu  Ser Ala Ser Phe Glu  Ser Leu Ser
    2435                 2440                 2445
Pro Ser  Ser Arg Pro Ala Ser  Pro Thr Arg Ser Gln  Ala Gln Thr
    2450                 2455                 2460

Pro Val  Leu Ser Pro Ser Leu  Pro Asp Met Ser Leu  Ser Thr His
    2465                 2470                 2475
Ser Ser  Val Gln Ala Gly Gly  Trp Arg Lys Leu Pro  Pro Asn Leu
    2480                 2485                 2490
Ser Pro  Thr Ile Glu Tyr Asn  Asp Gly Arg Pro Ala  Lys Arg His
```

2495 2500 2505

Asp Ile Ala Arg Ser His Ser Glu Ser Pro Ser Arg Leu Pro Ile

2510 2515 2520

Asn Arg Ser Gly Thr Trp Lys Arg Glu His Ser Lys His Ser Ser

2525 2530 2535

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

2540 2545 2550

Ser Ile Leu Ser Ala Ser Ser Glu Ser Ser Glu Lys Ala Lys Ser

2555 2560 2565

Glu Asp Glu Lys His Val Asn Ser Ile Ser Gly Thr Lys Gln Ser

2570 2575 2580

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

2585 2590 2595

Glu Asn Glu Phe Ser Pro Thr Asn Ser Thr Ser Gln Thr Val Ser

2600 2605 2610

Ser Gly Ala Thr Asn Gly Ala Glu Ser Lys Thr Leu Ile Tyr Gln

2615 2620 2625

Met Ala Pro Ala Val Ser Lys Thr Glu Asp Val Trp Val Arg Ile

2630 2635 2640

Glu Asp Cys Pro Ile Asn Asn Pro Arg Ser Gly Arg Ser Pro Thr

2645 2650 2655

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

2660 2665 2670

Pro Asn Ile Lys Asp Ser Lys Asp Asn Gln Ala Lys Gln Asn Val

2675 2680 2685

Gly Asn Gly Ser Val Pro Met Arg Thr Val Gly Leu Glu Asn Arg

2690 2695 2700

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

2705 2710 2715

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

2720 2725 2730

Asn Glu Ser Ser Ile Val Glu Arg Thr Pro Phe Ser Ser Ser Ser

2735 2740 2745

Ser Ser Lys His Ser Ser Pro Ser Gly Thr Val Ala Ala Arg Val

2750 2755 2760

Thr Pro Phe Asn Tyr Asn Pro Ser Pro Arg Lys Ser Ser Ala Asp

2765 2770 2775

Ser Thr Ser Ala Arg Pro Ser Gln Ile Pro Thr Pro Val Asn Asn

2780 2785 2790

Asn Thr Lys Lys Arg Asp Ser Lys Thr Asp Ser Thr Glu Ser Ser

2795 2800 2805

Gly Thr Gln Ser Pro Lys Arg His Ser Gly Ser Tyr Leu Val Thr

2810 2815 2820

Ser Val

2825

<210> 43

<211> 1863

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Met Asp Leu Ser Ala Leu Arg Val Glu Glu Val Gln Asn Val Ile Asn

1 5 10 15

Ala Met Gln Lys Ile Leu Glu Cys Pro Ile Cys Leu Glu Leu Ile Lys

20 25 30

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

35 40 45

Leu Lys Leu Leu Asn Gln Lys Lys Gly Pro Ser Gln Cys Pro Leu Cys

50 55 60

Lys Asn Asp Ile Thr Lys Arg Ser Leu Gln Glu Ser Thr Arg Phe Ser

65 70 75 80

Gln Leu Val Glu Glu Leu Leu Lys Ile Ile Cys Ala Phe Gln Leu Asp

85 90 95

Thr Gly Leu Glu Tyr Ala Asn Ser Tyr Asn Phe Ala Lys Lys Glu Asn

100 105 110

Asn Ser Pro Glu His Leu Lys Asp Glu Val Ser Ile Ile Gln Ser Met

115 120 125

Gly Tyr Arg Asn Arg Ala Lys Arg Leu Leu Gln Ser Glu Pro Glu Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Val Tyr Ile Glu Leu Gly Ser Asp Ser Ser Glu Asp Thr Val Asn

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ala Cys Glu Phe Ser Glu Thr Asp Val Thr Asn Thr Glu His His Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Leu Leu Leu Thr Lys Asp Arg Met Asn Val Glu Lys Ala Glu Phe

290 295 300

Cys Asn Lys Ser Lys Gln Pro Gly Leu Ala Arg Ser Gln His Asn Arg

305 310 315 320

Trp Ala Gly Ser Lys Glu Thr Cys Asn Asp Arg Arg Thr Pro Ser Thr

325 330 335

Glu Lys Lys Val Asp Leu Asn Ala Asp Pro Leu Cys Glu Arg Lys Glu

340 345 350

```
Trp Asn Lys Gln Lys Leu Pro Cys Ser Glu Asn Pro Arg Asp Thr Glu
        355                 360                 365
Asp Val Pro Trp Ile Thr Leu Asn Ser Ser Ile Gln Lys Val Asn Glu

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

        435                 440                 445
Ser Lys Ser Val Glu Ser Asn Ile Glu Asp Lys Ile Phe Gly Lys Thr
    450                 455                 460
Tyr Arg Lys Lys Ala Ser Leu Pro Asn Leu Ser His Val Thr Glu Asn
465                 470                 475                 480
Leu Ile Ile Gly Ala Phe Val Thr Glu Pro Gln Ile Ile Gln Glu Arg
                485                 490                 495
Pro Leu Thr Asn Lys Leu Lys Arg Lys Arg Arg Pro Thr Ser Gly Leu

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

                565                 570                 575
Glu Ser Ala Phe Lys Thr Lys Ala Glu Pro Ile Ser Ser Ser Ile Ser
            580                 585                 590
Asn Met Glu Leu Glu Leu Asn Ile His Asn Ser Lys Ala Pro Lys Lys
```

595 600 605

Asn Arg Leu Arg Arg Lys Ser Ser Thr Arg His Ile His Ala Leu Glu

610 615 620

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

625 630 635 640

Ile Asp Ser Cys Ser Ser Ser Glu Glu Ile Lys Lys Lys Lys Tyr Asn

645 650 655

Gln Met Pro Val Arg His Ser Arg Asn Leu Gln Leu Met Glu Gly Lys

660 665 670

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

675 680 685

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

690 695 700

Ala Pro Gly Ser Phe Thr Lys Cys Ser Asn Thr Ser Glu Leu Lys Glu

705 710 715 720

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

725 730 735

Thr Val Lys Val Ser Asn Asn Ala Glu Asp Pro Lys Asp Leu Met Leu

740 745 750

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

755 760 765

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

770 775 780

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

785 790 795 800

Cys Val Ser Gln Cys Ala Ala Phe Glu Asn Pro Lys Gly Leu Ile His

805 810 815

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

820 825 830

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

835 840 845

Glu Ser Glu Leu Asp Ala Gln Tyr Leu Gln Asn Thr Phe Lys Val Ser
850 855 860
Lys Arg Gln Ser Phe Ala Pro Phe Ser Asn Pro Gly Asn Ala Glu Glu
865 870 875 880
Glu Cys Ala Thr Phe Ser Ala His Ser Gly Ser Leu Lys Lys Gln Ser

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

945 950 955 960
Asn Glu Thr Gly Leu Ile Thr Pro Asn Lys His Gly Leu Leu Gln Asn
965 970 975
Pro Tyr Arg Ile Pro Pro Leu Phe Pro Ile Lys Ser Phe Val Lys Thr
980 985 990
Lys Cys Lys Lys Asn Leu Leu Glu Glu Asn Phe Glu Glu His Ser Met
995 1000 1005
Ser Pro Glu Arg Glu Met Gly Asn Glu Asn Ile Pro Ser Thr Val

1010 1015 1020
Ser Thr Ile Ser Arg Asn Asn Ile Arg Glu Asn Val Phe Lys Glu
1025 1030 1035
Ala Ser Ser Ser Asn Ile Asn Glu Val Gly Ser Ser Thr Asn Glu
1040 1045 1050
Val Gly Ser Ser Ile Asn Glu Ile Gly Ser Ser Asp Glu Asn Ile
1055 1060 1065
Gln Ala Glu Leu Gly Arg Asn Arg Gly Pro Lys Leu Asn Ala Met

1070 1075 1080
Leu Arg Leu Gly Val Leu Gln Pro Glu Val Tyr Lys Gln Ser Leu

1085 1090 1095

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

1100 1105 1110

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

1115 1120 1125

Ile Ser Asp Asn Leu Glu Gln Pro Met Gly Ser Ser His Ala Ser

1130 1135 1140

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

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

Ser Ala Val Phe Ser Lys Ser Val Gln Lys Gly Glu Leu Ser Arg

1175 1180 1185

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

1190 1195 1200

Arg Gly Ala Lys Lys Leu Glu Ser Ser Glu Glu Asn Leu Ser Ser

1205 1210 1215

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

1220 1225 1230

Val Asn Asn Ile Pro Ser Gln Ser Thr Arg His Ser Thr Val Ala

1235 1240 1245

Thr Glu Cys Leu Ser Lys Asn Thr Glu Glu Asn Leu Leu Ser Leu

1250 1255 1260

Lys Asn Ser Leu Asn Asp Cys Ser Asn Gln Val Ile Leu Ala Lys

1265 1270 1275

Ala Ser Gln Glu His His Leu Ser Glu Glu Thr Lys Cys Ser Ala

1280 1285 1290

Ser Leu Phe Ser Ser Gln Cys Ser Glu Leu Glu Asp Leu Thr Ala

1295 1300 1305

Asn Thr Asn Thr Gln Asp Pro Phe Leu Ile Gly Ser Ser Lys Gln

1310 1315 1320

Met Arg His Gln Ser Glu Ser Gln Gly Val Gly Leu Ser Asp Lys

1325 1330 1335

Glu Leu Val Ser Asp Asp Glu Glu Arg Gly Thr Gly Leu Glu Glu

1340 1345 1350

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

1355 1360 1365

Ala Ser Gly Cys Glu Ser Glu Thr Ser Val Ser Glu Asp Cys Ser

1370 1375 1380

Gly Leu Ser Ser Gln Ser Asp Ile Leu Thr Thr Gln Gln Arg Asp

1385 1390 1395

Thr Met Gln His Asn Leu Ile Lys Leu Gln Gln Glu Met Ala Glu

1400 1405 1410

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

1415 1420 1425

Tyr Pro Ser Ile Ile Ser Asp Ser Ser Ala Leu Glu Asp Leu Arg

1430 1435 1440

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

1445 1450 1455

Lys Ser Ser Glu Tyr Pro Ile Ser Gln Asn Pro Glu Gly Leu Ser

1460 1465 1470

Ala Asp Lys Phe Glu Val Ser Ala Asp Ser Ser Thr Ser Lys Asn

1475 1480 1485

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

1490 1495 1500

Leu Asp Asp Arg Trp Tyr Met His Ser Cys Ser Gly Ser Leu Gln

1505 1510 1515

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

1520 1525 1530

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

1535 1540 1545

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

1550 1555 1560

Leu Glu Ser Gly Ile Ser Leu Phe Ser Asp Asp Pro Glu Ser Asp

1565 1570 1575

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

1580 1585 1590

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

1595 1600 1605

Glu Ser Ala Gln Ser Pro Ala Ala Ala His Thr Thr Asp Thr Ala

1610 1615 1620

Gly Tyr Asn Ala Met Glu Glu Ser Val Ser Arg Glu Lys Pro Glu

1625 1630 1635

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

1640 1645 1650

Val Ser Gly Leu Thr Pro Glu Glu Phe Met Leu Val Tyr Lys Phe

1655 1660 1665

Ala Arg Lys His His Ile Thr Leu Thr Asn Leu Ile Thr Glu Glu

1670 1675 1680

Thr Thr His Val Val Met Lys Thr Asp Ala Glu Phe Val Cys Glu

1685 1690 1695

Arg Thr Leu Lys Tyr Phe Leu Gly Ile Ala Gly Gly Lys Trp Val

1700 1705 1710

Val Ser Tyr Phe Trp Val Thr Gln Ser Ile Lys Glu Arg Lys Met

1715 1720 1725

Leu Asn Glu His Asp Phe Glu Val Arg Gly Asp Val Val Asn Gly

1730 1735 1740

Arg Asn His Gln Gly Pro Lys Arg Ala Arg Glu Ser Gln Asp Arg

1745 1750 1755

Lys Ile Phe Arg Gly Leu Glu Ile Cys Cys Tyr Gly Pro Phe Thr

1760 1765 1770

Asn Met Pro Thr Asp Gln Leu Glu Trp Met Val Gln Leu Cys Gly

1775 1780 1785

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

1790 1795 1800

Val His Pro Ile Val Val Val Gln Pro Asp Ala Trp Thr Glu Asp

1805 1810 1815

Asn Gly Phe His Ala Ile Gly Gln Met Cys Glu Ala Pro Val Val

1820 1825 1830

Thr Arg Glu Trp Val Leu Asp Ser Val Ala Leu Tyr Gln Cys Gln

1835 1840 1845

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

1850 1855 1860

<210> 44

<211> 3418

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Met Pro Ile Gly Ser Lys Glu Arg Pro Thr Phe Phe Glu Ile Phe Lys

1 5 10 15

Thr Arg Cys Asn Lys Ala Asp Leu Gly Pro Ile Ser Leu Asn Trp Phe

20 25 30

Glu Glu Leu Ser Ser Glu Ala Pro Pro Tyr Asn Ser Glu Pro Ala Glu

35 40 45

Glu Ser Glu His Lys Asn Asn Asn Tyr Glu Pro Asn Leu Phe Lys Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Arg His Lys Ser Leu Arg Thr Val Lys Thr Lys Met Asp Gln Ala Asp

115 120 125

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

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

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

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

Asn Val Ala Asn Gln Lys Pro Phe Glu Ser Gly Ser Asp Lys Ile Ser
```

370 375 380

Lys Glu Val Val Pro Ser Leu Ala Cys Glu Trp Ser Gln Leu Thr Leu
385 390 395 400

Ser Gly Leu Asn Gly Ala Gln Met Glu Lys Ile Pro Leu Leu His Ile
405 410 415

Ser Ser Cys Asp Gln Asn Ile Ser Glu Lys Asp Leu Leu Asp Thr Glu
420 425 430

Asn Lys Arg Lys Lys Asp Phe Leu Thr Ser Glu Asn Ser Leu Pro Arg
435 440 445

Ile Ser Ser Leu Pro Lys Ser Glu Lys Pro Leu Asn Glu Glu Thr Val
450 455 460

Val Asn Lys Arg Asp Glu Glu Gln His Leu Glu Ser His Thr Asp Cys
465 470 475 480

Ile Leu Ala Val Lys Gln Ala Ile Ser Gly Thr Ser Pro Val Ala Ser
485 490 495

Ser Phe Gln Gly Ile Lys Lys Ser Ile Phe Arg Ile Arg Glu Ser Pro
500 505 510

Lys Glu Thr Phe Asn Ala Ser Phe Ser Gly His Met Thr Asp Pro Asn
515 520 525

Phe Lys Lys Glu Thr Glu Ala Ser Glu Ser Gly Leu Glu Ile His Thr
530 535 540

Val Cys Ser Gln Lys Glu Asp Ser Leu Cys Pro Asn Leu Ile Asp Asn
545 550 555 560

Gly Ser Trp Pro Ala Thr Thr Thr Gln Asn Ser Val Ala Leu Lys Asn
565 570 575

Ala Gly Leu Ile Ser Thr Leu Lys Lys Lys Thr Asn Lys Phe Ile Tyr
580 585 590

Ala Ile His Asp Glu Thr Ser Tyr Lys Gly Lys Lys Ile Pro Lys Asp
595 600 605

Gln Lys Ser Glu Leu Ile Asn Cys Ser Ala Gln Phe Glu Ala Asn Ala
610 615 620

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

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

Phe Gln Ser Gln Lys Ser Leu Leu Tyr Asp His Glu Asn Ala Ser Thr
755 760 765
Leu Ile Leu Thr Pro Thr Ser Lys Asp Val Leu Ser Asn Leu Val Met
770 775 780
Ile Ser Arg Gly Lys Glu Ser Tyr Lys Met Ser Asp Lys Leu Lys Gly
785 790 795 800
Asn Asn Tyr Glu Ser Asp Val Glu Leu Thr Lys Asn Ile Pro Met Glu
805 810 815

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

865 870 875 880

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

Lys Asp Leu Val Tyr Val Leu Ala Glu Glu Asn Lys Asn Ser Val Lys
945 950 955 960
Gln His Ile Lys Met Thr Leu Gly Gln Asp Leu Lys Ser Asp Ile Ser
965 970 975
Leu Asn Ile Asp Lys Ile Pro Glu Lys Asn Asn Asp Tyr Met Asn Lys
980 985 990
Trp Ala Gly Leu Leu Gly Pro Ile Ser Asn His Ser Phe Gly Gly Ser
995 1000 1005

Phe Arg Thr Ala Ser Asn Lys Glu Ile Lys Leu Ser Glu His Asn
1010 1015 1020
Ile Lys Lys Ser Lys Met Phe Phe Lys Asp Ile Glu Glu Gln Tyr
1025 1030 1035
Pro Thr Ser Leu Ala Cys Val Glu Ile Val Asn Thr Leu Ala Leu
1040 1045 1050
Asp Asn Gln Lys Lys Leu Ser Lys Pro Gln Ser Ile Asn Thr Val
1055 1060 1065

Ser Ala His Leu Gln Ser Ser Val Val Val Ser Asp Cys Lys Asn
1070 1075 1080
Ser His Ile Thr Pro Gln Met Leu Phe Ser Lys Gln Asp Phe Asn
1085 1090 1095
Ser Asn His Asn Leu Thr Pro Ser Gln Lys Ala Glu Ile Thr Glu
1100 1105 1110

```
Leu Ser  Thr Ile Leu Glu Glu  Ser Gly Ser Gln Phe  Glu Phe Thr
    1115                 1120                 1125

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

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

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

Ile Thr  Glu Asn Tyr Lys Arg  Asn Thr Glu Asn Glu  Asp Asn Lys
    1310                 1315                 1320
Tyr Thr  Ala Ala Ser Arg Asn  Ser His Asn Leu Glu  Phe Asp Gly
    1325                 1330                 1335
Ser Asp  Ser Ser Lys Asn Asp  Thr Val Cys Ile His  Lys Asp Glu
```

1340 1345 1350

Thr Asp Leu Leu Phe Thr Asp Gln His Asn Ile Cys Leu Lys Leu

1355 1360 1365

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

1370 1375 1380

Leu Ser Asp Leu Thr Phe Leu Glu Val Ala Lys Ala Gln Glu Ala

1385 1390 1395

Cys His Gly Asn Thr Ser Asn Lys Glu Gln Leu Thr Ala Thr Lys

1400 1405 1410

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

1415 1420 1425

Gln Thr Ala Ser Gly Lys Asn Ile Ser Val Ala Lys Glu Ser Phe

1430 1435 1440

Asn Lys Ile Val Asn Phe Phe Asp Gln Lys Pro Glu Glu Leu His

1445 1450 1455

Asn Phe Ser Leu Asn Ser Glu Leu His Ser Asp Ile Arg Lys Asn

1460 1465 1470

Lys Met Asp Ile Leu Ser Tyr Glu Glu Thr Asp Ile Val Lys His

1475 1480 1485

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

1490 1495 1500

Val Thr Phe Gln Gly Gln Pro Glu Arg Asp Glu Lys Ile Lys Glu

1505 1510 1515

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

1520 1525 1530

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

1535 1540 1545

Lys Glu Gln Gly Thr Ser Glu Ile Thr Ser Phe Ser His Gln Trp

1550 1555 1560

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

1565 1570 1575

```
Ala Cys  Glu Thr Ile Glu Ile  Thr Ala Ala Pro Lys  Cys Lys Glu
    1580                1585                1590
Met Gln  Asn Ser Leu Asn Asn  Asp Lys Asn Leu Val  Ser Ile Glu
    1595                1600                1605

Thr Val  Val Pro Pro Lys Leu  Leu Ser Asp Asn Leu  Cys Arg Gln
    1610                1615                1620
Thr Glu  Asn Leu Lys Thr Ser  Lys Ser Ile Phe Leu  Lys Val Lys
    1625                1630                1635
Val His  Glu Asn Val Glu Lys  Glu Thr Ala Lys Ser  Pro Ala Thr
    1640                1645                1650
Cys Tyr  Thr Asn Gln Ser Pro  Tyr Ser Val Ile Glu  Asn Ser Ala
    1655                1660                1665

Leu Ala  Phe Tyr Thr Ser Cys  Ser Arg Lys Thr Ser  Val Ser Gln
    1670                1675                1680
Thr Ser  Leu Leu Glu Ala Lys  Lys Trp Leu Arg Glu  Gly Ile Phe
    1685                1690                1695
Asp Gly  Gln Pro Glu Arg Ile  Asn Thr Ala Asp Tyr  Val Gly Asn
    1700                1705                1710
Tyr Leu  Tyr Glu Asn Asn Ser  Asn Ser Thr Ile Ala  Glu Asn Asp
    1715                1720                1725

Lys Asn  His Leu Ser Glu Lys  Gln Asp Thr Tyr Leu  Ser Asn Ser
    1730                1735                1740
Ser Met  Ser Asn Ser Tyr Ser  Tyr His Ser Asp Glu  Val Tyr Asn
    1745                1750                1755
Asp Ser  Gly Tyr Leu Ser Lys  Asn Lys Leu Asp Ser  Gly Ile Glu
    1760                1765                1770
Pro Val  Leu Lys Asn Val Glu  Asp Gln Lys Asn Thr  Ser Phe Ser
    1775                1780                1785

Lys Val  Ile Ser Asn Val Lys  Asp Ala Asn Ala Tyr  Pro Gln Thr
    1790                1795                1800
Val Asn  Glu Asp Ile Cys Val  Glu Glu Leu Val Thr  Ser Ser Ser
```

1805 1810 1815

Pro Cys Lys Asn Lys Asn Ala Ala Ile Lys Leu Ser Ile Ser Asn

1820 1825 1830

Ser Asn Asn Phe Glu Val Gly Pro Pro Ala Phe Arg Ile Ala Ser

1835 1840 1845

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

1850 1855 1860

Asp Ile Phe Thr Asp Ser Phe Ser Lys Val Ile Lys Glu Asn Asn

1865 1870 1875

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

1880 1885 1890

Tyr Glu Ala Leu Asp Asp Ser Glu Asp Ile Leu His Asn Ser Leu

1895 1900 1905

Asp Asn Asp Glu Cys Ser Thr His Ser His Lys Val Phe Ala Asp

1910 1915 1920

Ile Gln Ser Glu Glu Ile Leu Gln His Asn Gln Asn Met Ser Gly

1925 1930 1935

Leu Glu Lys Val Ser Lys Ile Ser Pro Cys Asp Val Ser Leu Glu

1940 1945 1950

Thr Ser Asp Ile Cys Lys Cys Ser Ile Gly Lys Leu His Lys Ser

1955 1960 1965

Val Ser Ser Ala Asn Thr Cys Gly Ile Phe Ser Thr Ala Ser Gly

1970 1975 1980

Lys Ser Val Gln Val Ser Asp Ala Ser Leu Gln Asn Ala Arg Gln

1985 1990 1995

Val Phe Ser Glu Ile Glu Asp Ser Thr Lys Gln Val Phe Ser Lys

2000 2005 2010

Val Leu Phe Lys Ser Asn Glu His Ser Asp Gln Leu Thr Arg Glu

2015 2020 2025

Glu Asn Thr Ala Ile Arg Thr Pro Glu His Leu Ile Ser Gln Lys

2030 2035 2040

Gly Phe Ser Tyr Asn Val Val Asn Ser Ser Ala Phe Ser Gly Phe
2045 2050 2055
Ser Thr Ala Ser Gly Lys Gln Val Ser Ile Leu Glu Ser Ser Leu
2060 2065 2070
His Lys Val Lys Gly Val Leu Glu Glu Phe Asp Leu Ile Arg Thr
2075 2080 2085

Glu His Ser Leu His Tyr Ser Pro Thr Ser Arg Gln Asn Val Ser
2090 2095 2100
Lys Ile Leu Pro Arg Val Asp Lys Arg Asn Pro Glu His Cys Val
2105 2110 2115
Asn Ser Glu Met Glu Lys Thr Cys Ser Lys Glu Phe Lys Leu Ser
2120 2125 2130
Asn Asn Leu Asn Val Glu Gly Gly Ser Ser Glu Asn Asn His Ser
2135 2140 2145

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

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

Ile Gly Lys Arg Arg Gly Glu Pro Leu Ile Leu Val Gly Glu Pro

2270 2275 2280

Ser Ile Lys Arg Asn Leu Leu Asn Glu Phe Asp Arg Ile Ile Glu

2285 2290 2295

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

2300 2305 2310

Thr Ile Lys Asp Arg Arg Leu Phe Met His His Val Ser Leu Glu

2315 2320 2325

Pro Ile Thr Cys Val Pro Phe Arg Thr Thr Lys Glu Arg Gln Glu

2330 2335 2340

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

2345 2350 2355

Lys Ser His Leu Tyr Glu His Leu Thr Leu Glu Lys Ser Ser Ser

2360 2365 2370

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

2375 2380 2385

Arg Asn Glu Lys Met Arg His Leu Ile Thr Thr Gly Arg Pro Thr

2390 2395 2400

Lys Val Phe Val Pro Pro Phe Lys Thr Lys Ser His Phe His Arg

2405 2410 2415

Val Glu Gln Cys Val Arg Asn Ile Asn Leu Glu Glu Asn Arg Gln

2420 2425 2430

Lys Gln Asn Ile Asp Gly His Gly Ser Asp Asp Ser Lys Asn Lys

2435 2440 2445

Ile Asn Asp Asn Glu Ile His Gln Phe Asn Lys Asn Asn Ser Asn

2450 2455 2460

Gln Ala Ala Ala Val Thr Phe Thr Lys Cys Glu Glu Glu Pro Leu

2465 2470 2475

Asp Leu Ile Thr Ser Leu Gln Asn Ala Arg Asp Ile Gln Asp Met

2480 2485 2490

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

2495 2500 2505

Ser Leu Tyr Leu Ala Lys Thr Ser Thr Leu Pro Arg Ile Ser Leu
2510 2515 2520
Lys Ala Ala Val Gly Gly Gln Val Pro Ser Ala Cys Ser His Lys
2525 2530 2535
Gln Leu Tyr Thr Tyr Gly Val Ser Lys His Cys Ile Lys Ile Asn
2540 2545 2550
Ser Lys Asn Ala Glu Ser Phe Gln Phe His Thr Glu Asp Tyr Phe
2555 2560 2565

Gly Lys Glu Ser Leu Trp Thr Gly Lys Gly Ile Gln Leu Ala Asp
2570 2575 2580
Gly Gly Trp Leu Ile Pro Ser Asn Asp Gly Lys Ala Gly Lys Glu
2585 2590 2595
Glu Phe Tyr Arg Ala Leu Cys Asp Thr Pro Gly Val Asp Pro Lys
2600 2605 2610
Leu Ile Ser Arg Ile Trp Val Tyr Asn His Tyr Arg Trp Ile Ile
2615 2620 2625

Trp Lys Leu Ala Ala Met Glu Cys Ala Phe Pro Lys Glu Phe Ala
2630 2635 2640
Asn Arg Cys Leu Ser Pro Glu Arg Val Leu Leu Gln Leu Lys Tyr
2645 2650 2655
Arg Tyr Asp Thr Glu Ile Asp Arg Ser Arg Arg Ser Ala Ile Lys
2660 2665 2670
Lys Ile Met Glu Arg Asp Asp Thr Ala Ala Lys Thr Leu Val Leu
2675 2680 2685

Cys Val Ser Asp Ile Ile Ser Leu Ser Ala Asn Ile Ser Glu Thr
2690 2695 2700
Ser Ser Asn Lys Thr Ser Ser Ala Asp Thr Gln Lys Val Ala Ile
2705 2710 2715
Ile Glu Leu Thr Asp Gly Trp Tyr Ala Val Lys Ala Gln Leu Asp
2720 2725 2730
Pro Pro Leu Leu Ala Val Leu Lys Asn Gly Arg Leu Thr Val Gly

2735 2740 2745

Gln Lys Ile Ile Leu His Gly Ala Glu Leu Val Gly Ser Pro Asp
2750 2755 2760
Ala Cys Thr Pro Leu Glu Ala Pro Glu Ser Leu Met Leu Lys Ile
2765 2770 2775
Ser Ala Asn Ser Thr Arg Pro Ala Arg Trp Tyr Thr Lys Leu Gly
2780 2785 2790
Phe Phe Pro Asp Pro Arg Pro Phe Pro Leu Pro Leu Ser Ser Leu
2795 2800 2805

Phe Ser Asp Gly Gly Asn Val Gly Cys Val Asp Val Ile Ile Gln
2810 2815 2820
Arg Ala Tyr Pro Ile Gln Trp Met Glu Lys Thr Ser Ser Gly Leu
2825 2830 2835
Tyr Ile Phe Arg Asn Glu Arg Glu Glu Glu Lys Glu Ala Ala Lys
2840 2845 2850
Tyr Val Glu Ala Gln Gln Lys Arg Leu Glu Ala Leu Phe Thr Lys
2855 2860 2865

Ile Gln Glu Glu Phe Glu Glu His Glu Glu Asn Thr Thr Lys Pro
2870 2875 2880
Tyr Leu Pro Ser Arg Ala Leu Thr Arg Gln Gln Val Arg Ala Leu
2885 2890 2895
Gln Asp Gly Ala Glu Leu Tyr Glu Ala Val Lys Asn Ala Ala Asp
2900 2905 2910
Pro Ala Tyr Leu Glu Gly Tyr Phe Ser Glu Glu Gln Leu Arg Ala
2915 2920 2925

Leu Asn Asn His Arg Gln Met Leu Asn Asp Lys Lys Gln Ala Gln
2930 2935 2940
Ile Gln Leu Glu Ile Arg Lys Ala Met Glu Ser Ala Glu Gln Lys
2945 2950 2955
Glu Gln Gly Leu Ser Arg Asp Val Thr Thr Val Trp Lys Leu Arg
2960 2965 2970

Ile Val Ser Tyr Ser Lys Lys Glu Lys Asp Ser Val Ile Leu Ser
2975 2980 2985

Ile Trp Arg Pro Ser Ser Asp Leu Tyr Ser Leu Leu Thr Glu Gly
2990 2995 3000
Lys Arg Tyr Arg Ile Tyr His Leu Ala Thr Ser Lys Ser Lys Ser
3005 3010 3015
Lys Ser Glu Arg Ala Asn Ile Gln Leu Ala Ala Thr Lys Lys Thr
3020 3025 3030
Gln Tyr Gln Gln Leu Pro Val Ser Asp Glu Ile Leu Phe Gln Ile
3035 3040 3045

Tyr Gln Pro Arg Glu Pro Leu His Phe Ser Lys Phe Leu Asp Pro
3050 3055 3060
Asp Phe Gln Pro Ser Cys Ser Glu Val Asp Leu Ile Gly Phe Val
3065 3070 3075
Val Ser Val Val Lys Lys Thr Gly Leu Ala Pro Phe Val Tyr Leu
3080 3085 3090
Ser Asp Glu Cys Tyr Asn Leu Leu Ala Ile Lys Phe Trp Ile Asp
3095 3100 3105

Leu Asn Glu Asp Ile Ile Lys Pro His Met Leu Ile Ala Ala Ser
3110 3115 3120
Asn Leu Gln Trp Arg Pro Glu Ser Lys Ser Gly Leu Leu Thr Leu
3125 3130 3135
Phe Ala Gly Asp Phe Ser Val Phe Ser Ala Ser Pro Lys Glu Gly
3140 3145 3150
His Phe Gln Glu Thr Phe Asn Lys Met Lys Asn Thr Val Glu Asn
3155 3160 3165

Ile Asp Ile Leu Cys Asn Glu Ala Glu Asn Lys Leu Met His Ile
3170 3175 3180
Leu His Ala Asn Asp Pro Lys Trp Ser Thr Pro Thr Lys Asp Cys
3185 3190 3195
Thr Ser Gly Pro Tyr Thr Ala Gln Ile Ile Pro Gly Thr Gly Asn

3200 3205 3210

Lys Leu Leu Met Ser Ser Pro Asn Cys Glu Ile Tyr Tyr Gln Ser

3215 3220 3225

Pro Leu Ser Leu Cys Met Ala Lys Arg Lys Ser Val Ser Thr Pro

3230 3235 3240

Val Ser Ala Gln Met Thr Ser Lys Ser Cys Lys Gly Glu Lys Glu

3245 3250 3255

Ile Asp Asp Gln Lys Asn Cys Lys Lys Arg Arg Ala Leu Asp Phe

3260 3265 3270

Leu Ser Arg Leu Pro Leu Pro Pro Pro Val Ser Pro Ile Cys Thr

3275 3280 3285

Phe Val Ser Pro Ala Ala Gln Lys Ala Phe Gln Pro Pro Arg Ser

3290 3295 3300

Cys Gly Thr Lys Tyr Glu Thr Pro Ile Lys Lys Lys Glu Leu Asn

3305 3310 3315

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

3320 3325 3330

Leu Glu Ser Asn Ser Ile Ala Asp Glu Glu Leu Ala Leu Ile Asn

3335 3340 3345

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

3350 3355 3360

Ser Val Ser Glu Ser Thr Arg Thr Ala Pro Thr Ser Ser Glu Asp

3365 3370 3375

Tyr Leu Arg Leu Lys Arg Arg Cys Thr Thr Ser Leu Ile Lys Glu

3380 3385 3390

Gln Glu Ser Ser Gln Ala Ser Thr Glu Glu Cys Glu Lys Asn Lys

3395 3400 3405

Gln Asp Thr Ile Thr Thr Lys Lys Tyr Ile

3410 3415

<210> 45

<211> 393

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Met Glu Glu Pro Gln Ser Asp Pro Ser Val Glu Pro Pro Leu Ser Gln
1 5 10 15

Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro Glu Asn Asn Val Leu
20 25 30

Ser Pro Leu Pro Ser Gln Ala Met Asp Asp Leu Met Leu Ser Pro Asp
35 40 45

Asp Ile Glu Gln Trp Phe Thr Glu Asp Pro Gly Pro Asp Glu Ala Pro
50 55 60

Arg Met Pro Glu Ala Ala Pro Pro Val Ala Pro Ala Pro Ala Ala Pro
65 70 75 80

Thr Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ser Trp Pro Leu Ser Ser Ser
85 90 95

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

Phe Leu His Ser Gly Thr Ala Lys Ser Val Thr Cys Thr Tyr Ser Pro
115 120 125

Ala Leu Asn Lys Met Phe Cys Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln
130 135 140

Leu Trp Val Asp Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met
145 150 155 160

Ala Ile Tyr Lys Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys
165 170 175

Pro His His Glu Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln
180 185 190

His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp
195 200 205

Arg Asn Thr Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu
210 215 220

Val Gly Ser Asp Cys Thr Thr Ile His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser

225 230 235 240

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

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

Leu Lys Ser Lys Lys Gly Gln Ser Thr Ser Arg His Lys Lys Leu Met
370 375 380
Phe Lys Thr Glu Gly Pro Asp Ser Asp
385 390
<210> 46
<211> 770
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 46
Met Leu Pro Gly Leu Ala Leu Leu Leu Leu Ala Ala Trp Thr Ala Arg
1 5 10 15
Ala Leu Glu Val Pro Thr Asp Gly Asn Ala Gly Leu Leu Ala Glu Pro
20 25 30

Gln Ile Ala Met Phe Cys Gly Arg Leu Asn Met His Met Asn Val Gln

35 40 45

Asn Gly Lys Trp Asp Ser Asp Pro Ser Gly Thr Lys Thr Cys Ile Asp

50 55 60

Thr Lys Glu Gly Ile Leu Gln Tyr Cys Gln Glu Val Tyr Pro Glu Leu

65 70 75 80

Gln Ile Thr Asn Val Val Glu Ala Asn Gln Pro Val Thr Ile Gln Asn

85 90 95

Trp Cys Lys Arg Gly Arg Lys Gln Cys Lys Thr His Pro His Phe Val

100 105 110

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

115 120 125

Val Pro Asp Lys Cys Lys Phe Leu His Gln Glu Arg Met Asp Val Cys

130 135 140

Glu Thr His Leu His Trp His Thr Val Ala Lys Glu Thr Cys Ser Glu

145 150 155 160

Lys Ser Thr Asn Leu His Asp Tyr Gly Met Leu Leu Pro Cys Gly Ile

165 170 175

Asp Lys Phe Arg Gly Val Glu Phe Val Cys Cys Pro Leu Ala Glu Glu

180 185 190

Ser Asp Asn Val Asp Ser Ala Asp Ala Glu Glu Asp Asp Ser Asp Val

195 200 205

Trp Trp Gly Gly Ala Asp Thr Asp Tyr Ala Asp Gly Ser Glu Asp Lys

210 215 220

Val Val Glu Val Ala Glu Glu Glu Glu Val Ala Glu Val Glu Glu Glu

225 230 235 240

Glu Ala Asp Asp Asp Glu Asp Asp Glu Asp Gly Asp Glu Val Glu Glu

245 250 255

Glu Ala Glu Glu Pro Tyr Glu Glu Ala Thr Glu Arg Thr Thr Ser Ile

260 265 270

Ala Thr Thr Thr Thr Thr Thr Thr Glu Ser Val Glu Glu Val Val Arg

275 280 285

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

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

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

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

530 535 540

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

Val Asn Gly Glu Phe Ser Leu Asp Asp Leu Gln Pro Trp His Ser Phe
610 615 620
Gly Ala Asp Ser Val Pro Ala Asn Thr Glu Asn Glu Val Glu Pro Val
625 630 635 640
Asp Ala Arg Pro Ala Ala Asp Arg Gly Leu Thr Thr Arg Pro Gly Ser
645 650 655
Gly Leu Thr Asn Ile Lys Thr Glu Glu Ile Ser Glu Val Lys Met Asp
660 665 670

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

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

<210> 47

<211> 3144

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Met Ala Thr Leu Glu Lys Leu Met Lys Ala Phe Glu Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

Phe Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
20 25 30

Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro
35 40 45

Pro Pro Pro Gln Leu Pro Gln Pro Pro Pro Gln Ala Gln Pro Leu Leu
50 55 60

Pro Gln Pro Gln Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Gly Pro
65 70 75 80

Ala Val Ala Glu Glu Pro Leu His Arg Pro Lys Lys Glu Leu Ser Ala
85 90 95

Thr Lys Lys Asp Arg Val Asn His Cys Leu Thr Ile Cys Glu Asn Ile
100 105 110

Val Ala Gln Ser Val Arg Asn Ser Pro Glu Phe Gln Lys Leu Leu Gly
115 120 125

Ile Ala Met Glu Leu Phe Leu Leu Cys Ser Asp Asp Ala Glu Ser Asp
130 135 140

Val Arg Met Val Ala Asp Glu Cys Leu Asn Lys Val Ile Lys Ala Leu
145 150 155 160

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

Lys Lys Asn Gly Ala Pro Arg Ser Leu Arg Ala Ala Leu Trp Arg Phe
180 185 190

Ala Glu Leu Ala His Leu Val Arg Pro Gln Lys Cys Arg Pro Tyr Leu
195 200 205

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

210 215 220

Ser Val Gln Glu Thr Leu Ala Ala Ala Val Pro Lys Ile Met Ala Ser

225 230 235 240

Phe Gly Asn Phe Ala Asn Asp Asn Glu Ile Lys Val Leu Leu Lys Ala

245 250 255

Phe Ile Ala Asn Leu Lys Ser Ser Ser Pro Thr Ile Arg Arg Thr Ala

260 265 270

Ala Gly Ser Ala Val Ser Ile Cys Gln His Ser Arg Arg Thr Gln Tyr

275 280 285

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

290 295 300

Glu Asp Glu His Ser Thr Leu Leu Ile Leu Gly Val Leu Leu Thr Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Gly Ser Phe Gly Val Thr Arg Lys Glu Met Glu Val Ser Pro Ser

340 345 350

Ala Glu Gln Leu Val Gln Val Tyr Glu Leu Thr Leu His His Thr Gln

355 360 365

His Gln Asp His Asn Val Val Thr Gly Ala Leu Glu Leu Leu Gln Gln

370 375 380

Leu Phe Arg Thr Pro Pro Pro Glu Leu Leu Gln Thr Leu Thr Ala Val

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Ser Gly Ser Ile Val Glu Leu Ile Ala Gly Gly Gly Ser Ser

420 425 430

Cys Ser Pro Val Leu Ser Arg Lys Gln Lys Gly Lys Val Leu Leu Gly

435 440 445

Glu Glu Glu Ala Leu Glu Asp Asp Ser Glu Ser Arg Ser Asp Val Ser

450 455 460

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

465 470 475 480

Ala Ala Ser Ser Gly Val Ser Thr Pro Gly Ser Ala Gly His Asp Ile

485 490 495

Ile Thr Glu Gln Pro Arg Ser Gln His Thr Leu Gln Ala Asp Ser Val

500 505 510

Asp Leu Ala Ser Cys Asp Leu Thr Ser Ser Ala Thr Asp Gly Asp Glu

515 520 525

Glu Asp Ile Leu Ser His Ser Ser Ser Gln Val Ser Ala Val Pro Ser

530 535 540

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

545 550 555 560

Ser Asp Ser Ser Gln Thr Thr Thr Glu Gly Pro Asp Ser Ala Val Thr

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

Ala Leu Gln Gln Ala His Leu Leu Lys Asn Met Ser His Cys Arg Gln

625 630 635 640

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

645 650 655

Glu Pro Gly Asp Gln Glu Asn Lys Pro Cys Arg Ile Lys Gly Asp Ile

660 665 670

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

675 680 685

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

690 695 700

Pro Asp Arg Asp Val Arg Val Ser Val Lys Ala Leu Ala Leu Ser Cys
705 710 715 720
Val Gly Ala Ala Val Ala Leu His Pro Glu Ser Phe Phe Ser Lys Leu

725 730 735
Tyr Lys Val Pro Leu Asp Thr Thr Glu Tyr Pro Glu Glu Gln Tyr Val
740 745 750
Ser Asp Ile Leu Asn Tyr Ile Asp His Gly Asp Pro Gln Val Arg Gly
755 760 765
Ala Thr Ala Ile Leu Cys Gly Thr Leu Ile Cys Ser Ile Leu Ser Arg
770 775 780
Ser Arg Phe His Val Gly Asp Trp Met Gly Thr Ile Arg Thr Leu Thr

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

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

915 920 925
Ala Ala Ala Ser Leu Ile Arg Leu Val Pro Lys Leu Phe Tyr Lys Cys
930 935 940
Asp Gln Gly Gln Ala Asp Pro Val Val Ala Val Ala Arg Asp Gln Ser

945 950 955 960

Ser Val Tyr Leu Lys Leu Leu Met His Glu Thr Gln Pro Pro Ser His

965 970 975

Phe Ser Val Ser Thr Ile Thr Arg Ile Tyr Arg Gly Tyr Asn Leu Leu

980 985 990

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

995 1000 1005

Ala Ala Val Ser His Glu Leu Ile Thr Ser Thr Thr Arg Ala Leu

1010 1015 1020

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

1025 1030 1035

Pro Val Cys Ile Trp Ser Leu Gly Trp His Cys Gly Val Pro Pro

1040 1045 1050

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

1055 1060 1065

Ala Thr Met Ile Leu Thr Leu Leu Ser Ser Ala Trp Phe Pro Leu

1070 1075 1080

Asp Leu Ser Ala His Gln Asp Ala Leu Ile Leu Ala Gly Asn Leu

1085 1090 1095

Leu Ala Ala Ser Ala Pro Lys Ser Leu Arg Ser Ser Trp Ala Ser

1100 1105 1110

Glu Glu Glu Ala Asn Pro Ala Ala Thr Lys Gln Glu Glu Val Trp

1115 1120 1125

Pro Ala Leu Gly Asp Arg Ala Leu Val Pro Met Val Glu Gln Leu

1130 1135 1140

Phe Ser His Leu Leu Lys Val Ile Asn Ile Cys Ala His Val Leu

1145 1150 1155

Asp Asp Val Ala Pro Gly Pro Ala Ile Lys Ala Ala Leu Pro Ser

1160 1165 1170

Leu Thr Asn Pro Pro Ser Leu Ser Pro Ile Arg Arg Lys Gly Lys

1175 1180 1185

```
Glu Lys  Glu Pro Gly Glu Gln  Ala Ser Val Pro Leu  Ser Pro Lys
    1190                1195                1200
Lys Gly  Ser Glu Ala Ser Ala  Ala Ser Arg Gln Ser  Asp Thr Ser
    1205                1210                1215
Gly Pro  Val Thr Thr Ser Lys  Ser Ser Ser Leu Gly  Ser Phe Tyr

    1220                1225                1230
His Leu  Pro Ser Tyr Leu Lys  Leu His Asp Val Leu  Lys Ala Thr
    1235                1240                1245
His Ala  Asn Tyr Lys Val Thr  Leu Asp Leu Gln Asn  Ser Thr Glu
    1250                1255                1260
Lys Phe  Gly Gly Phe Leu Arg  Ser Ala Leu Asp Val  Leu Ser Gln
    1265                1270                1275
Ile Leu  Glu Leu Ala Thr Leu  Gln Asp Ile Gly Lys  Cys Val Glu

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

    1340                1345                1350
Pro Gly  Leu Tyr His Tyr Cys  Phe Met Ala Pro Tyr  Thr His Phe
    1355                1360                1365
Thr Gln  Ala Leu Ala Asp Ala  Ser Leu Arg Asn Met  Val Gln Ala
    1370                1375                1380
Glu Gln  Glu Asn Asp Thr Ser  Gly Trp Phe Asp Val  Leu Gln Lys
    1385                1390                1395
Val Ser  Thr Gln Leu Lys Thr  Asn Leu Thr Ser Val  Thr Lys Asn

    1400                1405                1410
Arg Ala  Asp Lys Asn Ala Ile  His Asn His Ile Arg  Leu Phe Glu
```

1415 1420 1425

Pro Leu Val Ile Lys Ala Leu Lys Gln Tyr Thr Thr Thr Thr Cys

1430 1435 1440

Val Gln Leu Gln Lys Gln Val Leu Asp Leu Leu Ala Gln Leu Val

1445 1450 1455

Gln Leu Arg Val Asn Tyr Cys Leu Leu Asp Ser Asp Gln Val Phe

1460 1465 1470

Ile Gly Phe Val Leu Lys Gln Phe Glu Tyr Ile Glu Val Gly Gln

1475 1480 1485

Phe Arg Glu Ser Glu Ala Ile Ile Pro Asn Ile Phe Phe Phe Leu

1490 1495 1500

Val Leu Leu Ser Tyr Glu Arg Tyr His Ser Lys Gln Ile Ile Gly

1505 1510 1515

Ile Pro Lys Ile Ile Gln Leu Cys Asp Gly Ile Met Ala Ser Gly

1520 1525 1530

Arg Lys Ala Val Thr His Ala Ile Pro Ala Leu Gln Pro Ile Val

1535 1540 1545

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

1550 1555 1560

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

1565 1570 1575

Arg Leu Ile Gln Tyr His Gln Val Leu Glu Met Phe Ile Leu Val

1580 1585 1590

Leu Gln Gln Cys His Lys Glu Asn Glu Asp Lys Trp Lys Arg Leu

1595 1600 1605

Ser Arg Gln Ile Ala Asp Ile Ile Leu Pro Met Leu Ala Lys Gln

1610 1615 1620

Gln Met His Ile Asp Ser His Glu Ala Leu Gly Val Leu Asn Thr

1625 1630 1635

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

1640 1645 1650

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

    1700                 1705                 1710
Asn Arg  Leu Arg Asp Gly Asp  Ser Thr Ser Thr Leu  Glu Glu His
    1715                 1720                 1725
Ser Glu  Gly Lys Gln Ile Lys  Asn Leu Pro Glu Glu  Thr Phe Ser
    1730                 1735                 1740
Arg Phe  Leu Leu Gln Leu Val  Gly Ile Leu Leu Glu  Asp Ile Val
    1745                 1750                 1755
Thr Lys  Gln Leu Lys Val Glu  Met Ser Glu Gln Gln  His Thr Phe

    1760                 1765                 1770
Tyr Cys  Gln Glu Leu Gly Thr  Leu Leu Met Cys Leu  Ile His Ile
    1775                 1780                 1785
Phe Lys  Ser Gly Met Phe Arg  Arg Ile Thr Ala Ala  Ala Thr Arg
    1790                 1795                 1800
Leu Phe  Arg Ser Asp Gly Cys  Gly Gly Ser Phe Tyr  Thr Leu Asp
    1805                 1810                 1815
Ser Leu  Asn Leu Arg Ala Arg  Ser Met Ile Thr Thr  His Pro Ala

    1820                 1825                 1830
Leu Val  Leu Leu Trp Cys Gln  Ile Leu Leu Leu Val  Asn His Thr
    1835                 1840                 1845
Asp Tyr  Arg Trp Trp Ala Glu  Val Gln Gln Thr Pro  Lys Arg His
    1850                 1855                 1860
Ser Leu  Ser Ser Thr Lys Leu  Leu Ser Pro Gln Met  Ser Gly Glu
    1865                 1870                 1875
Glu Glu  Asp Ser Asp Leu Ala  Ala Lys Leu Gly Met  Cys Asn Arg
```

1880 1885 1890

Glu Ile Val Arg Arg Gly Ala Leu Ile Leu Phe Cys Asp Tyr Val

1895 1900 1905

Cys Gln Asn Leu His Asp Ser Glu His Leu Thr Trp Leu Ile Val

1910 1915 1920

Asn His Ile Gln Asp Leu Ile Ser Leu Ser His Glu Pro Pro Val

1925 1930 1935

Gln Asp Phe Ile Ser Ala Val His Arg Asn Ser Ala Ala Ser Gly

1940 1945 1950

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

1955 1960 1965

Pro Thr Met Leu Lys Lys Thr Leu Gln Cys Leu Glu Gly Ile His

1970 1975 1980

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

1985 1990 1995

Leu Cys Thr Pro Phe Arg Val Leu Ala Arg Met Val Asp Ile Leu

2000 2005 2010

Ala Cys Arg Arg Val Glu Met Leu Leu Ala Ala Asn Leu Gln Ser

2015 2020 2025

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

2030 2035 2040

Tyr Leu Gln Ser Ser Gly Leu Ala Gln Arg His Gln Arg Leu Tyr

2045 2050 2055

Ser Leu Leu Asp Arg Phe Arg Leu Ser Thr Met Gln Asp Ser Leu

2060 2065 2070

Ser Pro Ser Pro Pro Val Ser Ser His Pro Leu Asp Gly Asp Gly

2075 2080 2085

His Val Ser Leu Glu Thr Val Ser Pro Asp Lys Asp Trp Tyr Val

2090 2095 2100

His Leu Val Lys Ser Gln Cys Trp Thr Arg Ser Asp Ser Ala Leu

2105 2110 2115

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

2120 2125 2130

Asn Ala Phe Met Met Asn Ser Glu Phe Asn Leu Ser Leu Leu Ala

2135 2140 2145

Pro Cys Leu Ser Leu Gly Met Ser Glu Ile Ser Gly Gly Gln Lys

2150 2155 2160

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

2165 2170 2175

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

2180 2185 2190

Pro Glu Leu Pro Ala Glu Pro Ala Ala Tyr Trp Ser Lys Leu Asn

2195 2200 2205

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

2210 2215 2220

Ala Arg Ala Leu Ala Gln Tyr Leu Val Val Val Ser Lys Leu Pro

2225 2230 2235

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

2240 2245 2250

Phe Val Val Ala Thr Leu Glu Ala Leu Ser Trp His Leu Ile His

2255 2260 2265

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

2270 2275 2280

Cys Cys Leu Ala Leu Gln Leu Pro Gly Leu Trp Ser Val Val Ser

2285 2290 2295

Ser Thr Glu Phe Val Thr His Ala Cys Ser Leu Ile Tyr Cys Val

2300 2305 2310

His Phe Ile Leu Glu Ala Val Ala Val Gln Pro Gly Glu Gln Leu

2315 2320 2325

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

2330 2335 2340

Glu Glu Glu Glu Val Asp Pro Asn Thr Gln Asn Pro Lys Tyr Ile

2345 2350 2355

Thr Ala Ala Cys Glu Met Val Ala Glu Met Val Glu Ser Leu Gln

2360 2365 2370

Ser Val Leu Ala Leu Gly His Lys Arg Asn Ser Gly Val Pro Ala

2375 2380 2385

Phe Leu Thr Pro Leu Leu Arg Asn Ile Ile Ile Ser Leu Ala Arg

2390 2395 2400

Leu Pro Leu Val Asn Ser Tyr Thr Arg Val Pro Pro Leu Val Trp

2405 2410 2415

Lys Leu Gly Trp Ser Pro Lys Pro Gly Gly Asp Phe Gly Thr Ala

2420 2425 2430

Phe Pro Glu Ile Pro Val Glu Phe Leu Gln Glu Lys Glu Val Phe

2435 2440 2445

Lys Glu Phe Ile Tyr Arg Ile Asn Thr Leu Gly Trp Thr Ser Arg

2450 2455 2460

Thr Gln Phe Glu Glu Thr Trp Ala Thr Leu Leu Gly Val Leu Val

2465 2470 2475

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

2480 2485 2490

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

2495 2500 2505

Thr Ser Leu Val Leu Ser Ala Met Thr Val Pro Val Ala Gly Asn

2510 2515 2520

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

2525 2530 2535

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

2540 2545 2550

Gly Ile Val Glu Gln Glu Ile Gln Ala Met Val Ser Lys Arg Glu

2555 2560 2565

Asn Ile Ala Thr His His Leu Tyr Gln Ala Trp Asp Pro Val Pro

2570 2575 2580

```
Ser Leu  Ser Pro Ala Thr Thr  Gly Ala Leu Ile Ser  His Glu Lys
    2585                 2590                 2595
Leu Leu  Leu Gln Ile Asn Pro  Glu Arg Glu Leu Gly  Ser Met Ser

    2600                 2605                 2610
Tyr Lys  Leu Gly Gln Val Ser  Ile His Ser Val Trp  Leu Gly Asn
    2615                 2620                 2625
Ser Ile  Thr Pro Leu Arg Glu  Glu Glu Trp Asp Glu  Glu Glu Glu
    2630                 2635                 2640
Glu Glu  Ala Asp Ala Pro Ala  Pro Ser Ser Pro Pro  Thr Ser Pro
    2645                 2650                 2655
Val Asn  Ser Arg Lys His Arg  Ala Gly Val Asp Ile  His Ser Cys

    2660                 2665                 2670
Ser Gln  Phe Leu Leu Glu Leu  Tyr Ser Arg Trp Ile  Leu Pro Ser
    2675                 2680                 2685
Ser Ser  Ala Arg Arg Thr Pro  Ala Ile Leu Ile Ser  Glu Val Val
    2690                 2695                 2700
Arg Ser  Leu Leu Val Val Ser  Asp Leu Phe Thr Glu  Arg Asn Gln
    2705                 2710                 2715
Phe Glu  Leu Met Tyr Val Thr  Leu Thr Glu Leu Arg  Arg Val His

    2720                 2725                 2730
Pro Ser  Glu Asp Glu Ile Leu  Ala Gln Tyr Leu Val  Pro Ala Thr
    2735                 2740                 2745
Cys Lys  Ala Ala Ala Val Leu  Gly Met Asp Lys Ala  Val Ala Glu
    2750                 2755                 2760
Pro Val  Ser Arg Leu Leu Glu  Ser Thr Leu Arg Ser  Ser His Leu
    2765                 2770                 2775
Pro Ser  Arg Val Gly Ala Leu  His Gly Val Leu Tyr  Val Leu Glu

    2780                 2785                 2790
Cys Asp  Leu Leu Asp Asp Thr  Ala Lys Gln Leu Ile  Pro Val Ile
    2795                 2800                 2805
Ser Asp  Tyr Leu Leu Ser Asn  Leu Lys Gly Ile Ala  His Cys Val
```

2810 2815 2820

Asn Ile His Ser Gln Gln His Val Leu Val Met Cys Ala Thr Ala

2825 2830 2835

Phe Tyr Leu Ile Glu Asn Tyr Pro Leu Asp Val Gly Pro Glu Phe

2840 2845 2850

Ser Ala Ser Ile Ile Gln Met Cys Gly Val Met Leu Ser Gly Ser

2855 2860 2865

Glu Glu Ser Thr Pro Ser Ile Ile Tyr His Cys Ala Leu Arg Gly

2870 2875 2880

Leu Glu Arg Leu Leu Leu Ser Glu Gln Leu Ser Arg Leu Asp Ala

2885 2890 2895

Glu Ser Leu Val Lys Leu Ser Val Asp Arg Val Asn Val His Ser

2900 2905 2910

Pro His Arg Ala Met Ala Ala Leu Gly Leu Met Leu Thr Cys Met

2915 2920 2925

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

2930 2935 2940

Asn Pro Ala Ala Pro Asp Ser Glu Ser Val Ile Val Ala Met Glu

2945 2950 2955

Arg Val Ser Val Leu Phe Asp Arg Ile Arg Lys Gly Phe Pro Cys

2960 2965 2970

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

2975 2980 2985

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

2990 2995 3000

Leu Ser Asn Gln Gln Pro Tyr Pro Gln Phe Met Ala Thr Val Val

3005 3010 3015

Tyr Lys Val Phe Gln Thr Leu His Ser Thr Gly Gln Ser Ser Met

3020 3025 3030

Val Arg Asp Trp Val Met Leu Ser Leu Ser Asn Phe Thr Gln Arg

3035 3040 3045

Ala Pro Val Ala Met Ala Thr Trp Ser Leu Ser Cys Phe Phe Val
3050 3055 3060
Ser Ala Ser Thr Ser Pro Trp Val Ala Ala Ile Leu Pro His Val
3065 3070 3075
Ile Ser Arg Met Gly Lys Leu Glu Gln Val Asp Val Asn Leu Phe

3080 3085 3090
Cys Leu Val Ala Thr Asp Phe Tyr Arg His Gln Ile Glu Glu Glu
3095 3100 3105
Leu Asp Arg Arg Ala Phe Gln Ser Val Leu Glu Val Val Ala Ala
3110 3115 3120
Pro Gly Ser Pro Tyr His Arg Leu Leu Thr Cys Leu Arg Asn Val
3125 3130 3135
His Lys Val Thr Thr Cys
3140

<210> 48
<211> 89
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 48
Met Gly Ile Leu Lys Leu Gln Val Phe Leu Ile Val Leu Ser Val Ala
1 5 10 15
Leu Asn His Leu Lys Ala Thr Pro Ile Glu Ser His Gln Val Glu Lys
20 25 30
Arg Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe
35 40 45
Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn

50 55 60
Val Gly Ser Asn Thr Tyr Gly Lys Arg Asn Ala Val Glu Val Leu Lys
65 70 75 80
Arg Glu Pro Leu Asn Tyr Leu Pro Leu
85
<210> 49

<211> 776

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu
35 40 45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser
50 55 60

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

Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu
85 90 95

Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro
100 105 110

Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Glu Pro Glu Ser
115 120 125

Gly Lys Val Val Gln Glu Gly Phe Leu Arg Glu Pro Gly Pro Pro Gly
130 135 140

Leu Ser His Gln Leu Met Ser Gly Met Pro Gly Ala Pro Leu Leu Pro
145 150 155 160

Glu Gly Pro Arg Glu Ala Thr Arg Gln Pro Ser Gly Thr Gly Pro Glu
165 170 175

Asp Thr Glu Gly Gly Arg His Ala Pro Glu Leu Leu Lys His Gln Leu
180 185 190

Leu Gly Asp Leu His Gln Glu Gly Pro Pro Leu Lys Gly Ala Gly Gly
195 200 205

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

210 215 220

Asp Glu Ser Ser Pro Gln Asp Ser Pro Pro Ser Lys Ala Ser Pro Ala

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Gly Phe Pro Ala Glu Gly Ala Ile Pro Leu Pro Val Asp Phe Leu

260 265 270

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

275 280 285

Val Gly Arg Ala Lys Gly Gln Asp Ala Pro Leu Glu Phe Thr Phe His

290 295 300

Val Glu Ile Thr Pro Asn Val Gln Lys Glu Gln Ala His Ser Glu Glu

305 310 315 320

His Leu Gly Arg Ala Ala Phe Pro Gly Ala Pro Gly Glu Gly Pro Glu

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Ser Arg Val Pro Gln Leu Lys Ala Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp

370 375 380

Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Thr Ser Thr Arg Ser Ser

385 390 395 400

Ala Lys Thr Leu Lys Asn Arg Pro Cys Leu Ser Pro Lys His Pro Thr

405 410 415

Pro Gly Ser Ser Asp Pro Leu Ile Gln Pro Ser Ser Pro Ala Val Cys

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro

485 490 495

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

500 505 510

Pro Ala Gly Pro Arg Ser Glu Arg Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp

515 520 525

Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg

530 535 540

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

545 550 555 560

Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser

565 570 575

Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys

580 585 590

Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly Gly

595 600 605

Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln Ser

610 615 620

Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly Ser

625 630 635 640

Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys

690 695 700

Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys

705 710 715 720

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

725 730 735

Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile

740 745 750

Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser

755 760 765

Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu

770 775

<210> 50

<211> 253

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Met Ala Asn Leu Gly Cys Trp Met Leu Val Leu Phe Val Ala Thr Trp

1 5 10 15

Ser Asp Leu Gly Leu Cys Lys Lys Arg Pro Lys Pro Gly Gly Trp Asn

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Pro Pro Gln Gly Gly Gly Gly Trp Gly Gln Pro His Gly Gly Gly

50 55 60

Trp Gly Gln Pro His Gly Gly Gly Trp Gly Gln Pro His Gly Gly Gly

65 70 75 80

Trp Gly Gln Pro His Gly Gly Gly Trp Gly Gln Gly Gly Gly Thr His

85 90 95

Ser Gln Trp Asn Lys Pro Ser Lys Pro Lys Thr Asn Met Lys His Met

100 105 110

Ala Gly Ala Ala Ala Ala Gly Ala Val Val Gly Gly Leu Gly Gly Tyr

115 120 125

Met Leu Gly Ser Ala Met Ser Arg Pro Ile Ile His Phe Gly Ser Asp

130 135 140

Tyr Glu Asp Arg Tyr Tyr Arg Glu Asn Met His Arg Tyr Pro Asn Gln
145 150 155 160
Val Tyr Tyr Arg Pro Met Asp Glu Tyr Ser Asn Gln Asn Asn Phe Val
165 170 175
His Asp Cys Val Asn Ile Thr Ile Lys Gln His Thr Val Thr Thr Thr
180 185 190
Thr Lys Gly Glu Asn Phe Thr Glu Thr Asp Val Lys Met Met Glu Arg

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

<210> 51
<211> 140
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 51

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

Asn Val Gly Gly Ala Val Val Thr Gly Val Thr Ala Val Ala Gln Lys
65 70 75 80
Thr Val Glu Gly Ala Gly Ser Ile Ala Ala Ala Thr Gly Phe Val Lys
85 90 95

Lys Asp Gln Leu Gly Lys Asn Glu Glu Gly Ala Pro Gln Glu Gly Ile
100 105 110

Leu Glu Asp Met Pro Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Met Pro
115 120 125

Ser Glu Glu Gly Tyr Gln Asp Tyr Glu Pro Glu Ala
130 135 140

<210> 52

<211> 140

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Met Asp Val Phe Met Lys Gly Leu Ser Lys Ala Lys Glu Gly Val Val
1 5 10 15

Ala Ala Ala Glu Lys Thr Lys Gln Gly Val Ala Glu Ala Ala Gly Lys
20 25 30

Thr Lys Glu Gly Val Leu Tyr Val Gly Ser Lys Thr Lys Glu Gly Val
35 40 45

Val His Gly Val Ala Thr Val Ala Glu Lys Thr Lys Glu Gln Val Thr
50 55 60

Asn Val Gly Gly Ala Val Val Thr Gly Val Thr Ala Val Ala Gln Lys
65 70 75 80

Thr Val Glu Gly Ala Gly Ser Ile Ala Ala Ala Thr Gly Phe Val Lys
85 90 95

Lys Asp Gln Leu Gly Lys Asn Glu Glu Gly Ala Pro Gln Glu Gly Ile
100 105 110

Leu Glu Asp Met Pro Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Met Pro
115 120 125

Ser Glu Glu Gly Tyr Gln Asp Tyr Glu Pro Glu Ala
130 135 140

<210> 53

<211> 196

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Gln Leu Val Lys Ser Glu Leu Glu Glu Lys Lys Ser Glu Leu Arg His
1 5 10 15

Lys Leu Lys Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile Glu Ile Ala
20 25 30

Arg Asn Ser Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met Lys Val Met Glu Phe
35 40 45

Phe Met Lys Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly Gly Ser Arg
50 55 60

Lys Pro Asp Gly Ala Ile Tyr Thr Val Gly Ser Pro Ile Asp Tyr Gly
65 70 75 80

Val Ile Val Asp Thr Lys Ala Tyr Ser Gly Gly Tyr Asn Leu Pro Ile
85 90 95

Gly Gln Ala Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn Gln Thr Arg
100 105 110

Asn Lys His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr Pro Ser Ser
115 120 125

Val Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val Ser Gly His Phe Lys Gly Asn
130 135 140

Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His Ile Thr Asn Cys Asn Gly
145 150 155 160

Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu Met Ile Lys
165 170 175

Ala Gly Thr Leu Thr Leu Glu Glu Val Arg Arg Lys Phe Asn Asn Gly
180 185 190

Glu Ile Asn Phe
195

<210> 54

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 54

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

1 5 10 15

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

20 25 30

His Gly Gly Gly

35

<210> 55

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 55

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

1 5 10 15

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

20 25 30

Gly His Gly Gly

35

<210> 56

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 56

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

1 5 10 15

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

20 25 30

His Gly Ser Gly

35

<210> 57

<211> 1089

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (188)..(189)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (224)..(225)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (258)..(259)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (294)..(295)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (328)..(329)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (364)..(365)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (398)..(399)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (434)..(435)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (468)..(469)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (504)..(505)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (538)..(539)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (574)..(575)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (608)..(609)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (644)..(645)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (678)..(679)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (714)..(715)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (748)..(749)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (784)..(785)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (818)..(819)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 57

Met Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp
1 5 10 15

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
20 25 30

Gly Ile His Gly Val Pro Ala Ala Val Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr
35 40 45

Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val
50 55 60

Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His
65 70 75 80

Ile Val Ala Leu Ser Gln His Pro Ala Ala Leu Gly Thr Val Ala Val
85 90 95

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala
100 105 110

Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala
115 120 125

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

Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val
145 150 155 160

Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn
165 170 175

Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys
180 185 190

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
195 200 205

Gly His Gly Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa
210 215 220

Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
225 230 235 240

Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

245 250 255

Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

260 265 270

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

275 280 285

Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

290 295 300

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

305 310 315 320

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

325 330 335

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala Gly His Gly Gly

340 345 350

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

355 360 365

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

435 440 445

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

450 455 460

Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

465 470 475 480

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

485 490 495

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

500 505 510

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

515 520 525

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala

530 535 540

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala Gly His

545 550 555 560

Gly Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

645 650 655

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

660 665 670

Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

675 680 685

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala Gly His Gly Gly Leu Thr

690 695 700

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala

705 710 715 720

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly

725 730 735

Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys
740 745 750
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

755 760 765
Gly His Gly Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa
770 775 780
Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
785 790 795 800
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
805 810 815
Ser Xaa Xaa Gly Gly Arg Pro Ala Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu

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

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

945 950 955 960
Ile Tyr Thr Val Gly Ser Pro Ile Asp Tyr Gly Val Ile Val Asp Thr
965 970 975
Lys Ala Tyr Ser Gly Gly Tyr Asn Leu Pro Ile Gly Gln Ala Asp Glu

980 985 990

Met Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn Gln Thr Arg Asn Lys His Ile Asn

995 1000 1005

Pro Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr Pro Ser Ser Val Thr Glu Phe

1010 1015 1020

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

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu Met Ile Lys Ala

1055 1060 1065

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

1070 1075 1080

Glu Ile Asn Phe Arg Ser

1085

<210> 58

<211> 1107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (188)..(189)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (224)..(225)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (260)..(261)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (296)..(297)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (332)..(333)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (368)..(369)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (404)..(405)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (440)..(441)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (476)..(477)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (512)..(513)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (548)..(549)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (584)..(585)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (620)..(621)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (656)..(657)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (692)..(693)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (728)..(729)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (764)..(765)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (800)..(801)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (836)..(837)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 58

Met Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp

1 5 10 15

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val

20 25 30

Gly Ile His Gly Val Pro Ala Ala Val Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala

100 105 110

Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn
165 170 175
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys

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

245 250 255
Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
260 265 270
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala Gly His Gly Gly Leu Thr Pro Glu
275 280 285
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
290 295 300
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala Gly His Gly Gly

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

370 375 380
Leu Cys Gln Ala Gly His Gly Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
385 390 395 400
Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

405 410 415

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

420 425 430

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

435 440 445

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala Gly His Gly Gly

450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

545 550 555 560

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

565 570 575

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

580 585 590

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala Gly His Gly Gly

595 600 605

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

610 615 620

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

625 630 635 640

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

645 650 655

Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
660 665 670
Leu Cys Gln Ala Gly His Gly Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
675 680 685
Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

690 695 700
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala Gly His Gly Gly Leu Thr Pro Glu
705 710 715 720
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
725 730 735
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala Gly His Gly Gly
740 745 750
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys

755 760 765
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
770 775 780
Gly His Gly Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa
785 790 795 800
Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
805 810 815
Leu Cys Gln Ala Gly His Gly Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala

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

885 890 895
Arg Ile Pro Glu Arg Thr Ser His Arg Val Ala Gly Ser Gln Leu Val

900 905 910

Lys Ser Glu Leu Glu Glu Lys Lys Ser Glu Leu Arg His Lys Leu Lys

915 920 925

Tyr Val Pro His Glu Tyr Ile Glu Leu Ile Glu Ile Ala Arg Asn Ser

930 935 940

Thr Gln Asp Arg Ile Leu Glu Met Lys Val Met Glu Phe Phe Met Lys

945 950 955 960

Val Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys His Leu Gly Gly Ser Arg Lys Pro Asp

965 970 975

Gly Ala Ile Tyr Thr Val Gly Ser Pro Ile Asp Tyr Gly Val Ile Val

980 985 990

Asp Thr Lys Ala Tyr Ser Gly Gly Tyr Asn Leu Pro Ile Gly Gln Ala

995 1000 1005

Asp Glu Met Gln Arg Tyr Val Glu Glu Asn Gln Thr Arg Asn Lys

1010 1015 1020

His Ile Asn Pro Asn Glu Trp Trp Lys Val Tyr Pro Ser Ser Val

1025 1030 1035

Thr Glu Phe Lys Phe Leu Phe Val Ser Gly His Phe Lys Gly Asn

1040 1045 1050

Tyr Lys Ala Gln Leu Thr Arg Leu Asn His Ile Thr Asn Cys Asn

1055 1060 1065

Gly Ala Val Leu Ser Val Glu Glu Leu Leu Ile Gly Gly Glu Met

1070 1075 1080

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

1085 1090 1095

Asn Asn Gly Glu Ile Asn Phe Arg Ser

1100 1105

<210> 59

<211> 1086

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (188)..(189)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (224)..(225)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (258)..(259)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (294)..(295)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (328)..(329)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (364)..(365)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (398)..(399)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (434)..(435)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (468)..(469)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (504)..(505)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (538)..(539)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (574)..(575)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (608)..(609)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (644)..(645)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (678)..(679)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (714)..(715)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (748)..(749)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (784)..(785)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (818)..(819)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 59

Met Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp

1 5 10 15

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val

20 25 30

Gly Ile His Gly Val Pro Ala Ala Val Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr

35 40 45

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

50 55 60

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

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

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

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

290 295 300
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu

305 310 315 320

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

325 330 335

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala Gly His Gly Gly

340 345 350

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

355 360 365

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu

435 440 445

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

450 455 460

Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

465 470 475 480

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

485 490 495

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

500 505 510

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr

515 520 525

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala

530 535 540

Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala Gly His

545 550 555 560

Gly Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly
565 570 575
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
580 585 590
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa
595 600 605
Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val

610 615 620
Leu Cys Gln Ala Gly His Gly Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
625 630 635 640
Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
645 650 655
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
660 665 670
Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val

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

740 745 750
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
755 760 765
Gly His Gly Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa
770 775 780
Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
785 790 795 800
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala

805 810 815

Ser Xaa Xaa Gly Gly Arg Pro Ala Leu Glu Ser Ile Val Ala Gln Leu

820 825 830

Ser Arg Pro Asp Pro Ala Leu Ala Ala Leu Thr Asn Asp His Leu Val

835 840 845

Ala Leu Ala Cys Leu Gly Gly Arg Pro Ala Leu Asp Ala Val Lys Lys

850 855 860

Gly Leu Pro His Ala Pro Ala Leu Ile Lys Arg Thr Asn Arg Arg Ile

865 870 875 880

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

885 890 895

Asp Ile Glu Lys Phe Lys Asn Gln Leu Arg Thr Glu Leu Thr Asn Ile

900 905 910

Asp His Ser Tyr Leu Lys Gly Ile Asp Ile Ala Ser Lys Lys Lys Thr

915 920 925

Ser Asn Val Glu Asn Thr Glu Phe Glu Ala Ile Ser Thr Lys Ile Phe

930 935 940

Thr Asp Glu Leu Gly Phe Ser Gly Lys His Leu Gly Gly Ser Asn Lys

945 950 955 960

Pro Asp Gly Leu Leu Trp Asp Asp Asp Cys Ala Ile Ile Leu Asp Ser

965 970 975

Lys Ala Tyr Ser Glu Gly Phe Pro Leu Thr Ala Ser His Thr Asp Ala

980 985 990

Met Gly Arg Tyr Leu Arg Gln Phe Thr Glu Arg Lys Glu Glu Ile Lys

995 1000 1005

Pro Thr Trp Trp Asp Ile Ala Pro Glu His Leu Asp Asn Thr Tyr

1010 1015 1020

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

1025 1030 1035

Leu Gln Lys Phe Arg Gln Asp Thr Asn His Leu Gly Gly Ala Leu

1040 1045 1050

Glu Phe Val Lys Leu Leu Leu Leu Ala Asn Asn Tyr Lys Thr Gln

1055 1060 1065

Lys Met Ser Lys Lys Glu Val Lys Lys Ser Ile Leu Asp Tyr Asn

1070 1075 1080

Ile Ser Tyr

1085

<210> 60

<211> 1104

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (188)..(189)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (224)..(225)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (260)..(261)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (296)..(297)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (332)..(333)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (368)..(369)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (404)..(405)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (440)..(441)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (476)..(477)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (512)..(513)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (548)..(549)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (584)..(585)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (620)..(621)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (656)..(657)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (692)..(693)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (728)..(729)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (764)..(765)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (800)..(801)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (836)..(837)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 60

Met Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp
1 5 10 15

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Met Ala Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
20 25 30

Gly Ile His Gly Val Pro Ala Ala Val Asp Leu Arg Thr Leu Gly Tyr
35 40 45

Ser Gln Gln Gln Gln Glu Lys Ile Lys Pro Lys Val Arg Ser Thr Val
50 55 60

Ala Gln His His Glu Ala Leu Val Gly His Gly Phe Thr His Ala His
65 70 75 80

Ile Val Ala Leu Ser Gln His Pro Ala Ala Leu Gly Thr Val Ala Val
85 90 95

Lys Tyr Gln Asp Met Ile Ala Ala Leu Pro Glu Ala Thr His Glu Ala
100 105 110

Ile Val Gly Val Gly Lys Gln Trp Ser Gly Ala Arg Ala Leu Glu Ala
115 120 125

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

Thr Gly Gln Leu Leu Lys Ile Ala Lys Arg Gly Gly Val Thr Ala Val
145 150 155 160

Glu Ala Val His Ala Trp Arg Asn Ala Leu Thr Gly Ala Pro Leu Asn
165 170 175

Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys
180 185 190

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
195 200 205

Gly His Gly Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa
210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

260 265 270

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

275 280 285

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

290 295 300

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala Gly His Gly Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

405 410 415

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

420 425 430

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

435 440 445

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala Gly His Gly Gly

450 455 460

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

465 470 475 480

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

545 550 555 560

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

565 570 575

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

580 585 590

Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala Gly His Gly Gly

595 600 605

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

610 615 620

Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg

690 695 700

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

705 710 715 720

Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
725 730 735
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala Gly His Gly Gly

740 745 750
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Lys
755 760 765
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
770 775 780
Gly His Gly Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Xaa
785 790 795 800
Xaa Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val

805 810 815
Leu Cys Gln Ala Gly His Gly Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
820 825 830
Ile Ala Ser Xaa Xaa Gly Gly Arg Pro Ala Leu Glu Ser Ile Val Ala
835 840 845
Gln Leu Ser Arg Pro Asp Pro Ala Leu Ala Ala Leu Thr Asn Asp His
850 855 860
Leu Val Ala Leu Ala Cys Leu Gly Gly Arg Pro Ala Leu Asp Ala Val

865 870 875 880
Lys Lys Gly Leu Pro His Ala Pro Ala Leu Ile Lys Arg Thr Asn Arg
885 890 895
Arg Ile Pro Glu Arg Thr Ser His Arg Val Ala Gly Ser Val Leu Glu
900 905 910
Lys Ser Asp Ile Glu Lys Phe Lys Asn Gln Leu Arg Thr Glu Leu Thr
915 920 925
Asn Ile Asp His Ser Tyr Leu Lys Gly Ile Asp Ile Ala Ser Lys Lys

930 935 940
Lys Thr Ser Asn Val Glu Asn Thr Glu Phe Glu Ala Ile Ser Thr Lys
945 950 955 960
Ile Phe Thr Asp Glu Leu Gly Phe Ser Gly Lys His Leu Gly Gly Ser

965 970 975

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

980 985 990

Asp Ser Lys Ala Tyr Ser Glu Gly Phe Pro Leu Thr Ala Ser His Thr

995 1000 1005

Asp Ala Met Gly Arg Tyr Leu Arg Gln Phe Thr Glu Arg Lys Glu

1010 1015 1020

Glu Ile Lys Pro Thr Trp Trp Asp Ile Ala Pro Glu His Leu Asp

1025 1030 1035

Asn Thr Tyr Phe Ala Tyr Val Ser Gly Ser Phe Ser Gly Asn Tyr

1040 1045 1050

Lys Glu Gln Leu Gln Lys Phe Arg Gln Asp Thr Asn His Leu Gly

1055 1060 1065

Gly Ala Leu Glu Phe Val Lys Leu Leu Leu Leu Ala Asn Asn Tyr

1070 1075 1080

Lys Thr Gln Lys Met Ser Lys Lys Glu Val Lys Lys Ser Ile Leu

1085 1090 1095

Asp Tyr Asn Ile Ser Tyr

1100