



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0083124

(43) 공개일자 2015년07월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 16/10 (2006.01) A61K 31/215 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01) A61K 39/42 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 16/1018 (2013.01)

A61K 31/215 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7015422

(22) 출원일자(국제) 2013년11월12일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년06월10일

(86) 국제출원번호 PCT/US2013/069567

(87) 국제공개번호 WO 2014/078268

국제공개일자 2014년05월22일

(30) 우선권주장

61/725,859 2012년11월13일 미국(US)

(71) 출원인

제넨테크, 인크.

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

(72) 발명자

수, 민

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

발라즈, 메르세데츠

미국 98199 워싱턴주 시애틀 매그놀라 블러바드
더블유 1529

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 이귀동

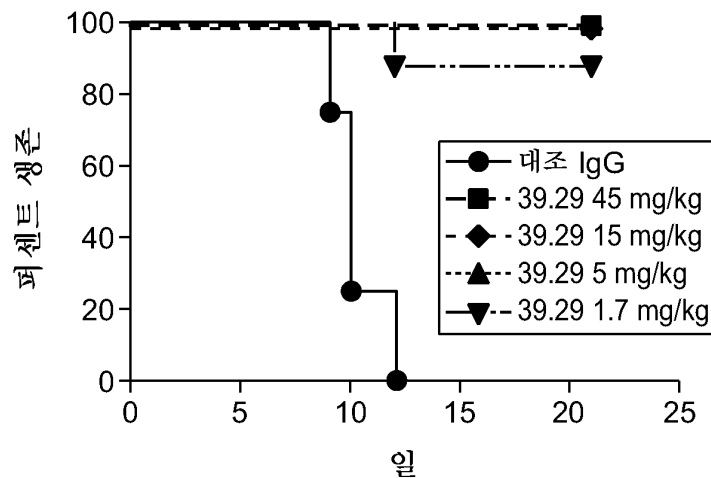
전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 항-헤마글루티닌 항체 및 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 항-헤마글루티닌 항체, 항-헤마글루티닌 항체를 포함하는 조성물 및 그의 사용 방법을 제공한다.

대표도 - 도15



(52) CPC특허분류

A61K 39/42 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/507 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/94 (2013.01)

(72) 발명자

차이, 닝

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
 엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

치앙, 낸시

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
 엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

치우, 헨리

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
 엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

진, 자오유

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 디 소토 레
 인 972

린, 중후아

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
 엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

루파두스, 패트릭, 제이.

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
 엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

나카무라, 제랄드, 알.

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
 엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

박현주

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
 엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

스웬, 리, 알.

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
 엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

3개의 중쇄 추가변 영역 (HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3) 및 3개의 경쇄 추가변 영역 (HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3)을 포함하며, 여기서

- (a) HVR-H1은 서열 191 및 192로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고;
- (b) HVR-H2는 서열 193의 아미노산 서열을 포함하고;
- (c) HVR-H3은 서열 194의 아미노산 서열을 포함하고;
- (d) HVR-L1은 서열 195의 아미노산 서열을 포함하고;
- (e) HVR-L2는 서열 196의 아미노산 서열을 포함하고;
- (f) HVR-L3은 서열 197, 198 및 199로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 2

제1항에 있어서, 서열 136, 140, 144, 146, 150, 152 및 235로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 3

제1항에 있어서, 서열 134, 138, 142, 148 및 234로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 4

제1항에 있어서, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열 134, 138, 142, 148 및 234로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열 136, 140, 144, 146, 150, 152 및 235로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 5

제1항에 있어서, 서열 135, 139, 143, 145, 149 및 151로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 6

제1항에 있어서, 서열 133, 137, 141 및 147로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 7

제1항에 있어서, 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열 133, 137, 141 및 147로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 135, 139, 143, 145, 149 및 151로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 8

3개의 중쇄 추가변 영역 (HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3) 및 3개의 경쇄 추가변 영역 (HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3)을 포함하며, 여기서

- (a) HVR-H1은 서열 178의 아미노산 서열을 포함하고;
- (b) HVR-H2는 서열 179의 아미노산 서열을 포함하고;
- (c) HVR-H3은 서열 180 및 181로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고;
- (d) HVR-L1은 서열 182, 183, 184, 185 및 186으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고;
- (e) HVR-L2는 서열 187의 아미노산 서열을 포함하고;
- (f) HVR-L3은 서열 188, 189 및 190으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 9

제8항에 있어서, 서열 113, 117, 119, 122, 124, 126, 128, 130 및 132로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 10

제8항에 있어서, 서열 111 및 115로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 11

제8항에 있어서, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열 111 및 115로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열 113, 117, 119, 122, 124, 126, 128, 130 및 132로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 12

제8항에 있어서, 서열 112, 116, 118, 121, 123, 125, 127, 129 및 131로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 13

제8항에 있어서, 서열 110, 114 및 120으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 14

제8항에 있어서, 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열 110, 114 및 120으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 112, 116, 118, 121, 123, 125, 127, 129 및 131로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 15

3개의 중쇄 초가변 영역 (HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3) 및 3개의 경쇄 초가변 영역 (HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3)을 포함하며, 여기서

- (a) HVR-H1은 서열 200의 아미노산 서열을 포함하고;
- (b) HVR-H2는 서열 201의 아미노산 서열을 포함하고;
- (c) HVR-H3은 서열 202의 아미노산 서열을 포함하고;
- (d) HVR-L1은 서열 203의 아미노산 서열을 포함하고;
- (e) HVR-L2는 서열 204의 아미노산 서열을 포함하고;
- (f) HVR-L3은 서열 205의 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 16

제15항에 있어서, 서열 156의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 17

제15항에 있어서, 서열 154 및 158로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 18

제15항에 있어서, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열 154 및 158로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열 156의 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 19

제15항에 있어서, 서열 155의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 20

제15항에 있어서, 서열 153 및 157로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 21

제15항에 있어서, 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열 153 및 157로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 155의 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 22

3개의 중쇄 초가변 영역 (HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3) 및 3개의 경쇄 초가변 영역 (HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3)을 포함하며, 여기서

- (a) HVR-H1은 서열 206의 아미노산 서열을 포함하고;
- (b) HVR-H2는 서열 207의 아미노산 서열을 포함하고;
- (c) HVR-H3은 서열 208의 아미노산 서열을 포함하고;
- (d) HVR-L1은 서열 209의 아미노산 서열을 포함하고;
- (e) HVR-L2는 서열 210의 아미노산 서열을 포함하고;
- (f) HVR-L3은 서열 211의 아미노산 서열을 포함하는 것인

단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 23

제22항에 있어서, 서열 162의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 24

제22항에 있어서, 서열 160의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 25

제22항에 있어서, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열 160의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열 162의 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항-헤마글루티닌 항

체.

청구항 26

제22항에 있어서, 서열 161의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 27

제22항에 있어서, 서열 159의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 28

제22항에 있어서, 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열 159의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 161의 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 29

3개의 중쇄 추가변 영역 (HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3) 및 3개의 경쇄 추가변 영역 (HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3)을 포함하며, 여기서

- (a) HVR-H1은 서열 212의 아미노산 서열을 포함하고;
- (b) HVR-H2는 서열 213의 아미노산 서열을 포함하고;
- (c) HVR-H3은 서열 214의 아미노산 서열을 포함하고;
- (d) HVR-L1은 서열 215의 아미노산 서열을 포함하고;
- (e) HVR-L2는 서열 216의 아미노산 서열을 포함하고;
- (f) HVR-L3은 서열 217의 아미노산 서열을 포함하는 것인

단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 30

제29항에 있어서, 서열 166의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 31

제29항에 있어서, 서열 164의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 32

제29항에 있어서, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열 164의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열 166의 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 33

제29항에 있어서, 서열 165의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 34

제29항에 있어서, 서열 163의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 35

제29항에 있어서, 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열 163의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 165의 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 36

3개의 중쇄 추가변 영역 (HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3) 및 3개의 경쇄 추가변 영역 (HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3)을 포함하며, 여기서

- (a) HVR-H1은 서열 218의 아미노산 서열을 포함하고;
- (b) HVR-H2는 서열 219의 아미노산 서열을 포함하고;
- (c) HVR-H3은 서열 220의 아미노산 서열을 포함하고;
- (d) HVR-L1은 서열 221의 아미노산 서열을 포함하고;
- (e) HVR-L2는 서열 222의 아미노산 서열을 포함하고;
- (f) HVR-L3은 서열 223의 아미노산 서열을 포함하는 것인

단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 37

제36항에 있어서, 서열 170의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 38

제36항에 있어서, 서열 168의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 39

제36항에 있어서, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열 168의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열 170의 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 40

제36항에 있어서, 서열 169의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 41

제36항에 있어서, 서열 167의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 42

제36항에 있어서, 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열 167의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 169의 아미노산 서열을 포함하는 것인 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 항체인 단리된 항-헤마글루티닌 항체.

청구항 44

인플루엔자 A 바이러스 감염의 치료, 억제 또는 예방을 필요로 하는 개체에게 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 항-헤마글루티닌 항체를 포함하는 조성물의 유효량을 투여함으로써 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료, 억제 또는 예방하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료, 억제 또는 예방하는 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 개체에게 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 추가의 치료제가 뉴라미니다제 억제제, 항-헤마글루티닌 항체 또는 항-M2 항체인 방법.

청구항 47

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 항체를 포함하는 조성물.

청구항 48

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 항체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 49

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 항체를 코딩하는 단리된 핵산.

청구항 50

제49항의 핵산을 포함하는 숙주 세포.

청구항 51

항체가 생산되도록 제50항의 숙주 세포를 배양하는 것을 포함하는, 항체를 생산하는 방법.

청구항 52

의약의 제조에서의 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 항-헤마글루티닌 항체의 용도.

청구항 53

제52항에 있어서, 의약이 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료, 억제 또는 예방하기 위한 것인 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

본원은 2012년 11월 13일에 출원된 미국 가출원 번호 61/725,859를 우선권 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

서열 목록

[0004]

본원은 ASCII 포맷으로 전자 제출된 서열 목록을 포함하며, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 2013년 10월 31일에 생성된 상기 ASCII 복사본은 파일명 P4982R1WO_PCTSequenceListing.txt이며, 227,598 바이트 크기이다.

[0005]

발명의 분야

[0006]

본 발명은 항-헤마글루티닌 항체, 항-헤마글루티닌 항체를 포함하는 조성물 및 그의 사용 방법을 제공한다.

배경 기술

[0007]

인플루엔자 바이러스 감염은 세계적으로 매년 3백만 내지 5백만 사건의 중증 질병 및 250,000 내지 500,000건의 사망을 초래한다. 미국에서만, 인구의 5% 내지 20%가 매년 인플루엔자 바이러스에 감염되고 있고, 이들 감염 중 대부분은 인플루엔자 A 바이러스에 의해 유발된다. (예를 들어, 문헌 [Dushoff et al., (2006) Am J Epidemiology 163:181-187; Thompson et al., (2004) JAMA 292:1333-1340; Thompson et al., (2003) JAMA 289:179-186] 참조). 미국에서 대략 200,000명의 사람들이 매년 인플루엔자-관련 합병증으로 입원하고 있으며, 이는 매년 7,000 내지 30,000건의 사망을 일으킨다. 건강 관리 비용 및 생산성 손실에 대한 인플루엔자 바이러스 감염과 연관된 부담은 광범위하다. 입원 및 사망은 주로 고-위험군, 예컨대 노년층, 소아, 및 만성적 질병에서 발생한다.

[0008]

인플루엔자 바이러스는 오르토믹소비리다에(Orthomyxoviridae) 패밀리에 속하는 절편화 막-외피보유 음성-가닥 RNA 바이러스이다. 인플루엔자 A 바이러스는 9개의 구조 단백질 및 1개의 비-구조 단백질로 이루어지며, 이는 하기 3개의 바이러스 표면 단백질을 포함한다: 헤마글루티닌 (HA 또는 H), 뉴라미니다제 (NA 또는 N) 및 매트릭

스 단백질 2 (M2). 인플루엔자 바이러스 계놈의 절편화 특성은, 다양한 인플루엔자 바이러스 균주로의 세포의 혼합 감염 동안 유전자 재편성 (즉, 계놈 절편의 교환)의 메카니즘이 일어나도록 한다. 인플루엔자의 연간 유행성은 바이러스 표면 단백질 헤마글루티닌 및 뉴라미니다제의 항원 특성이 변경될 때 발생한다. 변경된 항원성의 메카니즘은 하기 2가지 요소를 갖는다: 범유행을 일으킬 수 있는, 적어도 2종의 바이러스 하위유형으로의 숙주 세포의 동시-감염 후에 인간과 동물 바이러스 사이의 유전자 재배열에 의해 유발되는 항원 대변이; 인플루엔자 유행성을 일으킬 수 있는, 바이러스 표면 상의 헤마글루티닌 및 뉴라미니다제 단백질에서의 작은 변화에 의해 유발되는 항원 소변이.

[0009]

인플루엔자 A 바이러스는 또한 그의 표면 상에 디스플레이된 다양한 헤마글루티닌 및 뉴라미니다제 바이러스 단백질에 따라 다양한 하위유형으로 분류될 수 있다. 각각의 인플루엔자 A 바이러스 하위유형은 그의 헤마글루티닌 및 뉴라미니다제 단백질의 조합에 의해 확인된다. 16개의 공지된 HA 하위유형 (H1 - H16) 및 9개의 공지된 NA 하위유형 (N1 - N9)이 존재한다. 16개의 헤마글루티닌 하위유형은 또한 하기 2개의 계통발생학적 군으로 분류된다: 군1은 헤마글루티닌 H1, H2, H5, H6, H8, H9, H11, H12, H13 및 H16 하위유형을 포함하고; 군2는 헤마글루티닌 H3, H4, H7, H10, H14 및 H15 하위유형을 포함한다.

[0010]

헤마글루티닌은 바이러스 부착 및 숙주 세포 내로의 진입을 촉진하고; 뉴라미니다제는 감염된 세포로부터의 바이러스 버딩에 요구된다. 인플루엔자 A 바이러스의 헤마글루티닌은 2개의 구조적으로 구분되는 영역을 포함한다 - 구상 헤드 영역, 및 대 또는 줄기 영역. 구상 헤드 영역은 표적 세포에 대한 바이러스 부착의 역할을 하는 수용체 결합 부위를 함유한다. 헤마글루티닌의 대 (또는 줄기) 영역은 바이러스 외피와 감염된 세포의 엔도솜 막 사이의 막 융합에 필요한 융합 펩티드를 함유한다. (예를 들어, 문헌 [Bouvier and Palese (2008) Vaccine 26 Suppl 4: D49-53; Wiley et al., (1987) Ann Rev Biochem 55:365-394] 참조).

[0011]

인플루엔자 바이러스 감염에 대한 현행 치료는 뉴라미니다제 억제제, 예컨대 오셀타미비르 및 자나미비르를 포함한다. 오셀타미비르는 인플루엔자 A 바이러스 감염에 대해 널리 사용되는 예방적 및 초기 치유적 치료 옵션이다. (예를 들어, 문헌 [Kandel and Hartshorn (2001) BioDrugs: Clinical Immunotherapy, Biopharmaceuticals and Gene Therapy 15:303-323; Nicholson et al., (2000) Lancet 355:1845-1850; Treanor et al., (2000) JAMA 283:1016-1024; 및 Welliver et al., (2001) JAMA 285:748-754] 참조). 그러나, 오셀타미비르 치료는 유의한 임상 이익을 제공하기 위해서는 증상 발생 48시간 내에 시작되어야 한다. (예를 들어, 문헌 [Aoki et al. (2003) J Antimicrobial Chemotherapy 51:123-129] 참조). 이러한 부담은, 전형적으로 치료를 모색하는 시점에서 최적 48-시간 치료 윈도우를 넘게되는 중증 질병 환자를 치료하기 위한 오셀타미비르의 능력을 떨어뜨린다. 따라서, 최근에는 입원한 인플루엔자 바이러스 감염 환자를 치료하기 위한 인플루엔자 바이러스 치료제를 확인하는 것에 유의하게 관심이 집중되어 왔다. 한가지 전략은 인플루엔자 A 바이러스 헤마글루티닌의 줄기 상의 고도로 보존된 에피토프를 표적으로 하는 인간 모노클로날 항체 (mAb)의 개발에 집중되어 왔다. (예를 들어, 문헌 [Corti et al., (2011) Science 333:850-856; Ekiert et al., (2009) Science 324:246-251; Ekiert et al., (2011) Science 333:843-850; Sui et al., (2009) Nature Structural & Molecular Biology 16:265-273; Dreyfus et al., (2012) Science 337:1343-1348; Wu et al., (2012) J Virology 2012.09.034; Clementi et al., (2011) PLoS One 6:1-10] 참조. 또한 국제 특허 출원 공개 번호 WO2009/115972, WO2011/117848, WO2008/110937, WO2010/010466, WO2008/028946, WO2010/130636, WO2012/021786, WO2010/073647, WO2011/160083, WO2011/111966, WO2002/46235, 및 WO2009/053604; 미국 특허 번호 5,631,350 및 5,589,174 참조).

[0012]

몇몇 보고는 헤마글루티닌에 결합하고 인플루엔자 A 바이러스를 폭넓게 중화시키는 모노클로날 항체 (mAb)를 기재하였다. 예를 들어, 상기 문헌 [Corti et al.]에는, 인간 혈장 세포로부터 클로닝된, 군1 및 군2 헤마글루티닌 하위유형 둘 다에 속하는 인간 인플루엔자 A 바이러스를 중화하는 것으로 나타난 항체 FI6v3이 기재되었다. FI6v3 mAb는 대략 104,000개의 인간 혈장 세포를 분석하는 엄청난 노력의 결과로서 발견되었다. 추가로, 최근 에 상기 문헌 [Dreyfus et al.]에서 파지 디스플레이 패닝에 의한 항체 CR9114의 확인이 기재되었으며; 항체 CR9114는 인플루엔자 A 바이러스와 인플루엔자 B 바이러스 헤마글루티닌 사이에 공유되는 고도로 보존된 줄기 에피토프에 결합하는 것으로 나타났다.

[0013]

이들 보고에도 불구하고, 군1 및 군2 인플루엔자 A 바이러스 하위유형에 대해 효과적인 신규 인플루엔자 A 바이러스 요법에 대한 요구가 관련 기술분야에 여전히 존재한다. 본 발명은 이러한 요구를 충족시키고, 인플루엔자 A 바이러스 감염의 치료를 위한 다른 이익을 제공한다.

발명의 내용

- [0014] 본 발명은 항-헤마글루티닌 항체, 항-헤마글루티닌 항체를 포함하는 조성물 및 그의 사용 방법을 제공한다.
- [0015] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 3개의 중쇄 추가변 영역 (HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3) 및 3개의 경쇄 추가변 영역 (HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3)을 포함하고, 여기서
- [0016] (a) HVR-H1은 서열 178의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0017] (b) HVR-H2는 서열 179의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0018] (c) HVR-H3은 서열 180 및 181로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고;
- [0019] (d) HVR-L1은 서열 182, 183, 184, 185 및 186으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고;
- [0020] (e) HVR-L2는 서열 187의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0021] (f) HVR-L3은 서열 188, 189 및 190으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0022] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 1, 2, 3, 4, 5 및/또는 6개의 추가변 영역 (HVR) 서열을 포함하며, 여기서
- [0023] (a) HVR-H1은 서열 178의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0024] (b) HVR-H2는 서열 179의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0025] (c) HVR-H3은 서열 180 및 181로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고;
- [0026] (d) HVR-L1은 서열 182, 183, 184, 185 및 186으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고;
- [0027] (e) HVR-L2는 서열 187의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0028] (f) HVR-L3은 서열 188, 189 및 190으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0029] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0030] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 3개의 경쇄 추가변 영역 (HVR-L1, HVR-L2 및 LVR-L3)을 포함하며, 여기서
- [0031] (a) HVR-L1은 서열 182, 183, 184, 185 및 186으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고;
- [0032] (b) HVR-L2는 서열 187의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0033] (c) HVR-L3은 서열 188, 189 및 190으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0034] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0035] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 3개의 중쇄 추가변 영역 (HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3)을 포함하며, 여기서
- [0036] (a) HVR-H1은 서열 178의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0037] (b) HVR-H2는 서열 179의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0038] (c) HVR-H3은 서열 180 및 181로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0039] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0040] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 1, 2 및/또는 3개의 경쇄 추가변 영역 (HVR) 서열을 포함하며, 여기서
- [0041] (a) HVR-L1은 서열 182, 183, 184, 185 및 186으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고;
- [0042] (b) HVR-L2는 서열 187의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0043] (c) HVR-L3은 서열 188, 189 및 190으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0044] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0045] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 1, 2 및/또는 3개의 중쇄 추가변 영역 (HVR) 서열을 포함하며, 여기서
- [0046] (a) HVR-H1은 서열 178의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0047] (b) HVR-H2는 서열 179의 아미노산 서열을 포함하고;

- [0048] (c) HVR-H3은 서열 180 및 181로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0049] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0050] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열 111 및 115로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열 113, 117, 119, 122, 124, 126, 128, 130 및 132로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0051] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 113, 117, 119, 122, 124, 126, 128, 130 및 132로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0052] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 111 및 115로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0053] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열 110, 114 및 120으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 112, 116, 118, 121, 123, 125, 127, 129 및 131로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0054] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 112, 116, 118, 121, 123, 125, 127, 129 및 131로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0055] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 110, 114 및 120으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0056] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 3개의 중쇄 초가변 영역 (HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3) 및 3개의 경쇄 초가변 영역 (HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3)을 포함하고, 여기서
- [0057] (a) HVR-H1은 서열 191 및 192로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고;
- [0058] (b) HVR-H2는 서열 193의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0059] (c) HVR-H3은 서열 194의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0060] (d) HVR-L1은 서열 195의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0061] (e) HVR-L2는 서열 196의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0062] (f) HVR-L3은 서열 197, 198 및 199로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0063] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 1, 2, 3, 4, 5 및/또는 6개의 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함하며, 여기서
- [0064] (a) HVR-H1은 서열 191 및 192로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고;
- [0065] (b) HVR-H2는 서열 193의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0066] (c) HVR-H3은 서열 194의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0067] (d) HVR-L1은 서열 195의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0068] (e) HVR-L2는 서열 196의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0069] (f) HVR-L3은 서열 197, 198 및 199로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0070] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다
- [0071] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 3개의 경쇄 초가변 영역 (HVR-L1, HVR-L2 및 LVR-L3)을 포함하며, 여기서
- [0072] (a) HVR-L1은 서열 195의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0073] (b) HVR-L2는 서열 196의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0074] (c) HVR-L3은 서열 197, 198 및 199로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0075] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.

- [0076] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 3개의 중쇄 추가변 영역 (HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3)을 포함하며, 여기서
- [0077] (a) HVR-H1은 서열 191 및 192로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고;
- [0078] (b) HVR-H2는 서열 193의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0079] (c) HVR-H3은 서열 194의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0080] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0081] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 1, 2 및/또는 3개의 경쇄 추가변 영역 (HVR) 서열을 포함하며, 여기서
- [0082] (a) HVR-L1은 서열 195의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0083] (b) HVR-L2는 서열 196의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0084] (c) HVR-L3은 서열 197, 198 및 199로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0085] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0086] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 1, 2 및/또는 3개의 중쇄 추가변 영역 (HVR) 서열을 포함하며, 여기서
- [0087] (a) HVR-H1은 서열 191 및 192로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고;
- [0088] (b) HVR-H2는 서열 193의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0089] (c) HVR-H3은 서열 194의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0090] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0091] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열 134, 138, 142, 148 및 234로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열 136, 140, 144, 146, 150, 152 및 235로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0092] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 136, 140, 144, 146, 150, 152 및 235로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0093] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 134, 138, 142, 148 및 234로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0094] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열 133, 137, 141 및 147로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 135, 139, 143, 145, 149 및 151로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0095] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 135, 139, 143, 145, 149 및 151로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0096] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 133, 137, 141 및 147로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0097] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 3개의 중쇄 추가변 영역 (HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3) 및 3개의 경쇄 추가변 영역 (HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3)을 포함하고, 여기서
- [0098] (a) HVR-H1은 서열 200의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0099] (b) HVR-H2는 서열 201의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0100] (c) HVR-H3은 서열 202의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0101] (d) HVR-L1은 서열 203의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0102] (e) HVR-L2는 서열 204의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0103] (f) HVR-L3은 서열 205의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0104] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 1, 2, 3, 4, 5 및/또는 6개의 추가변 영역 (HVR) 서열을 포함하며, 여기

서

- [0105] (a) HVR-H1은 서열 200의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0106] (b) HVR-H2는 서열 201의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0107] (c) HVR-H3은 서열 202의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0108] (d) HVR-L1은 서열 203의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0109] (e) HVR-L2는 서열 204의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0110] (f) HVR-L3은 서열 205의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0111] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0112] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 3개의 경쇄 추가변 영역 (HVR-L1, HVR-L2 및 LVR-L3)을 포함하며, 여기서
- [0113] (a) HVR-L1은 서열 203의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0114] (b) HVR-L2는 서열 204의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0115] (c) HVR-L3은 서열 205의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0116] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0117] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 3개의 중쇄 추가변 영역 (HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3)을 포함하며, 여기서
- [0118] (a) HVR-H1은 서열 200의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0119] (b) HVR-H2는 서열 201의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0120] (c) HVR-H3은 서열 202의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0121] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0122] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 1, 2 및/또는 3개의 경쇄 추가변 영역 (HVR) 서열을 포함하며, 여기서
- [0123] (a) HVR-L1은 서열 203의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0124] (b) HVR-L2는 서열 204의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0125] (c) HVR-L3은 서열 205의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0126] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0127] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 1, 2 및/또는 3개의 중쇄 추가변 영역 (HVR) 서열을 포함하며, 여기서
- [0128] (a) HVR-H1은 서열 200의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0129] (b) HVR-H2는 서열 201의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0130] (c) HVR-H3은 서열 202의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0131] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0132] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열 154 및 158로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열 156의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0133] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 156의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0134] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 154 및 158로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0135] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열 153 및 157로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 155의 아미노산 서열을 포함

한다.

- [0136] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 155의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0137] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 153 및 157로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0138] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 3개의 중쇄 추가변 영역 (HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3) 및 3개의 경쇄 추가변 영역 (HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3)을 포함하고, 여기서
- [0139] (a) HVR-H1은 서열 206의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0140] (b) HVR-H2는 서열 207의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0141] (c) HVR-H3은 서열 208의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0142] (d) HVR-L1은 서열 209의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0143] (e) HVR-L2는 서열 210의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0144] (f) HVR-L3은 서열 211의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0145] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 1, 2, 3, 4, 5 및/또는 6개의 추가변 영역 (HVR) 서열을 포함하며, 여기서
- [0146] (a) HVR-H1은 서열 206의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0147] (b) HVR-H2는 서열 207의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0148] (c) HVR-H3은 서열 208의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0149] (d) HVR-L1은 서열 209의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0150] (e) HVR-L2는 서열 210의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0151] (f) HVR-L3은 서열 211의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0152] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0153] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 3개의 경쇄 추가변 영역 (HVR-L1, HVR-L2 및 LVR-L3)을 포함하며, 여기서
- [0154] (a) HVR-L1은 서열 209의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0155] (b) HVR-L2는 서열 210의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0156] (c) HVR-L3은 서열 211의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0157] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0158] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 3개의 중쇄 추가변 영역 (HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3)을 포함하며, 여기서
- [0159] (a) HVR-H1은 서열 206의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0160] (b) HVR-H2는 서열 207의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0161] (c) HVR-H3은 서열 208의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0162] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0163] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 1, 2 및/또는 3개의 경쇄 추가변 영역 (HVR) 서열을 포함하며, 여기서
- [0164] (a) HVR-L1은 서열 209의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0165] (b) HVR-L2는 서열 210의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0166] (c) HVR-L3은 서열 211의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0167] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.

- [0168] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 1, 2 및/또는 3개의 중쇄 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함하며, 여기서
- [0169] (a) HVR-H1은 서열 206의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0170] (b) HVR-H2는 서열 207의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0171] (c) HVR-H3은 서열 208의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0172] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0173] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열 160의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열 162의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0174] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 162의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0175] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 160의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0176] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열 159의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 161의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0177] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 161의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0178] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 159의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0179] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 3개의 중쇄 초가변 영역 (HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3) 및 3개의 경쇄 초가변 영역 (HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3)을 포함하고, 여기서
- [0180] (a) HVR-H1은 서열 212의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0181] (b) HVR-H2는 서열 213의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0182] (c) HVR-H3은 서열 214의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0183] (d) HVR-L1은 서열 215의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0184] (e) HVR-L2는 서열 216의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0185] (f) HVR-L3은 서열 217의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0186] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 1, 2, 3, 4, 5 및/또는 6개의 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함하며, 여기서
- [0187] (a) HVR-H1은 서열 212의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0188] (b) HVR-H2는 서열 213의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0189] (c) HVR-H3은 서열 214의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0190] (d) HVR-L1은 서열 215의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0191] (e) HVR-L2는 서열 216의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0192] (f) HVR-L3은 서열 217의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0193] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0194] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 3개의 경쇄 초가변 영역 (HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3)을 포함하며, 여기서
- [0195] (a) HVR-L1은 서열 215의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0196] (b) HVR-L2는 서열 216의 아미노산 서열을 포함하고;

- [0197] (c) HVR-L3은 서열 217의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0198] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0199] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 3개의 중쇄 추가변 영역 (HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3)을 포함하며, 여기서
- [0200] (a) HVR-H1은 서열 212의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0201] (b) HVR-H2는 서열 213의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0202] (c) HVR-H3은 서열 214의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0203] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0204] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 1, 2 및/또는 3개의 경쇄 추가변 영역 (HVR) 서열을 포함하며, 여기서
- [0205] (a) HVR-L1은 서열 215의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0206] (b) HVR-L2는 서열 216의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0207] (c) HVR-L3은 서열 217의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0208] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0209] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 1, 2 및/또는 3개의 중쇄 추가변 영역 (HVR) 서열을 포함하며, 여기서
- [0210] (a) HVR-H1은 서열 212의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0211] (b) HVR-H2는 서열 213의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0212] (c) HVR-H3은 서열 214의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0213] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다
- [0214] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열 164의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열 166의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0215] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 166의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0216] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 164의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0217] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열 163의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 165의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0218] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 165의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0219] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 163의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0220] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 3개의 중쇄 추가변 영역 (HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3) 및 3개의 경쇄 추가변 영역 (HVR-L1, HVR-L2 및 HVR-L3)을 포함하고, 여기서
- [0221] (a) HVR-H1은 서열 218의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0222] (b) HVR-H2는 서열 219의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0223] (c) HVR-H3은 서열 220의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0224] (d) HVR-L1은 서열 221의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0225] (e) HVR-L2는 서열 222의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0226] (f) HVR-L3은 서열 223의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0227] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 1, 2, 3, 4, 5 및/또는 6개의 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함하며,
- [0228] (a) HVR-H1은 서열 218의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0229] (b) HVR-H2는 서열 219의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0230] (c) HVR-H3은 서열 220의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0231] (d) HVR-L1은 서열 221의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0232] (e) HVR-L2는 서열 222의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0233] (f) HVR-L3은 서열 223의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0234] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0235] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 3개의 경쇄 초가변 영역 (HVR-L1, HVR-L2 및 LVR-L3)을 포함하며, 여기서
- [0236] (a) HVR-L1은 서열 221의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0237] (b) HVR-L2는 서열 222의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0238] (c) HVR-L3은 서열 223의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0239] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0240] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 3개의 중쇄 초가변 영역 (HVR-H1, HVR-H2 및 HVR-H3)을 포함하며, 여기서
- [0241] (a) HVR-H1은 서열 218의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0242] (b) HVR-H2는 서열 219의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0243] (c) HVR-H3은 서열 220의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0244] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0245] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 1, 2 및/또는 3개의 경쇄 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함하며, 여기서
- [0246] (a) HVR-L1은 서열 221의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0247] (b) HVR-L2는 서열 222의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0248] (c) HVR-L3은 서열 223의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0249] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0250] 일부 실시양태에서, 본 발명은, 적어도 1, 2 및/또는 3개의 중쇄 초가변 영역 (HVR) 서열을 포함하며, 여기서
- [0251] (a) HVR-H1은 서열 218의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0252] (b) HVR-H2는 서열 219의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0253] (c) HVR-H3은 서열 220의 아미노산 서열을 포함하는 것인
- [0254] 단리된 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0255] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은 서열 168의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 서열 170의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0256] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 170의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0257] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 168의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0258] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열 167의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열 169의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0259] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 169의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0260] 일부 실시양태에서, 본 발명의 단리된 항-헤마글루티닌 항체는 서열 167의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0261] 본 발명은 또한 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 코딩하는 단리된 핵산을 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 코딩하는 핵산을 포함하는 벡터를 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명의 핵산 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 벡터는 임의의 유형의 것, 예를 들어 재조합 벡터, 예컨대 발현 벡터일 수 있다. 임의의 다양한 숙주 세포가 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 숙주 세포는 원핵 세포, 예를 들어 이. 콜라이 (*E. coli*)이다. 또 다른 실시양태에서, 숙주 세포는 진핵 세포, 예를 들어 포유동물 세포, 예컨대 차이니스 햄스터 난소 (CHO) 세포이다.
- [0262] 본 발명은 또한 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 생산하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 항-헤마글루티닌 항체 또는 그의 단편을 코딩하는 본 발명의 재조합 벡터를 적합한 숙주 세포에서 발현시켜 상기 항체 또는 그의 단편이 생산되도록 하는 것을 포함하는, 항-헤마글루티닌 항체 (본원에 정의된 바와 같이 전장 항체 및 그의 단편을 포함함)를 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체 (또는 그의 단편)를 코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하여 상기 핵산이 발현되도록 하는 것을 포함한다. 방법은 숙주 세포 배양물 또는 숙주 세포 배양 배지로부터 항-헤마글루티닌 항체 또는 그의 단편을 회수하는 것을 추가로 포함할 수 있다.
- [0263] 본 발명은 또한 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 제제를 제공한다. 제약 제제는 추가의 치료제 (예를 들어, 뉴라미니다제 억제제, 예컨대 오셀타미비르 또는 자나미비르; 또 다른 항체, 예컨대 또 다른 항-헤마글루티닌 항체 또는 항-M2 항체 등)를 추가로 포함할 수 있다.
- [0264] 본 발명은 또한 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 포함하는 조성물을 제공한다. 조성물은 추가의 치료제 (예를 들어, 뉴라미니다제 억제제, 예컨대 오셀타미비르 또는 자나미비르; 또 다른 항체, 예컨대 또 다른 항-헤마글루티닌 항체 또는 항-M2 항체 등)를 추가로 포함할 수 있다.
- [0265] 본 발명은 또한 인플루엔자 A 바이러스 감염을 예방하는데 사용하기 위한 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 인플루엔자 A 바이러스 감염을 예방하는데 사용하기 위한 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 인플루엔자 A 바이러스 감염을 억제하는데 사용하기 위한 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 인플루엔자 A 바이러스 감염을 억제하는데 사용하기 위한 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0266] 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 포함하는 조성물은 또한 의약의 제조에 사용될 수 있다. 의약은 인플루엔자 A 바이러스 감염의 억제, 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것일 수 있다. 특정 실시양태에서, 의약은 추가의 치료제 (예를 들어, 뉴라미니다제 억제제, 예컨대 오셀타미비르 또는 자나미비르; 또 다른 항체, 예컨대 또 다른 항-헤마글루티닌 항체 또는 항-M2 항체 등)를 추가로 포함할 수 있다.
- [0267] 본 발명은 또한 인플루엔자 A 바이러스 감염의 억제를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 포함하는 조성물의 유효량을 투여함으로써 인플루엔자 A 바이러스 감염을 억제하는 것을 포함하는, 인플루엔자 A 바이러스 감염을 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 인플루엔자 A 바이러스 감염의 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 포함하는 조성물의 유효량을 투여함으로써 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료하는 것을 포함하는, 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 인플루엔자 A 바이러스 감염의 예방을 필요로 하는 환자에게 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 포함하는 조성물의 유효량을 투여함으로써 인플루엔자 A 바이러스 감염을 예방하는 것을 포함하는, 인플루엔자 A 바이러스 감염을 예방하는 방법을 제공한다.
- [0268] 본 발명은 또한 인플루엔자 A 바이러스 감염의 억제, 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하고, 상기 환자에게 추가의 치료제의 유효량을 투여함으로써 인플루엔자 A 바이러스 감염을 억제, 치료 또는 예방하는 것을 포함하는, 인플루엔자 A 바이러스 감염을 억

제, 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 뉴라미니다제 억제제, 예컨대 오셀타미비르 또는 자나미비르이다. 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 또 다른 항-헤마글루티닌 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 항-M2 항체이다. 이러한 조합 치료의 다양한 측면에서, 치료제는 대략 동시에 투여되거나, 함께 투여되거나, 또는 순차적으로 또는 연속적으로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 항-뉴라미니다제 억제제가 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체의 투여 전에 투여된다.

[0269] 또 다른 측면에서, 본 발명은 의약의 제조에서의 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체의 용도를 제공한다. 의약은 인플루엔자 A 바이러스 감염의 억제, 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것일 수 있다. 특정 실시양태에서, 의약은 추가의 치료제 (예를 들어, 뉴라미니다제 억제제, 예컨대 오셀타미비르 또는 자나미비르; 또 다른 항체, 예컨대 또 다른 항-헤마글루티닌 항체 또는 항-M2 항체 등)를 추가로 포함할 수 있다.

[0270] 또 다른 측면에서, 본 발명은 의약의 제조에서의 본 발명의 핵산의 용도를 제공한다. 의약은 인플루엔자 A 바이러스 감염의 억제, 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것일 수 있다. 특정 실시양태에서, 의약은 추가의 치료제 (예를 들어, 뉴라미니다제 억제제, 예컨대 오셀타미비르 또는 자나미비르; 또 다른 항체, 예컨대 또 다른 항-헤마글루티닌 항체 또는 항-M2 항체 등)를 추가로 포함할 수 있다.

[0271] 또 다른 측면에서, 본 발명은 의약의 제조에서의 본 발명의 발현 벡터의 용도를 제공한다. 의약은 인플루엔자 A 바이러스 감염의 억제, 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것일 수 있다. 특정 실시양태에서, 의약은 추가의 치료제 (예를 들어, 뉴라미니다제 억제제, 예컨대 오셀타미비르 또는 자나미비르; 또 다른 항체, 예컨대 또 다른 항-헤마글루티닌 항체 또는 항-M2 항체 등)를 추가로 포함할 수 있다.

[0272] 또 다른 측면에서, 본 발명은 의약의 제조에서의 본 발명의 숙주 세포의 용도를 제공한다. 의약은 인플루엔자 A 바이러스 감염의 억제, 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것일 수 있다. 특정 실시양태에서, 의약은 추가의 치료제 (예를 들어, 뉴라미니다제 억제제, 예컨대 오셀타미비르 또는 자나미비르; 또 다른 항체, 예컨대 또 다른 항-헤마글루티닌 항체 또는 항-M2 항체 등)를 추가로 포함할 수 있다.

[0273] 또 다른 측면에서, 본 발명은 의약의 제조에서의 본 발명의 제조품의 용도를 제공한다. 의약은 인플루엔자 A 바이러스 감염의 억제, 치료 또는 예방에 사용하기 위한 것일 수 있다. 특정 실시양태에서, 의약은 추가의 치료제 (예를 들어, 뉴라미니다제 억제제, 예컨대 오셀타미비르 또는 자나미비르; 또 다른 항체, 예컨대 또 다른 항-헤마글루티닌 항체 또는 항-M2 항체 등)를 추가로 포함할 수 있다.

[0274] 또 다른 측면에서, 본 발명은 의약의 제조에서의 본 발명의 키트의 용도를 제공한다. 의약은 인플루엔자 A 바이러스 감염의 억제, 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 특정 실시양태에서, 의약은 추가의 치료제 (예를 들어, 뉴라미니다제 억제제, 예컨대 오셀타미비르 또는 자나미비르; 또 다른 항체, 예컨대 또 다른 항-헤마글루티닌 항체 또는 항-M2 항체 등)를 추가로 포함할 수 있다.

[0275] 다양한 측면에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체는 헤마글루티닌에 결합한다. 일부 측면에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체는 군1 헤마글루티닌에 결합하거나, 군2 헤마글루티닌에 결합하거나, 또는 군1 및 군2 헤마글루티닌에 결합한다. 다른 측면에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체는 헤마글루티닌에 결합하고, 인플루엔자 A 바이러스를 중화한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체는 인플루엔자 A 바이러스를 시험관내에서, 생체내에서, 또는 시험관내 및 생체내에서 중화한다.

도면의 간단한 설명

[0276] 도 1a 및 1b는 SCID/베이지 마우스 풍부화 이전 백신접종 7일 후의 인간 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)로부터의 (도 1a), 및 항원 프리믹스를 사용하거나 사용하지 않은 (각각 상부 및 하부 패널) SCID/베이지 마우스 풍부화 이후의 비장내 이식 8일 후로부터의 (도 1b) 항-헤마글루티닌-양성 (헤마글루티닌 H3+ 및 헤마글루티닌 H1+) 형질모구의 FACS 분석을 보여주는 데이터를 제시한다.

도 2는 PBMC/항원 프리믹스를 사용하지 않은 (○) 및 PBMC/항원 프리믹스를 사용한 (□) 개별 SCID/베이지 마우스로부터 PBMC의 비장내 이식 8일 후에 수득한 비장세포의 분석을 퍼센트 헤마글루티닌 (H1)⁺/CD38^{high} 형질모구로서 보여주는 데이터를 제시한다. 직사각형은 헤마글루티닌 H1+ 형질모구를 나타내는 마우스를 표시한다.

도 3은 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체에 의한 다양한 인플루엔자 A 군1 및 군2 바이러스 군주의 시험관내 중화를 보여주는 데이터를 제시한다.

도 4a 및 4b는 모노클로날 항체 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")에 의한 다양한 인플루엔자 A 군1 (도

4a) 및 군2 (도 4b) 바이러스 군주의 시험관내 중화를 보여주는 데이터를 제시한다.

도 5a 및 5b는 모노클로날 항체 81.39 SVSH-NYP (서열 171로 개시된 "SVSH")에 의한 다양한 인플루엔자 A 군1 (도 5a) 및 군2 (도 5b) 바이러스 군주의 시험관내 중화를 보여주는 데이터를 제시한다.

도 6은 모노클로날 항체 39.18 B11에 의한 다양한 인플루엔자 A 군1 바이러스 군주의 시험관내 중화를 보여주는 데이터를 제시한다.

도 7은 모노클로날 항체 36.89에 의한 다양한 인플루엔자 A 군1 및 군2 바이러스 군주의 시험관내 중화를 보여주는 데이터를 제시한다.

도 8은 모노클로날 항체 mAb9 01F3에 의한 다양한 인플루엔자 A 군1 및 군2 바이러스 군주의 시험관내 중화를 보여주는 데이터를 제시한다.

도 9는 모노클로날 항체 mAb23 06C2에 의한 다양한 인플루엔자 A 군1 및 군2 바이러스 군주의 시험관내 중화를 보여주는 데이터를 제시한다.

도 10은 모노클로날 항체 39.29 NCv1에 의한 헤마글루티닌 H5-발현 유사바이러스의 시험관내 중화를 보여주는 데이터를 제시한다.

도 11은 모노클로날 항체 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")에 의한 H7N7 말 인플루엔자 바이러스의 시험관내 중화를 보여주는 데이터를 제시한다.

도 12a, 12b, 12c 및 12d는 다양한 인플루엔자 A 바이러스 군주 (A/PR/8/1934 (PR8), 도 12a; A/포트 차머스/1/1973 (PC73), 도 12b; A/홍콩/1/1968 (HK68), 도 12c; 및 A/아이치/2/1968 (아이치68), 도 12d)로 감염시키고 다양한 양의 모노클로날 항체 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")를 투여한 마우스의 퍼센트 생존을 보여주는 데이터를 제시한다.

도 13은 A/PR/8/1934 인플루엔자 A 바이러스로 감염시키고 다양한 양의 모노클로날 항체 39.29 NCv1을 투여한 마우스의 퍼센트 생존을 보여주는 데이터를 제시한다.

도 14는 A/홍콩/1/1968 인플루엔자 A 바이러스 (높은 IC50을 갖는 인플루엔자 A 바이러스)로 감염시키고 다양한 양의 모노클로날 항체 39.29 NCv1을 투여한 마우스의 퍼센트 생존을 보여주는 데이터를 제시한다.

도 15는 A/포트 차머스/1/1973 인플루엔자 A 바이러스로 감염시키고 다양한 양의 모노클로날 항체 39.29 NCv1을 투여한 마우스의 퍼센트 생존을 보여주는 데이터를 제시한다.

도 16은 A/아이치/2/1968 인플루엔자 A 바이러스로 감염시키고 다양한 양의 모노클로날 항체 39.29 NCv1을 투여한 마우스의 퍼센트 생존을 보여주는 데이터를 제시한다.

도 17은 인플루엔자 A 바이러스 군주 A/PR/8/1934로 감염시키고 모노클로날 항체 39.29 D8C2 및 모노클로날 항체 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")의 50:50 혼합물 또는 오셀타미비르 (타미플루(Tamiflu)®)를 투여한 마우스의 퍼센트 생존을 비교하는 데이터를 제시한다.

도 18은 인플루엔자 A 바이러스 군주 A/PR/8/1934로 감염시키고 모노클로날 항체 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP"), 오셀타미비르 (타미플루®), 또는 모노클로날 항체 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP") 및 오셀타미비르의 조합을 투여한 마우스의 퍼센트 생존을 비교하는 데이터를 제시한다.

도 19a 및 19b는 인플루엔자 A 바이러스 군주 A/베트남/1203/04 (H5N1)로 감염시키고 모노클로날 항체 39.29 D8C2 (도 19a), 모노클로날 항체 81.39 B1C1 (도 19b) 또는 오셀타미비르 (타미플루®))를 감염 48시간 또는 72시간 후에 투여한 페럿의 퍼센트 생존을 비교하는 데이터를 제시한다.

도 20은 모노클로날 항체 39.29NCv1 및 헤마글루티닌 결합 에피토프의 헤마글루티닌 접촉 잔기 (음영)를 보여주는, 헤마글루티닌 H1, H2, H3, H5 및 H7로부터의 헤마글루티닌 아미노산 서열의 아미노산 서열 정렬을 보여준다.

도 21a 및 21b는 A/NWS/1933으로부터의 헤마글루티닌 H1 (도 21a) 및 A/HK/8/1968로부터의 헤마글루티닌 H3 (도 21b)에 대한 비오틴-표지된 모노클로날 항체 39.29의 결합과 경쟁하는 본 발명의 다양한 모노클로날 항체의 경쟁 ELISA 실험으로부터의 데이터를 제시한다.

도 22a 및 22b는 이뮤노글로불린 카파 가변 3-15*01 배선 (IGKV3-15*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 3-30*01

배선 (IGHV3-30*01) (각각 서열 236 및 237)과 모노클로날 항체 81.39 B1C1의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 113 및 111)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 23a 및 23b는 이뮤노글로불린 카파 가변 3-15*01 배선 (IGKV3-15*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 3-30*01 배선 (IGHV3-30*01) (각각 서열 236 및 237)과 모노클로날 항체 81.39 SVSH-NYP (서열 171로 개시된 "SVSH")의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 117 및 115)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 24a 및 24b는 이뮤노글로불린 카파 가변 3-15*01 배선 (IGKV3-15*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 3-30*01 배선 (IGHV3-30*01) (각각 서열 236 및 237)과 모노클로날 항체 81.39 B1F1의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 119 및 111)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 25a 및 25b는 이뮤노글로불린 카파 가변 3-15*01 배선 (IGKV3-15*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 3-30*01 배선 (IGHV3-30*01) (각각 서열 236 및 237)과 모노클로날 항체 81.39 SVDS (서열 172로 개시된 "SVDS")의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 113 및 115)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 26a 및 26b는 이뮤노글로불린 카파 가변 3-15*01 배선 (IGKV3-15*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 3-30*01 배선 (IGHV3-30*01) (각각 서열 236 및 237)과 모노클로날 항체 81.39 SVSS (서열 173으로 개시된 "SVSS")의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 122 및 115)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 27a 및 27b는 이뮤노글로불린 카파 가변 3-15*01 배선 (IGKV3-15*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 3-30*01 배선 (IGHV3-30*01) (각각 서열 236 및 237)과 모노클로날 항체 81.39 SVDH (서열 174로 개시된 "SVDH")의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 124 및 115)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 28a 및 28b는 이뮤노글로불린 카파 가변 3-15*01 배선 (IGKV3-15*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 3-30*01 배선 (IGHV3-30*01) (각각 서열 236 및 237)과 mAb 81.39 SVSH (서열 171로 개시된 "SVSH")의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 126 및 115)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 29a 및 29b는 이뮤노글로불린 카파 가변 3-15*01 배선 (IGKV3-15*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 3-30*01 배선 (IGHV3-30*01) (각각 서열 236 및 237)과 모노클로날 항체 81.39 SVSH.NFP (서열 171로 개시된 "SVSH")의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 128 및 115)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 30a 및 30b는 이뮤노글로불린 카파 가변 3-15*01 배선 (IGKV3-15*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 3-30*01 배선 (IGHV3-30*01) (각각 서열 236 및 237)과 모노클로날 항체 81.39 SVDS.F (서열 172로 개시된 "SVDS")의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 130 및 115)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 31a 및 31b는 이뮤노글로불린 카파 가변 3-15*01 배선 (IGKV3-15*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 3-30*01 배선 (IGHV3-30*01) (각각 서열 236 및 237)과 모노클로날 항체 81.39 SVDS.Y (서열 172로 개시된 "SVDS")의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 132 및 115)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 32a 및 32b는 이뮤노글로불린 카파 가변 3-15*01 배선 (IGKV3-15*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 3-30*01 배선 (IGHV3-30*01) (각각 서열 236 및 245)과 모노클로날 항체 39.29 D2C4의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 136 및 134)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 33a 및 33b는 이뮤노글로불린 카파 가변 3-15*01 배선 (IGKV3-15*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 3-30*01 배선 (IGHV3-30*01) (각각 서열 236 및 245)과 모노클로날 항체 39.29 D8C2의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 140 및 138)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다.

카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 34a 및 34b는 이뮤노글로불린 카과 가변 3-15*01 배선 (IGKV3-15*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 3-30*01 배선 (IGHV3-30*01) (각각 서열 236 및 245)과 모노클로날 항체 39.29 NCv1의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 144 및 142)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 35a 및 35b는 이뮤노글로불린 카과 가변 3-15*01 배선 (IGKV3-15*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 3-30*01 배선 (IGHV3-30*01) (각각 서열 236 및 245)과 모노클로날 항체 39.29 D8E7의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 146 및 138)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 36a 및 36b는 이뮤노글로불린 카과 가변 3-15*01 배선 (IGKV3-15*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 3-30*01 배선 (IGHV3-30*01) (각각 서열 236 및 245)과 모노클로날 항체 39.29 NFPP (서열 175로 개시된 "NFPP")의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 150 및 148)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 37a 및 37b는 이뮤노글로불린 카과 가변 3-15*01 배선 (IGKV3-15*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 3-30*01 배선 (IGHV3-30*01) (각각 서열 236 및 245)과 모노클로날 항체 39.29 NYPP (서열 176으로 개시된 "NYPP")의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 152 및 148)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 38a 및 38b는 이뮤노글로불린 카과 가변 3-15*01 배선 (IGKV3-15*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 3-30*01 배선 (IGHV3-30*01) (각각 서열 236 및 245)과 모노클로날 항체 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 235 및 234)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 39a 및 39b는 이뮤노글로불린 카과 가변 3-15*01 배선 (IGKV3-15*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 1-69*01 배선 (IGHV1-69*01) (각각 서열 236 및 238)과 모노클로날 항체 39.18 B11의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 156 및 154)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 40a 및 40b는 이뮤노글로불린 카과 가변 3-15*01 배선 (IGKV3-15*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 1-69*01 배선 (IGHV1-69*01) (각각 서열 236 및 238)과 모노클로날 항체 39.18 E12의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 156 및 158)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 41a 및 41b는 이뮤노글로불린 카과 가변 1-5*03 배선 (IGKV1-5*03) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 1-18*01 배선 (IGHV1-18*01) (각각 서열 239 및 240)과 모노클로날 항체 36.89의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 162 및 160)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 42a 및 42b는 이뮤노글로불린 경쇄 가변 1-44*01 배선 (IGKV1-44*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 1-2*02*01 배선 (IGHV1-2*02) (각각 서열 241 및 242)과 모노클로날 항체 9.01F3의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 166 및 164)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

도 43a 및 43b는 이뮤노글로불린 카과 가변 2-30*01 배선 (IGKV2-30*01) 및 이뮤노글로불린 중쇄 가변 4-39*01 배선 (IGHV4-39*01) (각각 서열 243 및 244)과 모노클로날 항체 23.06C2의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역 (각각 서열 170 및 168)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다. 아미노산은 카바트 넘버링에 따른 넘버이다. 카바트, 코티아 및 접촉 CDR은 표시되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I. 정의

본원의 목적을 위해 "수용자 인간 프레임워크"는 하기 정의되는 바와 같이 인간 이뮤노글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크로부터 유래된 경쇄 가변 도메인 (VL) 프레임워크 또는 중쇄 가변 도메인 (VH) 프

레이믹워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 이뮤노글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크"로부터 유래된 수용자 인간 프레임워크는 그의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 또는 아미노산 서열 변화를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 아미노산 변화의 수는 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 또는 2개 이하이다. 일부 실시양태에서, VL 수용자 인간 프레임워크는 VL 인간 이뮤노글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 컨센서스 프레임워크 서열과 서열이 동일하다.

[0279] "친화도"는 분자 (예를 들어, 항체)의 단일 결합 부위와 그의 결합 파트너 (예를 들어, 항원) 사이의 비공유 상호작용의 총 합계의 강도를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원들 (예를 들어, 항체 및 항원) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 내인성 결합 친화도를 지칭한다. 분자 X의 그의 파트너 Y에 대한 친화도는 일반적으로 해리 상수 (K_d)로 표시될 수 있다. 친화도는 본원에 기재된 것들을 비롯하여 관련 기술분야에 공지된 통상의 방법에 의해 측정될 수 있다. 결합 친화도 측정을 위한 구체적인 설명적 및 예시적 실시양태가 하기 기재된다.

[0280] "친화도 성숙" 항체는 변형을 갖지 않는 모 항체와 비교하여, 하나 이상의 초가변 영역 (HVR)에서 항원에 대한 항체의 친화도를 개선시키는 하나 이상의 변형을 갖는 항체를 지칭한다.

[0281] 용어 "항-헤마글루티닌 항체" 및 "헤마글루티닌에 결합하는 항체"는, 항체가 헤마글루티닌을 표적화하는데 있어서, 예를 들어 인플루엔자 바이러스의 헤마글루티닌을 표적화하는데 있어서 진단제 및/또는 치료제로서 유용하도록 충분한 친화도로 헤마글루티닌에 결합하는 항체를 지칭한다. 한 실시양태에서, 관련되지 않은 비-헤마글루티닌 단백질에 대한 항-헤마글루티닌 항체의 결합의 정도는, 예를 들어 방사성면역검정 (RIA)에 의해 측정시 헤마글루티닌에 대한 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 특정 실시양태에서, 헤마글루티닌에 결합하는 항체는 $\leq 1 \mu M$, $\leq 100 \text{ nM}$, $\leq 10 \text{ nM}$, $\leq 1 \text{ nM}$, $\leq 0.1 \text{ nM}$, $\leq 0.01 \text{ nM}$, 또는 $\leq 0.001 \text{ nM}$ (예를 들어 10^{-8} M 이하, 예를 들어 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들어 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (K_d)를 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-헤마글루티닌 항체는 인플루엔자 A 바이러스의 다양한 균주, 하위유형 및 분리주로부터의 헤마글루티닌 중에 보존되는 헤마글루티닌의 에피토프에 결합한다.

[0282] 본원에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되고, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체), 및 목적하는 항원-결합 활성을 나타내는 한 항체 단편을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 항체 구조를 포괄한다.

[0283] "항체 단편"은 무손상 항체가 결합하는 항원에 결합하는 무손상 항체의 일부를 포함하는, 무손상 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편은 또한, 헤마글루티닌에 결합하고 인플루엔자 A 바이러스를 중화하는 무손상 항체의 일부를 포함하는, 무손상 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; 디아바디; 선형 항체; 단일-쇄 항체 분자 (예를 들어, scFv); 및 항체 단편들로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0284] 참조 항체와 "동일한 에피토프에 결합하는 항체"는 경쟁 검정에서 참조 항체의 그의 항원에 대한 결합을 50% 이상 차단하는 항체를 지칭하고, 반대로 참조 항체는 경쟁 검정에서 항체의 그의 항원에 대한 결합을 50% 이상 차단한다. 예시적인 경쟁 검정이 본원에 제공된다.

[0285] 용어 "키메라" 항체는, 중쇄 및/또는 경쇄의 일부는 특정한 공급원 또는 종으로부터 유래되고 중쇄 및/또는 경쇄의 나머지는 다른 공급원 또는 종으로부터 유래된 항체를 지칭한다.

[0286] 항체의 "부류"는 그의 중쇄가 보유하는 불변 도메인 또는 불변 영역의 유형을 지칭한다. 5종의 주요 부류의 항체: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 존재하고, 이들 중 몇몇은 하위부류 (이소형), 예를 들어 IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 및 IgA₂로 추가로 분류될 수 있다. 상이한 부류의 이뮤노글로불린에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α , δ , ϵ , γ 및 μ 로 불린다.

[0287] 본원에 사용된 용어 "세포독성제"는 세포 기능을 억제 또는 방지하고/거나 세포 사멸 또는 파괴를 유발하는 물질을 지칭한다. 세포독성제는 방사성 동위원소 (예를 들어, ^{211}At , ^{131}I , ^{125}I , ^{90}Y , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{212}Bi , ^{32}P , ^{212}Pb , 및 Lu의 방사성 동위원소); 화학요법제 또는 약물 (예를 들어, 메토티렉세이트, 아드리아미신, 빈카알칼로이드 (빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포시드), 독소루비신, 멜팔란, 미토마이신 C, 클로람부실, 다우노루비신 또는 다른 삽입제); 성장 억제제; 효소 및 그의 단편, 예컨대 핵산분해 효소; 항생제; 독소, 예컨대 박테

리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 소분자 독소 또는 효소 활성 독소 (그의 단편 및/또는 변이체 포함); 및 하기 개시되는 다양한 항종양제 또는 항암제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0288] "이펙터 기능"은 항체 이소형에 따라 달라지는, 항체의 Fc 영역에 기인하는 생물학적 활성을 지칭한다. 항체 이펙터 기능의 예는 C1q 결합 및 보체 의존성 세포독성 (CDC); Fc 수용체 결합; 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC); 식세포작용; 세포 표면 수용체 (예컨대, B 세포 수용체)의 하향 조절; 및 B 세포 활성화를 포함한다.

[0289] 작용제, 예를 들어 제약 제제의 "유효량"은 필요한 투여량에서 필요한 기간 동안 목적하는 치료 또는 예방 결과를 달성하기에 유효한 양을 지칭한다.

[0290] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 불변 영역의 적어도 일부를 함유하는 이뮤노글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하기 위해 사용된다. 상기 용어는 천연 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 한 실시양태에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226, 또는 Pro230으로부터 중쇄의 카르복실-말단으로 신장된다. 그러나, Fc 영역의 C-말단 리신 (Lys447)은 존재할 수 있거나 존재하지 않을 수 있다. 본원에서 달리 명시되지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역 내의 아미노산 잔기의 넘버링은 문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991]에 기재된 바와 같이 EU 인덱스로도 지칭되는 EU 넘버링 시스템에 따른다.

[0291] "프레임워크" 또는 "FR"은 추가변 영역 (HVR) 잔기 이외의 가변 도메인 잔기를 지칭한다. 가변 도메인의 FR은 일반적으로 4개의 하기 FR 도메인으로 이루어진다: FR1, FR2, FR3 및 FR4. 따라서, HVR 및 FR 서열은 일반적으로 VH (또는 VL)에서 하기 순서로 나타난다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.

[0292] 용어 "전장 항체", "무손상 항체" 및 "전체 항체"는 본원에서 교환가능하게 사용되며, 천연 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖거나 또는 본원에 정의된 바와 같은 Fc 영역을 함유하는 중쇄를 갖는 항체를 지칭한다.

[0293] 용어 "숙주 세포", "숙주 세포주" 및 "숙주 세포 배양물"은 교환가능하게 사용되고, 외인성 핵산이 도입된 세포 (이러한 세포의 자손 포함)를 지칭한다. 숙주 세포는 "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"를 포함하며, 이는 일차 형질전환된 세포 및 계대배양 횟수와 관계없이 그로부터 유래된 자손을 포함한다. 자손은 모 세포와 핵산 함량이 완전히 동일하지는 않을 수 있으나, 돌연변이를 함유할 수 있다. 본래 형질전환된 세포에 대해 스크리닝 또는 선택되는 것과 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이체 자손이 본원에 포함된다.

[0294] "인간 항체"는, 인간 또는 인간 세포에 의해 생산되는 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 보유하거나, 또는 인간 항체 레퍼토리 또는 다른 인간 항체-코딩 서열을 이용하여 비인간 공급원으로부터 유래된 항체이다. 이러한 인간 항체의 정의는 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 특히 배제한다.

[0295] "인간 컨센서스 프레임워크"는 인간 이뮤노글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택에서 가장 흔히 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 이뮤노글로불린 VL 또는 VH 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 하위군으로부터 이루어진다. 일반적으로, 서열의 하위군은 문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3]에서와 같은 하위군이다. 한 실시양태에서, VL의 경우에 하위군은 상기 문헌 [Kabat et al.]에서와 같은 하위군 카파 I이다. 한 실시양태에서, VH의 경우에 하위군은 상기 문헌 [Kabat et al.]에서와 같은 하위군 III이다.

[0296] "인간화" 항체는 비인간 HVR로부터의 아미노산 잔기 및 인간 FR로부터의 아미노산 잔기를 포함하는 키메라 항체를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 인간화 항체는 적어도 1개, 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 HVR (예를 들어, CDR)은 비인간 항체의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 항체의 것에 상응한다. 인간화 항체는 임의로 인간 항체로부터 유래된 항체 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 항체, 예를 들어 비인간 항체의 "인간화 형태"는 인간화를 거친 항체를 지칭한다.

[0297] 본원에 사용된 용어 "추가변 영역" 또는 "HVR"은 서열이 추가변성 ("상보성 결정 영역" 또는 "CDR")이고/거나 구조적으로 한정된 루프 ("추가변 루프")를 형성하고/거나 항원-함유 잔기 ("항원 접촉")를 함유하는 항체 가변 도메인의 각각의 영역을 지칭한다. 일반적으로, 항체는 6개의 HVR: VH 내에 3개 (H1, H2, H3) 및 VL 내에 3개 (L1, L2, L3)를 포함한다. 예시적인 HVR은 본원에서 다음을 포함한다:

[0298] (a) 아미노산 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2), 및 96-101 (H3)에서 발생하

는 초가변 루프 (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987));

- [0299] (b) 아미노산 잔기 24-34 (L1), 50-56 (L2), 89-97 (L3), 31-35b (H1), 50-65 (H2), 및 95-102 (H3)에서 발생하는 CDR (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991));
- [0300] (c) 아미노산 잔기 27c-36 (L1), 46-55 (L2), 89-96 (L3), 30-35b (H1), 47-58 (H2), 및 93-101 (H3)에서 발생하는 항원 접촉 (MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996)); 및
- [0301] (d) HVR 아미노산 잔기 46-56 (L2), 47-56 (L2), 48-56 (L2), 49-56 (L2), 26-35 (H1), 26-35b (H1), 49-65 (H2), 93-102 (H3), 및 94-102 (H3)를 포함하는 (a), (b) 및/또는 (c)의 조합.
- [0302] 달리 나타내지 않는 한, HVR 잔기 및 가변 도메인에서의 다른 잔기 (예를 들어, FR 잔기)는 본원에서 상기 문헌 [Kabat et al.]에 따라 넘버링된다.
- [0303] "면역접합체"는 세포독성제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 이종 분자(들)에 접합된 항체이다.
- [0304] "개체" 또는 "대상체"는 포유동물이다. 포유동물은 가축 (예를 들어, 소, 양, 고양이, 개 및 말), 영장류 (예를 들어, 인간 및 비-인간 영장류, 예컨대 원숭이), 토끼 및 설치류 (예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 개체 또는 대상체는 인간이다.
- [0305] "단리된" 항체는 그의 자연 환경의 성분에서 분리된 것이다. 일부 실시양태에서, 항체는, 예를 들어 전기영동 (예를 들어, SDS-PAGE, 등전 포커싱 (IEF), 모세관 전기영동) 또는 크로마토그래피 (예를 들어, 이온 교환 또는 역상 HPLC)에 의해 결정시에 95% 또는 99% 초과로 순도로 정제된다. 항체 순도의 평가를 위한 방법의 검토에 대해서는, 예를 들어 문헌 [Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)]을 참조한다.
- [0306] "단리된" 핵산은 그의 자연 환경의 성분으로부터 분리된 핵산 분자를 지칭한다. 단리된 핵산은 핵산 분자를 통상적으로 함유하는 세포에 함유되어 있는 핵산 분자를 포함하지만, 핵산 분자는 염색체 외에 또는 그의 천연 염색체 위치와 상이한 염색체 위치에 존재한다.
- [0307] "항-헤마글루티닌 항체를 코딩하는 단리된 핵산"은 항체 중쇄 및 경쇄 (또는 그의 단편)를 코딩하는 하나 이상의 핵산 분자 (단일 벡터 또는 개별 벡터 내의 핵산 분자(들) 및 숙주 세포 내의 하나 이상의 위치에 존재하는 핵산 분자(들) 포함)를 지칭한다.
- [0308] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 동종인 항체 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하고, 즉 이러한 집단에 포함되는 개별 항체는, 예를 들어 자연 발생 돌연변이를 함유하는 또는 모노클로날 항체 제제의 생산 동안 생성되는 가능한 변이체 항체 (이러한 변이체는 일반적으로 소량으로 존재함)를 제외하고는 동일하고/거나, 동일한 에피토프에 결합한다. 전형적으로 상이한 결정자 (에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 제제와는 반대로, 모노클로날 항체 제제의 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정자에 대해 지시된다. 따라서, 수식어 "모노클로날"은 항체의 실질적으로 동종인 집단으로부터 얻은 항체의 특성을 나타내고, 임의의 특정한 방법에 의한 항체 생산을 필요로 하는 것으로서 간주되지 않아야 한다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용되는 모노클로날 항체는 하이브리도마 방법, 재조합 DNA 방법, 파지-디스플레이 방법, 및 인간 이뮤노글로불린 유전자좌의 전부 또는 일부를 함유하는 트랜스제닉 동물을 이용하는 방법을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 다양한 기술에 의해 제조될 수 있고, 이러한 방법 및 모노클로날 항체를 제조하기 위한 다른 예시적인 방법이 본원에 기재된다.
- [0309] "네이키드 항체"는 이종 모이어티 (예를 들어, 세포독성 모이어티) 또는 방사성표지에 접합되지 않은 항체를 지칭한다. 네이키드 항체는 제약 제제에 존재할 수 있다.
- [0310] "천연 항체"는 다양한 구조를 갖는 자연 발생 이뮤노글로불린 분자를 지칭한다. 예를 들어, 천연 IgG 항체는 디설파이드-결합된 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄로 구성된 약 150,000 달톤의 이종사량체 당단백질이다. N-말단으로부터 C-말단으로, 각각의 중쇄는 가변 영역 (VH) (또한 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변 도메인으로 지칭됨)에 이어 3개의 불변 도메인 (CH1, CH2 및 CH3)을 갖는다. 유사하게, N-말단으로부터 C-말단으로, 각각의 경쇄는 가변 영역 (VL) (또한 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인으로 지칭됨)에 이어 불변 경쇄 (CL) 도메인을 갖는다. 항체의 경쇄는 그의 불변 도메인의 아미노산 서열을 기반으로, 카파 (κ) 및 람다 (λ)로 지칭되는 2가지 유형 중 하나로 지정될 수 있다.
- [0311] 용어 "포장 삽입물"은 치료 제품의 상업용 패키지 내에 통상적으로 포함되어 있으며 이러한 치료 제품의 사용에

관한 적응증, 용법, 투여량, 투여, 조합 요법, 금기 사항 및/또는 경고에 대한 정보를 포함하는 지침서를 지칭하도록 사용된다.

[0312] 참조 폴리펩티드 서열에 대한 "퍼센트(%) 아미노산 서열 동일성"은, 서열을 정렬시키고 필요한 경우에는 최대 퍼센트 서열 동일성 달성을 위해 갭을 도입한 후의, 임의의 보존적 치환을 서열 동일성의 일부로 간주하지 않으면서 참조 폴리펩티드 서열 내의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 백분율로서 정의된다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 정렬은 관련 기술분야 기술 범위 내의 다양한 방법으로, 예를 들어 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 메갈라인 (Megalign) (DNASTAR) 소프트웨어를 이용하여 달성할 수 있다. 통상의 기술자는 비교할 전장 서열에 대한 최대 정렬을 달성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여 서열 정렬에 적절한 파라미터를 결정할 수 있다. 그러나, 본원의 목적을 위해, % 아미노산 서열 동일성 값은 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 이용하여 생성된다. ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 제네펜크, 인크.(Genentech, Inc.) 소유이며, 소스 코드는 미국 저작권청 (20559 워싱턴 디.씨.)에 사용자 문서로 제출되어 있고, 미국 저작권 등록 번호 TXU510087로 등록되어 있다. ALIGN-2 프로그램은 제네펜크, 인크. (캘리포니아주 사우스 샌프란시스코)로부터 공개적으로 이용가능하거나, 또는 소스 코드로부터 컴파일링될 수 있다. ALIGN-2 프로그램은 디지털 UNIX V4.0D를 비롯한 UNIX 운영 체제에서 사용되도록 컴파일링되어야 한다. 모든 서열 비교 파라미터는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되어 있으며 변하지 않는다.

[0313] ALIGN-2가 아미노산 서열 비교를 위해 사용되는 상황에서, 주어진 아미노산 서열 B에의, 그와의 또는 그에 대한 주어진 아미노산 서열 A의 % 아미노산 서열 동일성 (대안적으로, 주어진 아미노산 서열 B에의, 그와의 또는 그에 대한 특정 % 아미노산 서열 동일성을 갖거나 또는 이를 포함하는 주어진 아미노산 서열 A라는 어구로 기재될 수 있음)은 하기와 같이 계산된다:

[0314] X/Y 의 분율 $\times 100$

[0315] 여기서, X는 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2에 의한 A 및 B의 프로그램 정렬시에 상기 프로그램에 의해 동일한 매치로 스코어링된 아미노산 잔기의 수이고, Y는 B의 아미노산 잔기의 전체 수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동일하지 않은 경우에는 B에 대한 A의 % 아미노산 서열 동일성이 A에 대한 B의 % 아미노산 서열 동일성과 동일하지 않을 것임을 인지할 것이다. 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 % 아미노산 서열 동일성 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 이용하여 바로 앞 단락에 기재한 바와 같이 수득한다.

[0316] 용어 "제약 제제"는, 내부에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 효과적하도록 하는 형태로 존재하며 제제를 투여할 대상체에게 허용되지 않는 독성인 추가의 성분을 함유하지 않는 제제를 지칭한다.

[0317] "제약상 허용되는 담체"는 대상체에게 비독성인, 활성 성분 이외의 제약 제제 내의 성분을 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 완충제, 부형제, 안정화제 또는 보존제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0318] 본원에 사용된 용어 "헤마글루티닌"은 달리 나타내지 않는 한 임의의 인플루엔자 바이러스원으로부터의 임의의 천연 헤마글루티닌을 지칭한다. 상기 용어는 "전장" 비프로세싱된 헤마글루티닌, 뿐만 아니라 인플루엔자 바이러스 또는 인플루엔자 바이러스-감염된 세포에서의 프로세싱으로부터 생성된 임의의 형태의 헤마글루티닌을 포괄한다. 상기 용어는 또한 헤마글루티닌의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포괄한다. 다양한 인플루엔자 A 바이러스 균주로부터의 예시적인 헤마글루티닌 단백질의 아미노산 서열이 서열 225 (A/일본/305/1957로부터의 H2), 226 (A/퍼스/16/2009로부터의 H3), 227 (A/베트남/1203/2004로부터의 H5), 228 (A/닭/NSW/1/1997로부터의 H7), 229 (A/캘리포니아/07/2009로부터의 H1), 230 (A/NSW/1933으로부터의 H1), 231 (A/홍콩/8/1968로부터의 H3), 232 (A/네덜란드/219/2003으로부터의 H7), 및 233 (A/사우스 캐롤라이나/1918)으로 제시된다.

[0319] 본원에 사용된 "치료" (및 "치료하다" 또는 "치료하는"과 같은 그의 문법적 변형)는 치료되는 개체의 자연적 과정을 변경시키려는 임상 개입을 지칭하고, 임상 병리상태의 예방을 위해 또는 그 과정 동안 수행될 수 있다. 바람직한 치료 효과는 질환의 발생 또는 재발 예방 (예를 들어, 인플루엔자 A 바이러스 감염의 발생 또는 재발 예방), 증상의 감소 (예를 들어, 경감) 또는 완화, 질환의 임의의 직접 또는 간접적인 병리학적 결과의 축소, 질환 진행 속도의 감소, 질환 상태의 개선 또는 호전, 및 완화 또는 개선된 예후를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체는 질환의 발병을 지연시키거나 또는 질환의 진행을 느리게 하기 위해 사용된다.

[0320] 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 항원에 대한 결합에 관여하는 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 지칭한다. 천연 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인 (각각 VH 및 VL)은 일반적으로 유사한 구조를 갖고, 각각의 도메인은 4개의 보존된 프레임워크 영역 (FR) 및 3개의 초가변 영역 (HVR)을 포함한다. (예를 들어, 문헌 [Kindt et al. Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)] 참조). 단일 VH 또는 VL 도메인은 항원-결합 특이성을 부여하기에 충분할 수 있다. 또한, 특정한 항원에 결합하는 항체는 각각 상보적 VL 또는 VH 도메인의 라이브러리를 스크리닝하기 위해 항원에 결합하는 항체로부터의 VH 또는 VL 도메인을 사용하여 분리할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Portolano et al., J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson et al., Nature 352:624-628 (1991)]을 참조한다.

[0321] 본원에 사용된 용어 "벡터"는 그 벡터가 연결된 또 다른 핵산을 증식시킬 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 상기 용어는 자기-복제 핵산 구조로서의 벡터 뿐만 아니라 벡터가 그 내부로 도입된 숙주 세포의 게놈 내로 통합되는 벡터를 포함한다. 특정 벡터는 그 벡터가 작동가능하게 연결된 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본원에서 "발현 벡터"로 지칭된다.

[0322] II. 조성물 및 방법

[0323] 한 측면에서, 본 발명은 부분적으로 항-헤마글루티닌 항체 및 그의 용도를 기초로 한다. 특정 실시양태에서, 헤마글루티닌에 결합하는 항체가 제공된다. 본 발명의 항체는, 예를 들어 인플루엔자 A 바이러스 감염의 진단, 치료 또는 예방에 유용하다.

[0324] A. 예시적인 항-헤마글루티닌 항체

[0325] 한 측면에서, 본 발명은 헤마글루티닌에 결합하는 분리된 항체를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체는 헤마글루티닌에 결합하거나, 군1 헤마글루티닌에 결합하거나, 군2 헤마글루티닌에 결합하거나, 또는 군1 및 군2 헤마글루티닌에 결합한다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체는 인플루엔자 A 바이러스를 시험관내에서 중화한다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체는 인플루엔자 A 바이러스를 생체내에서 중화한다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체는 인플루엔자 A 바이러스 감염을 감소시키거나, 인플루엔자 A 바이러스 감염을 예방하거나, 인플루엔자 A 바이러스 감염을 억제하거나, 또는 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체는 인플루엔자 바이러스 막과 감염된 세포 엔도솜 막 사이의 헤마글루티닌-매개 융합을 예방, 억제 또는 감소시킨다 (따라서 감염된 세포 세포질 내로의 바이러스 RNA 진입을 예방, 억제 또는 감소시키고, 따라서 인플루엔자 바이러스 감염의 추가적 전파를 예방, 억제 또는 감소시킴).

[0326] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 179의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 180의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 182의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 188의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.

[0327] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 179의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 181의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 183의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 189의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.

[0328] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 179의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 181의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 182의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 188의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.

[0329] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 179의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 181의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 184의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 188의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.

[0330] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 179의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 181의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 185의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 188의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-

[0331]

[0332]

[0333]

[0334]

[0335]

[0336]

[0337]

[0338]

[0339]

[0340]

[0341]

열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.

- [0359] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 115의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 132의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0360] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 110, 114 및 120으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0361] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 112, 116, 118, 121, 123, 125, 127, 129 및 131로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0362] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 110, 114 및 120으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 112, 116, 118, 121, 123, 125, 127, 129 및 131로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0363] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 110의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 112의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0364] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 114의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 116의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0365] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 110의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 118의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0366] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 114의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 112의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0367] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 120의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 121의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0368] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 114의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 123의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0369] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 114의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 125의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0370] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 114의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 127의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0371] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 114의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 129의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0372] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 114의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 131의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0373] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 191의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 193의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 194의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 196의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 197의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0374] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 192의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 193의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 194의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 196의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 197의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0375] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 191의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 193의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 194의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 196의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 198의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0376] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 191의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 193의 아미노산 서열을 포

합하는 HVR-H2; (c) 서열 194의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 196의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 199의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.

[0377] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 191 및 192로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 193의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 194의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개 또는 모든 3개의 VH HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다.

[0378] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 196의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 197, 198 및 199로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개 또는 모든 3개의 VL HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다.

[0379] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 191의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 193의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 194의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 196의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 197로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체를 제공한다.

[0380] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 192의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 193의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 194의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 196의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 197로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체를 제공한다.

[0381] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 191의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 193의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 194의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 196의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 198로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체를 제공한다.

[0382] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 191의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 193의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 194의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 196의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 199로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체를 제공한다.

[0383] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 134, 138, 142, 148 및 234로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.

[0384] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 136, 140, 144, 146, 150, 152 및 235로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.

[0385] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 134, 138, 142, 148 및 234로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 136, 140, 144, 146, 150, 152 및 235로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.

[0386] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 134의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 136의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.

[0387] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 138의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 140의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.

[0388] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 142의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 144의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.

[0389] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 138의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 146의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.

[0390] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 148의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 150의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.

[0391] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 148의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 152의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.

- [0392] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 148의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 140의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0393] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 234의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 235의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0394] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 133, 137, 141 및 147로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0395] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 135, 139, 143, 145, 149 및 151로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0396] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 133, 137, 141 및 147로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 135, 139, 143, 145, 149 및 151로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0397] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 133의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 135의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0398] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 137의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 139의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0399] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 141의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 143의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0400] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 137의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 145의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0401] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 147의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 149의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0402] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 147의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 151의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0403] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 147의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 139의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0404] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 200의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 201의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 202의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 204의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 205의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0405] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 200의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 201의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 202의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 모든 3개의 VH HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0406] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 204의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 205의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개 또는 모든 3개의 VL HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0407] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 200의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 201의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 202의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 204의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 205의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0408] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 154 및 158로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0409] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 156의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.

- [0410] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 154 및 158로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 156의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0411] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 154의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 156의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0412] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 158의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 156의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0413] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 153 및 157로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0414] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 155의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0415] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 153 및 157로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 155의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0416] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 153의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 155의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0417] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 157의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 155의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0418] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 206의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 207의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 208의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 209의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 211의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0419] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 206의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 207의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 208의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개 또는 모든 3개의 VH HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0420] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 209의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 211의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개 또는 모든 3개의 VL HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0421] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 206의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 207의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 208의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 209의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 211의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0422] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 160의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0423] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 162의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0424] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 160의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 162의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0425] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 159의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0426] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 161의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0427] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 159의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 161의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0428] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 212의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 213의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 214의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 215의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 216의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 217의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.

- [0429] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 212의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 213의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 214의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개 또는 모든 3개의 VH HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0430] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 215의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 216의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 217의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개 또는 모든 3개의 VL HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0431] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 212의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 213의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 214의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 215의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 216의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 217의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0432] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 164의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0433] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 166의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0434] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 164의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 166의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0435] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 163의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0436] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 165의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0437] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 163의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 165의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0438] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 218의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 220의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 221의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 222의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 223의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다.
- [0439] 한 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 218의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 220의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개 또는 모든 3개의 VH HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0440] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 221의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 222의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 223의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3으로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개 또는 모든 3개의 VL HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0441] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) 서열 218의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 220의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 221의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 222의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열 223의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0442] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 168의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0443] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 170의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0444] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 168의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 170의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 제공한다.
- [0445] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 167의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0446] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 169의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 제공한다.
- [0447] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열 167의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 169의 아미노산 서열을 포함

하는 경계를 포함하는 항체를 제공한다.

[0448] 임의의 상기 실시양태에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체는 인간화 항체이다. 한 실시양태에서, 항-헤마글루티닌 항체는 임의의 상기 실시양태에서와 같은 HVR을 포함하고, 수용자 인간 프레임워크, 예를 들어 인간 이뮤노글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크를 추가로 포함한다.

[0449] 또 다른 측면에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체는 서열 111, 115, 134, 138, 142, 148, 154, 158, 160, 164, 168 및 234로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 대한 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 항-헤마글루티닌 항체는 헤마글루티닌에 결합하는 능력을 유지한다. 특정 실시양태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산이 서열 111, 115, 134, 138, 142, 148, 154, 158, 160, 164, 168 또는 234에서 치환, 삽입 및/또는 결실된다. 특정 실시양태에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 일어난다. 임의로, 항 헤마글루티닌 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하는 서열 111, 115, 134, 138, 142, 148, 154, 158, 160, 164, 168 또는 234의 VH 서열을 포함한다.

[0450] 또 다른 측면에서, 서열 113, 117, 119, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 136, 140, 144, 146, 150, 152, 156, 162, 166, 170 및 235로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는 항-헤마글루티닌 항체가 제공된다. 특정 실시양태에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 대해 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 이 서열을 포함하는 항-헤마글루티닌 항체는 헤마글루티닌에 결합하는 능력을 유지한다. 특정 실시양태에서, 총 1 내지 10개의 아미노산이 서열 113, 117, 119, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 136, 140, 144, 146, 150, 152, 156, 162, 166, 170 또는 235에서 치환, 삽입 및/또는 결실된다. 특정 실시양태에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 일어난다. 임의로, 항-헤마글루티닌 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하는 서열 113, 117, 119, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 136, 140, 144, 146, 150, 152, 156, 162, 166, 170 또는 235의 VL 서열을 포함한다.

[0451] 또 다른 측면에서, 상기 제공된 임의의 실시양태에서와 같은 VH 및 상기 제공된 임의의 실시양태에서와 같은 VL을 포함하는 항-헤마글루티닌 항체가 제공된다. 한 실시양태에서, 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하는, 각각 서열 111, 115, 134, 138, 142, 148, 154, 158, 160, 164, 168 또는 234, 및 서열 113, 117, 119, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 136, 140, 144, 146, 150, 152, 156, 162, 166, 170 또는 235의 VH 및 VL 서열을 포함한다.

[0452] 추가 측면에서, 본 발명은 본원에 제공된 항-헤마글루티닌 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 제공한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 서열 111의 VH 서열 및 서열 113의 VL 서열; 서열 115의 VH 서열 및 서열 117의 VL 서열; 서열 111의 VH 서열 및 서열 119의 VL 서열; 서열 115의 VH 서열 및 서열 113의 VL 서열; 서열 115의 VH 서열 및 서열 122의 VL 서열; 서열 115의 VH 서열 및 서열 124의 VL 서열; 서열 115의 VH 서열 및 서열 126의 VL 서열; 서열 115의 VH 서열 및 서열 128의 VL 서열; 서열 115의 VH 서열 및 서열 130의 VL 서열; 서열 115의 VH 서열 및 서열 132의 VL 서열; 서열 134의 VH 서열 및 서열 136의 VL 서열; 서열 138의 VH 서열 및 서열 140의 VL 서열; 서열 142의 VH 서열 및 서열 144의 VL 서열; 서열 138의 VH 서열 및 서열 146의 VL 서열; 서열 148의 VH 서열 및 서열 150의 VL 서열; 서열 148의 VH 서열 및 서열 152의 VL 서열; 서열 148의 VH 서열 및 서열 140의 VL 서열; 서열 234의 VH 서열 및 서열 235의 VL 서열; 서열 154의 VH 서열 및 서열 156의 VL 서열; 서열 158의 VH 서열 및 서열 156의 VL 서열; 서열 160의 VH 서열 및 서열 162의 VL 서열; 서열 164의 VH 서열 및 서열 166의 VL 서열; 또는 서열 168의 VH 서열 및 서열 170의 VL 서열을 포함하는 항-헤마글루티닌 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체가 제공된다.

[0453] 본 발명의 추가 측면에서, 임의의 상기 실시양태에 따른 항-헤마글루티닌 항체는 키메라, 인간화 또는 인간 항체를 포함하는 모노클로날 항체이다. 한 실시양태에서, 항-헤마글루티닌 항체는 항체 단편, 예를 들어 Fv, Fab, Fab', scFv, 디아바디 또는 F(ab')₂ 단편이다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 전장 항체, 예를 들어 무손상, 예를 들어 IgG1 항체 또는 본원에 정의된 바와 같은 다른 항체 부류 또는 이소형이다.

[0454] 추가 측면에서, 임의의 상기 실시양태에 따른 항-헤마글루티닌 항체는 하기 섹션 1-7에 기재된 바와 같은 임의

의 특징을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다:

[0455]

1. 항체 친화도

[0456]

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

[0457]

한 실시양태에서, K_d 는 방사성표지된 항원 결합 검정 (RIA)에 의해 측정된다. 한 실시양태에서, RIA는 관심 항체 및 그의 항원의 Fab 버전으로 수행된다. 예를 들어, 항원에 대한 Fab의 용액-결합 친화도는 비표지된 항원의 적정 시리즈의 존재 하에 최소 농도의 (^{125}I)-표지된 항원으로 Fab를 평형화시킨 후, 항-Fab 항체-코팅된 플레이트를 사용하여 결합된 항원을 포획함으로써 측정한다 (예를 들어, 문헌 [Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881(1999)] 참조). 검정 조건을 확립하기 위해, 마이크로타이터(MICROTITER)® 멀티-웰 플레이트 (써모 사이언티픽(Thermo Scientific))를 50 mM 탄산나트륨 (pH 9.6) 중 5 $\mu\text{g/ml}$ 의 포획 항-Fab 항체 (카펠 랩스 (Cappel Labs))로 밤새 코팅한 후, PBS 중 2% (w/v) 소 혈청 알부민으로 2 내지 5시간 동안 실온 (대략 23°C)에서 차단한다. 비-흡착 플레이트 (눈크(Nunc) #269620)에서는 100 pM 또는 26 pM [^{125}I]-항원을 관심 Fab의 연속 희석물과 혼합한다 (예를 들어, 문헌 [Presta et al., Cancer Res. 57:4593-4599 (1997)]의 항-VEGF 항체, Fab-12의 평가와 일치함). 이어서, 관심 Fab를 밤새 인큐베이션하지만; 평형에 도달하는 것을 확실하게 하기 위해 더 오랜 기간 (예를 들어, 약 65시간) 동안 계속 인큐베이션할 수 있다. 이후에, 혼합물을 포획 플레이트로 옮겨 실온에서 (예를 들어, 1시간 동안) 인큐베이션한다. 이어서, 용액을 제거하고, 플레이트를 PBS 중 0.1% 폴리소르베이트 20 (트윈(TWEEN)-20®)으로 8회 세척한다. 플레이트를 건조시킬 때, 150 μl /웰의 섬광제 (마이크로신트(MICROSCINT)-20™; 팩커드(Packard))를 첨가하고, 플레이트를 탑카운트(TOPCOUNT)™ 감마 계수기 (팩커드)로 10분 동안 계수한다. 최대 결합의 20% 이하를 제공하는 각 Fab의 농도를 선택하여 경쟁 결합 검정에 사용한다.

[0458]

또 다른 실시양태에 따르면, K_d 는 비아코어(BIACORE)® 표면 플라즈몬 공명 검정을 이용하여 측정된다. 예를 들어, 비아코어®-2000 또는 비아코어®-3000 (비아코어, 인크., 뉴저지주 피스카타웨이)을 이용한 검정은 ~10의 반응 단위 (RU)로 고정화된 항원 CM5 칩을 사용하여 25°C 에서 수행된다. 한 실시양태에서, 카르복시메틸화 텍스트란 바이오센서 칩 (CM5, 비아코어, 인크.)을 공급업체의 지침에 따라 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 히드로클로라이드 (EDC) 및 N-히드록시수산화수 (NHS)로 활성화시킨다. 항원을 10 mM 아세트산나트륨 (pH 4.8)을 사용하여 5 $\mu\text{g/ml}$ (~0.2 μM)로 희석한 후에 커플링된 단백질 대략 10 반응 단위 (RU)가 달성되도록 5 μl /분의 유량으로 주입한다. 항원의 주입 후, 1 M 에탄올아민을 주입하여 미반응 기를 차단한다. 동역학적 측정을 위해, Fab의 2배 연속 희석물 (0.78 nM 내지 500 nM)을 대략 25 μl /분의 유량으로 25°C 에서 0.05% 폴리소르베이트 20 (트윈-20™) 계면활성제를 함유하는 PBS (PBST) 내에 주입한다. 간단한 일-대-일 랭뮤어(Langmuir) 결합 모델 (비아코어® 평가 소프트웨어 버전 3.2)을 이용하여 회합 및 해리 센스그램을 동시에 피팅시켜 회합률 (k_{on}) 및 해리율 (k_{off})을 계산한다. 평형 해리 상수 (K_d)는 k_{off}/k_{on} 의 비로 계산한다. 예를 들어, 문헌 [Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999)]을 참조한다. 상기 표면-플라즈몬 공명 검정에 의한 온-레이트가 $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 을 초과하는 경우, 온-레이트는 분광계, 예컨대 정지-유동 설치 분광광도계 (아비브 인스트루먼트(Aviv Instruments)) 또는 교반 큐벳이 구비된 8000-시리즈 SLM-아민코(AMINCO)™ 분광광도계 (써모스펙트로닉(ThermoSpectronic))에서 측정할 때 증가하는 농도의 항원의 존재하에 PBS (pH 7.2) 중 20 nM의 항-항원 항체 (Fab 형태)의 25°C 에서의 형광 방출 강도 (여기 = 295 nm, 방출 = 340 nm, 16 nm 통과 대역)의 증가 또는 감소를 측정하는 형광 쉐핑 기술을 이용하여 결정할 수 있다.

[0459]

2. 항체 단편

[0460]

특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 항체 단편이다. 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv 및 scFv 단편, 및 하기 기재된 다른 단편을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 항체 단편의 검토를 위해, 문헌 [Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)]을 참조한다. scFv 단편의 검토를 위해, 예를 들어, 문헌 [Pluckthuen, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994)]을 참조하고; 또한 WO 93/16185; 및 미국 특허 번호 5,571,894 및 5,587,458을 참조한다. 셀비지 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하고 증가된 생체내 반감기를 갖는 Fab 및 F(ab')₂ 단편의 논의에 대해, 미국 특허 번호 5,869,046을 참조한다.

- [0461] 디아바디는 2가 또는 이중특이적일 수 있는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 예를 들어, EP 404,097; WO 1993/01161; 문헌 [Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003); 및 Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)]을 참조한다. 트리아바디 및 테트라바디는 또한 문헌 [Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)]에 기재되어 있다.
- [0462] 단일-도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부 또는 경쇄 가변 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 항체 단편이다. 특정 실시양태에서, 단일-도메인 항체는 인간 단일-도메인 항체이다 (도만티스, 인크.(Domantis, Inc.), 매사추세츠주 월섬; 예를 들어 미국 특허 번호 6,248,516 B1 참조).
- [0463] 항체 단편은 본원에 기재된 바와 같은 무손상 항체의 단백질분해적 소화 뿐만 아니라 제조함 숙주 세포 (예를 들어, 이. 콜라이 또는 파지)에 의한 생산을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다.
- [0464] **3. 키메라 및 인간화 항체**
- [0465] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 키메라 항체이다. 특정 키메라 항체는 예를 들어 미국 특허 번호 4,816,567; 및 문헌 [Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)]에 기재되어 있다. 한 예에서, 키메라 항체는 비-인간 가변 영역 (예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터, 토끼 또는 비-인간 영장류, 예컨대 원숭이로부터 유래된 가변 영역) 및 인간 불변 영역을 포함한다. 추가의 예에서, 키메라 항체는 부류 또는 하위부류가 모 항체의 것으로부터 변화된 "부류 스위칭" 항체이다. 키메라 항체는 그의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0466] 특정 실시양태에서, 키메라 항체는 인간화 항체이다. 전형적으로, 비-인간 항체는 모 비-인간 항체의 특이성 및 친화도를 유지하면서 인간에 대한 면역원성이 감소하도록 인간화된다. 일반적으로, 인간화 항체는 HVR, 예를 들어 CDR (또는 그의 일부)이 비-인간 항체로부터 유래되고, FR (또는 그의 일부)이 인간 항체 서열로부터 유래된 1개 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간화 항체는 또한 임의로 인간 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 것이다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체의 일부 FR 잔기는, 예를 들어 항체 특이성 또는 친화도를 복원하거나 또는 개선하기 위해, 비-인간 항체 (예를 들어, HVR 잔기가 유래된 항체)로부터의 상응하는 잔기로 치환된다.
- [0467] 인간화 항체 및 그의 제조 방법은, 예를 들어 문헌 [Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)]에서 검토되었고, 예를 들어 문헌 [Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); Queen et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989)]; 미국 특허 번호 5,821,337, 7,527,791, 6,982,321, 및 7,087,409; 문헌 [Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005)] (특이성 결정 영역 (SDR) 그래프팅 기재); 문헌 [Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991)] ("재표면화" 기재); 문헌 [Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005)] ("FR 서플링" 기재); 및 문헌 [Osborn et al., Methods 36:61-68 (2005) 및 Klimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000)] (FR 서플링에 대한 "유도 선택" 접근법 기재)에 추가로 기재되어 있다.
- [0468] 인간화에 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 "최적-적합" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역 (예를 들어, 문헌 [Sims et al. J. Immunol. 151:2296 (1993)] 참조); 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 특정한 하위군의 인간 항체의 컨센서스 서열로부터 유래된 프레임워크 영역 (예를 들어, 문헌 [Carter et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); 및 Presta et al. J. Immunol., 151:2623 (1993)] 참조); 인간 성숙 (체세포 성숙) 프레임워크 영역 또는 인간 배선 프레임워크 영역 (예를 들어, 문헌 [Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)] 참조); 및 FR 라이브러리 스크리닝으로부터 유래된 프레임워크 영역 (예를 들어, 문헌 [Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996)] 참조)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0469] **4. 인간 항체**
- [0470] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 관련 기술분야에 공지된 다양한 기술을 이용하거나 본원에 기재된 기술을 이용하여 생산될 수 있다. 인간 항체는 일반적으로 문헌 [van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74 (2001) 및 Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008)]에 기재되어 있다.
- [0471] 인간 항체는 항원 접종에 반응하여 인간 가변 영역을 갖는 무손상 인간 항체 또는 무손상 항체를 생산하도록 변형된 트랜스제닉 동물에게 면역원을 투여함으로써 제조할 수 있다. 이러한 동물은 전형적으로 내인성 이뮤노글

로봇된 유전자좌를 대체하거나 또는 염색체외에 존재하거나 또는 동물의 염색체로 무작위적으로 통합된 인간 이뮤노글로불린 유전자좌의 전부 또는 일부를 함유한다. 이러한 트랜스제닉 마우스에서, 내인성 이뮤노글로불린 유전자좌는 일반적으로 불활성화된다. 트랜스제닉 동물로부터 인간 항체를 수득하는 방법의 검토를 위해, 문헌 [Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005)]을 참조한다. 또한, 예를 들어 미국 특허 번호 6,075,181 및 6,150,584 (제노마우스(XENOMOUSE)TM 기술 기재); 미국 특허 번호 5,770,429 (HuMab[®] 기술 기재); 미국 특허 번호 7,041,870 (K-M 마우스(K-M MOUSE)[®] 기술 기재), 및 미국 특허 출원 공개 번호 US 2007/0061900 (벨로시 마우스(VelociMouse)[®] 기술 기재)을 참조한다. 이러한 동물에 의해 생성된 무손상 항체로부터의 인간 가변 영역은, 예를 들어 상이한 인간 불변 영역과 조합시켜 추가로 변형될 수 있다.

[0472]

인간 항체는 또한 하이브리도마-기반 방법에 의해 제조될 수 있다. 인간 모노클로날 항체의 생산을 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주가 기재된 바 있다. (예를 들어, 문헌 [Kozbor J. Immunol., 133: 3001 (1984); Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 및 Boerner et al., J. Immunol., 147: 86 (1991)] 참조). 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체는 또한 문헌 [Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)]에 기재되어 있다. 추가의 방법은, 예를 들어 미국 특허 번호 7,189,826 (하이브리도마 세포주로부터의 모노클로날 인간 IgM 항체 생산 기재) 및 문헌 [Ni, Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268 (2006)] (인간-인간 하이브리도마 기재)에 기재된 것을 포함한다. 인간 하이브리도마 기술 (트리오마(Trioma) 기술)은 또한 문헌 [Vollmers and Brandlein, Histology and Histopathology, 20(3):927-937 (2005) 및 Vollmers and Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3):185-91 (2005)]에 기재되어 있다.

[0473]

인간 항체는 또한 인간-유래 파지 디스플레이 라이브러리로부터 선택된 Fv 클론 가변 도메인 서열을 단리함으로써 생성될 수 있다. 이어서, 이러한 가변 도메인 서열은 바람직한 인간 불변 도메인과 조합될 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하기 위한 기술은 하기에 기재된다.

[0474]

5. 라이브러리-유래 항체

[0475]

본 발명의 항체는 목적하는 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대해 조합 라이브러리를 스크리닝함으로써 단리될 수 있다. 예를 들어, 파지 디스플레이 라이브러리를 생성하고, 목적하는 결합 특성을 보유하는 항체에 대하여 이러한 라이브러리를 스크리닝하는 다양한 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있다. 이러한 방법은 예를 들어 문헌 [Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)]에서 검토되고, 예를 들어 문헌 [McCafferty et al., Nature 348:552-554; Clackson et al., Nature 352: 624-628 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, in Methods in Molecular Biology 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., J. Mol. Biol. 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., J. Mol. Biol. 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee et al., J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132(2004)]에 추가로 기재되어 있다.

[0476]

특정 파지 디스플레이 방법에서, VH 및 VL 유전자의 레퍼토리는 개별적으로 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)에 의해 클로닝되고, 파지 라이브러리에 무작위로 재조합되며, 이는 이어서 문헌 [Winter et al., Ann. Rev. Immunol., 12: 433-455 (1994)]에 기재된 바와 같이 항원-결합 파지에 대해 스크리닝될 수 있다. 파지는 전형적으로 항체 단편을 단일-쇄 Fv (scFv) 단편 또는 Fab 단편으로 디스플레이한다. 면역화된 공급원으로부터의 라이브러리는 하이브리도마를 구축할 필요 없이 면역원에 대한 고-친화도 항체를 제공한다. 대안적으로, 문헌 [Griffiths et al., EMBO J, 12: 725-734 (1993)]에 기재된 바와 같이 나이브 레퍼토리를 클로닝 (예를 들어, 인간으로부터)하여 어떠한 면역화도 없이 광범위한 비-자기 및 또한 자기 항원에 대한 항체의 단일 공급원을 제공할 수 있다. 최종적으로, 문헌 [Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227: 381-388 (1992)]에 기재된 바와 같이, 줄기 세포로부터의 재배열되지 않은 V-유전자 절편을 클로닝하고 무작위 서열을 함유하는 PCR 프라이머를 사용하여 고도로 가변성인 CDR3 영역을 코딩하고 시험관내 재배열을 달성함으로써 나이브 라이브러리를 또한 합성적으로 제조할 수 있다. 인간 항체 파지 라이브러리를 기재하고 있는 특허 공개는, 예를 들어 미국 특허 번호 5,750,373, 및 미국 특허 공개 번호 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936, 및 2009/0002360을 포함한다.

[0477]

인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체 또는 항체 단편은 본원에서 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 간주된다.

6. 다중특이적 항체

특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 다중특이적 항체, 예를 들어 이중특이적 항체이다. 다중특이적 항체는 2개 이상의 상이한 부위에 대한 결합 특이성을 갖는 모노클로날 항체이다. 특정 실시양태에서, 결합 특이성 중 하나는 헤마글루티닌에 대한 것이고, 다른 것은 임의의 다른 항원에 대한 것이다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 항체는 헤마글루티닌의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 이중특이적 항체는 또한 헤마글루티닌을 발현하는 세포에 세포독성제를 국재화시키는데 사용될 수 있다. 이중특이적 항체는 전장 항체 또는 항체 단편으로서 제조될 수 있다.

다중특이적 항체를 제조하기 위한 기술은 상이한 특이성을 갖는 2개의 이뮤노글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 재조합 공-발현 (문헌 [Milstein and Cuello, Nature 305: 537 (1983)], WO 93/08829, 및 문헌 [Traunecker et al., EMBO J. 10: 3655 (1991)] 참조), 및 "노브-인-홀" 조작 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,731,168 참조)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다중특이적 항체는 또한 항체 Fc-이종이량체 분자를 제조하기 위한 정전기 스티어링 효과의 조작 (WO 2009/089004A1); 2개 이상의 항체 또는 단편의 가교 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,676,980, 및 문헌 [Brennan et al., Science, 229: 81 (1985)] 참조); 이중특이적 항체를 생산하기 위한 류신 지퍼의 사용 (예를 들어, 문헌 [Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992)] 참조); 이중특이적 항체 단편의 제조를 위한 "디아바디" 기술의 이용 (예를 들어, 문헌 [Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993)] 참조); 및 단일-쇄 Fv (sFv) 이량체의 사용 (예를 들어, 문헌 [Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994)] 참조); 및 예를 들어 문헌 [Tutt et al. J. Immunol. 147: 60 (1991)]에 기재된 바와 같은 삼중특이적 항체의 제조에 의해 제조될 수 있다.

"옥토퍼스 항체"를 포함하여, 3개 이상의 기능적 항원 결합 부위를 갖는 조작된 항체가 또한 본원에 포함된다 (예를 들어, US 2006/0025576A1 참조).

본원의 항체 또는 단편은 또한 헤마글루티닌 뿐만 아니라 또 다른 상이한 항원에 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 "이중 작용 Fab" 또는 "DAF"를 포함한다 (예를 들어, US 2008/0069820 참조).

7. 항체 변이체

특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체의 아미노산 서열 변이체가 고려된다. 예를 들어, 항체의 결합 친화도 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선하는 것이 바람직할 수 있다. 항체의 아미노산 서열 변이체는 항체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 적절한 변형을 도입함으로써, 또는 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다. 이러한 변형은 예를 들어 항체의 아미노산 서열 내 잔기의 결실 및/또는 삽입 및/또는 치환을 포함한다. 최종 구축물이 목적 특성, 예를 들어 항원-결합을 보유하는데 한해서, 최종 구축물에 도달하기 위해 결실, 삽입 및 치환의 임의의 조합이 이루어질 수 있다.

a) 치환, 삽입 및 결실 변이체

특정 실시양태에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 치환 돌연변이유발을 위한 관심 부위는 HVR 및 FR을 포함한다. 보존적 치환은 표 1에서 "바람직한 치환"의 표제 하에 제시된다. 보다 더 실질적인 변화는 표 1에서 "예시적인 치환"의 표제 하에 아미노산 측쇄 부류에 관하여 하기 추가로 기재된 바와 같이 제공된다. 아미노산 치환은 관심 항체에 도입되고, 생성물은 목적하는 활성, 예를 들어 유지/개선된 항원 결합, 감소된 면역원성 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0487]

[표 1]

본래 잔기	예시적인 치환	바람직한 치환
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신	Leu
Leu (L)	노르류신 ; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신	Leu

[0488]

[0489]

아미노산은 공통적인 측쇄 특성에 따라 분류될 수 있다:

[0490]

(1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0491]

(2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0492]

(3) 산성: Asp, Glu;

[0493]

(4) 염기성: His, Lys, Arg;

[0494]

(5) 쇠 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro;

[0495]

(6) 방향족 : Trp, Tyr, Phe.

[0496]

비-보존적 치환은 이들 부류 중의 하나의 구성원을 또 다른 부류로 교환하는 것을 수반할 것이다.

[0497]

치환 변이체의 한 가지 유형은 모 항체 (예를 들어, 인간화 또는 인간 항체)의 1개 이상의 초가변 영역 잔기를 치환하는 것을 포함한다. 일반적으로, 추가 연구를 위해 선택된 생성된 변이체(들)는 모 항체에 비해 특정 생물학적 특성 (예를 들어, 상승된 친화도, 감소된 면역원성)에서의 변형 (예를 들어, 개선)을 가질 것이고/거나 모 항체의 특정 생물학적 특성을 실질적으로 유지할 것이다. 예시적인 치환 변이체는 예를 들어 본원에 기재된 것과 같은 파지 디스플레이-기반 친화도 성숙 기술을 이용하여 편리하게 생성될 수 있는 친화도 성숙 항체이다. 간략하게, 1개 이상의 HVR 잔기가 돌연변이되고, 변이체 항체가 파지 상에 디스플레이되고, 특정한 생물학적 활성 (예를 들어, 결합 친화도)에 대해 스크리닝된다.

[0498]

변경 (예를 들어, 치환)은 예를 들어 항체 친화도를 개선하기 위해 HVR에서 이루어질 수 있다. 이러한 변경은 HVR "핫스팟", 즉 체세포 성숙 과정 동안 높은 빈도로 돌연변이를 겪는 코돈에 의해 코딩된 잔기 (예를 들어, 문헌 [Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207:179-196 (2008)] 참조) 및/또는 항원에 접촉되는 잔기에서 이루어질 수 있으며, 생성된 변이체 VH 또는 VL은 결합 친화도에 대해 시험된다. 이차 라이브러리로부터의 구축 및 재선택에 의한 친화도 성숙은 예를 들어 문헌 [Hoogenboom et al., in Methods in Molecular Biology 178:1-37

(O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001)]에 기재되어 있다. 친화도 성숙의 일부 실시양태에서, 다양성은 임의의 다양한 방법 (예를 들어, 오류-유발 PCR, 쇄 서폴링, 또는 올리고뉴클레오타이드-지정된 돌연변이유발)에 의한 성숙을 위해 선택된 가변 유전자 내로 도입된다. 이어서, 이차 라이브러리를 생성한다. 이어서, 목적하는 친화도를 갖는 임의의 항체 변이체를 확인하게 위해 라이브러리를 스크리닝한다. 다양성을 도입하는 또 다른 방법은 HVR-지정된 접근법과 연관되며, 여기서 여러 HVR 잔기 (예를 들어, 한 번에 4-6개의 잔기)가 무작위화된다. 항원 결합과 연관된 HVR 잔기는 예를 들어 알라닌 스캐닝 돌연변이유발 또는 모델링을 이용하여 구체적으로 확인될 수 있다. 특히, CDR-H3 및 CDR-L3이 종종 표적화된다.

[0499]

특정 실시양태에서, 치환, 삽입 또는 결실은 이러한 변경이 항원에 결합하는 항체의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 한, 1개 이상의 HVR 내에서 일어날 수 있다. 예를 들어, 결합 친화도를 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 변경 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 보존적 치환)이 HVR에서 이루어질 수 있다. 이러한 변경은 예를 들어 HVR에서 항원 접촉 잔기의 외부에 있을 수 있다. 상기 제공된 변이체 VH 및 VL 서열의 특정 실시양태에서, 각각의 HVR은 변경되지 않거나, 또는 1, 2 또는 3개 이하의 아미노산 치환을 함유한다.

[0500]

문헌 [Cunningham and Wells (1989) Science, 244:1081-1085]에 기재된 바와 같이, 돌연변이유발을 위해 표적화될 수 있는 항체의 잔기 또는 영역의 확인에 유용한 방법은 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"로 지칭된다. 이 방법에서, 잔기 또는 표적 잔기의 군 (예를 들어, 하전된 잔기, 예컨대 arg, asp, his, lys 및 glu)을 확인하고, 중성 또는 음으로 하전된 아미노산 (예를 들어, 알라닌 또는 폴리알라닌)으로 대체하여 항체의 항원과의 상호작용에 영향을 미치는지의 여부를 결정한다. 추가의 치환은 초기 치환에 대한 기능적 감수성을 입증하는 아미노산 위치에 도입될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 항원-항체 복합체의 결정 구조로 항체와 항원 사이의 접촉점을 확인한다. 이러한 접촉 잔기 및 이웃 잔기는 치환을 위한 후보로서 표적화되거나 또는 제거될 수 있다. 변이체는 그들이 목적하는 특성을 함유하는지의 여부를 결정하기 위해 스크리닝될 수 있다.

[0501]

아미노산 서열 삽입은 길이 범위가 1개의 잔기 내지 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩티드에 이르는 아미노- 및/또는 카복실-말단 융합, 뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 효소 (예를 들어, ADEPT의 경우) 또는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 폴리펩티드가 상기 항체의 N- 또는 C-말단에 융합된 것을 포함한다.

[0502]

b) 글리코실화 변이체

[0503]

특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 항체가 글리코실화되는 정도를 증가시키거나 감소시키도록 변경된다. 항체에 대한 글리코실화 부위의 부가 또는 결실은 1개 이상의 글리코실화 부위가 생성되거나 제거되도록 아미노산 서열을 변경함으로써 편리하게 달성될 수 있다.

[0504]

항체가 Fc 영역을 포함하는 경우, 이에 부착된 탄수화물이 변경될 수 있다. 포유동물 세포에 의해 생산된 천연 항체는 전형적으로, Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297에의 N-연결에 의해 일반적으로 부착되는 분지형 이중안테나 올리고사카라이드를 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Wright et al., TIBTECH 15:26-32 (1997)]을 참조한다. 올리고사카라이드는 다양한 탄수화물, 예를 들어 만노스, N-아세틸 글루코사민 (GlcNAc), 갈락토스 및 시알산 뿐만 아니라 이중안테나 올리고사카라이드 구조의 "줄기" 내의 GlcNAc에 부착된 푸코스를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체 내의 올리고사카라이드의 변형은 특정 개선된 특성을 갖는 항체 변이체를 제조하기 위해 이루어질 수 있다.

[0505]

한 실시양태에서, Fc 영역에 (직접 또는 간접적으로) 부착된 푸코스가 결핍된 탄수화물 구조를 갖는 항체 변이체가 제공된다. 예를 들어, 이러한 항체에서 푸코스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 푸코스의 양은 예를 들어 WO 2008/077546에 기재된 바와 같이 MALDI-TOF 질량 분광측정법에 의해 측정된 Asn 297에 부착된 모든 당구조물 (예를 들어, 복합체, 하이브리드 및 고 만노스 구조물)의 합에 대한 Asn297에서 당 쇄 내의 푸코스의 평균 양을 계산함으로써 결정된다. Asn297은 Fc 영역의 약 위치 297 (Fc 영역 잔기의 Eu 넘버링)에 위치한 아스파라긴 잔기를 지칭하지만; Asn297은 또한 항체의 부차적 서열 변이로 인해 위치 297의 약 ± 3 아미노산 상류 또는 하류, 즉 위치 294 내지 300에 위치할 수 있다. 이러한 푸코실화 변이체는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 공개 번호 US 2003/0157108 (Presta, L.); US 2004/0093621 (교와 핫코 고교 캄파니, 리미티드(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd))을 참조한다. "탈푸코실화" 또는 "푸코스-결핍" 항체 변이체에 대한 공개의 예는 다음을 포함한다: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO

2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; 문헌 [Okazaki et al., J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al., Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)]. 탈푸코실화 항체를 생산할 수 있는 세포주의 예는 단백질 푸코실화가 결핍된 Lec13 CHO 세포 (문헌 [Ripka et al., Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986)]; 미국 특허 출원 번호 US 2003/0157108 A1 (Presta, L); 및 WO 2004/056312 A1 (Adams et al., 특허 실시예 11)), 및 녹아웃 세포주, 예컨대 알파-1,6-푸코실트랜스퍼라제 유전자, FUT8, 녹아웃 CHO 세포 (예를 들어, 문헌 [Yamane-Ohnuki et al., Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., Biotech. Bioeng., 94(4):680-688 (2006)]; 및 WO2003/085107 참조)를 포함한다.

[0506]

이등분된 올리고사카라이드를 갖는 항체 변이체가 추가로 제공되는데, 예를 들어 항체의 Fc 영역에 부착된 이중 안테나 올리고사카라이드가 GlcNAc에 의해 이등분된다. 이러한 항체 변이체는 푸코실화가 감소될 수 있고/거나 ADCC 기능이 개선될 수 있다. 이러한 항체 변이체의 예가, 예를 들어 WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.); 미국 특허 번호 6,602,684 (Umana et al.); 및 US 2005/0123546 (Umana et al.)에 기재되어 있다. Fc 영역에 부착된 올리고사카라이드 내에 적어도 1개의 갈락토스 잔기를 갖는 항체 변이체가 또한 제공된다. 이러한 항체 변이체는 개선된 CDC 기능을 가질 수 있다. 이러한 항체 변이체는 예를 들어 WO 1997/30087 (Patel et al.); WO 1998/58964 (Raju, S.); 및 WO 1999/22764 (Raju, S.)에 기재되어 있다.

[0507]

c) Fc 영역 변이체

[0508]

특정 실시양태에서, 하나 이상의 아미노산 변형이 본원에 제공된 항체의 Fc 영역에 도입되어 Fc 영역 변이체가 생성될 수 있다. Fc 영역 변이체는 하나 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형 (예를 들어, 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열 (예를 들어, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.

[0509]

특정 실시양태에서, 본 발명은, 항체의 생체내 반감기는 중요하지만 특성의 이펙터 기능 (예컨대, 보체 및 ADCC)은 불필요하거나 해로운 적용에 대해 바람직한 후보가 되도록 하는 일부 이펙터 기능 (모든 이펙터 기능은 아님)을 보유하는 항체 변이체를 고려한다. CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인하기 위해 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 검정을 수행할 수 있다. 예를 들어, 항체에 FcγR 결합이 결핍되어 있지만 (따라서, ADCC 활성이 결핍될 것으로 예상됨), FcRn 결합 능력은 보유하고 있는 것을 확인하기 위해서 Fc 수용체 (FcR) 결합 검정을 수행할 수 있다. ADCC를 매개하는 일차 세포인 NK 세포는 FcγRIII만을 발현하는 반면에, 단핵구는 FcγRI, FcγRII 및 FcγRIII를 발현한다. 조혈 세포 상에서의 FcR 발현은 문헌 [Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991)]의 페이지 464, 표 3에 요약되어 있다. 관심 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 시험관내 검정의 비제한적 예가 미국 특허 번호 5,500,362 (예를 들어, 문헌 [Hellstrom, I. et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986)] 참조) 및 문헌 [Hellstrom, I. et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985)]; 5,821,337 (문헌 [Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987)] 참조)에 기재되어 있다. 대안적으로, 비-방사성 검정 방법을 이용할 수 있으며, 예를 들어 유동 세포 측정법을 위한 악티(ACTI)TM 비-방사성 세포독성 검정 (셀테크놀로지, 인크.(CellTechnology, Inc.), 캘리포니아주 마운틴 뷰); 및 시토크스(CytoTox) 96® 비-방사성 세포독성 검정 (프로메가(Promega), 위스콘신주 매디슨)을 참조한다. 이러한 검정에 유용한 이펙터 세포는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) 및 자연 킬러 (NK) 세포를 포함한다. 대안적으로 또는 추가로, 관심 분자의 ADCC 활성은 생체내에서, 예를 들어 문헌 [Clynes et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998)]에 개시된 바와 같은 동물 모델에서 평가될 수 있다. 또한, C1q 결합 검정을 수행하여, 항체가 C1q에 결합할 수 없으며 따라서 CDC 활성이 결핍된 것을 확인할 수 있다. 예를 들어, WO 2006/029879 및 WO 2005/100402의 C1q 및 C3c 결합 ELISA를 참조한다. 보체 활성화를 평가하기 위해 CDC 검정을 수행할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al., Blood 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M.S. and M.J. Glennie, Blood 103:2738-2743 (2004)] 참조). FcRn 결합 및 생체내 클리어런스/반감기 결정을 또한 관련 기술분야에 공지된 방법을 이용하여 수행할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Petkova, S.B. et al., Int'l. Immunol. 18(12):1759-1769 (2006)] 참조).

[0510]

감소된 이펙터 기능을 갖는 항체는 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329 중 1개 이상의 치환을 갖는 것을 포함한다 (미국 특허 번호 6,737,056). 이러한 Fc 돌연변이체는 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중 2개 이상에서 치환을 갖는 Fc 돌연변이체 (잔기 265 및 297의 알라닌으로의 치환을 갖는, 소위 "DANA" Fc 돌연변이체 포함)를 포함한다 (미국 특허 번호 7,332,581).

[0511]

FcR에 대해 개선되거나 또는 감소된 결합을 갖는 특정 항체 변이체가 기재된다. (예를 들어, 미국 특허 번호 6,737,056; WO 2004/056312, 및 문헌 [Shields et al., J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001)] 참조.)

- [0512] 특정 실시양태에서, 항체 변이체는 ADCC를 개선하는 하나 이상의 아미노산 치환, 예를 들어 Fc 영역의 위치 298, 333 및/또는 334 (잔기의 EU 넘버링)에서의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다.
- [0513] 일부 실시양태에서, 예를 들어 미국 특허 번호 6,194,551, WO 99/51642, 및 문헌 [Idusogie et al., J. Immunol. 164: 4178-4184 (2000)]에 기재된 바와 같이, 변경된 (즉, 개선된 또는 감소된) C1q 결합 및/또는 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 발생시키는 변경이 Fc 영역에서 만들어진다.
- [0514] 증가된 반감기, 및 모체 IgG를 태아에게 전달하는 역할을 하는 신생아 Fc 수용체 (FcRn) (Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976) 및 Kim et al., J. Immunol. 24:249 (1994))에 대한 개선된 결합을 갖는 항체가 US2005/0014934A1 (Hinton et al.)에 기재되어 있다. 이들 항체는 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합을 개선하는 1개 이상의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다. 이러한 Fc 변이체는 Fc 영역 잔기: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434 중 1개 이상의 치환, 예를 들어 Fc 영역 잔기 434의 치환을 갖는 것을 포함한다 (미국 특허 번호 7,371,826).
- [0515] Fc 영역 변이체의 다른 예에 관하여 또한 문헌 [Duncan & Winter, Nature 322:738-40 (1988)]; 미국 특허 번호 5,648,260; 미국 특허 번호 5,624,821; 및 WO 94/29351을 참조한다.
- [0516] **d) 시스테인 조작된 항체 변이체**
- [0517] 특정 실시양태에서, 항체의 1개 이상의 잔기를 시스테인 잔기로 치환시킨 시스테인 조작된 항체, 예를 들어 "티오MAb"를 제조하는 것이 바람직할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 이와 같이 치환된 잔기는 항체의 접근가능한 부위에서 일어난다. 이들 잔기를 시스테인으로 치환함으로써 반응성 티올기가 항체의 접근가능한 부위에 위치하게 되고, 이를 이용하여 항체를 본원에 추가로 기재된 바와 같이 다른 모이어티, 예컨대 약물 모이어티 또는 링커-약물 모이어티에 접합시켜 면역접합체를 생성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 하기 잔기 중 임의의 1개 이상이 시스테인으로 치환될 수 있다: 경쇄의 V205 (카바트 넘버링); 중쇄의 A118 (EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 영역의 S400 (EU 넘버링). 시스테인 조작된 항체는, 예를 들어 미국 특허 번호 7,521,541에 기재된 바와 같이 생성될 수 있다.
- [0518] **e) 항체 유도체**
- [0519] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 관련 기술분야에 공지되고 용이하게 입수가 가능한 추가의 비단백질성 모이어티를 함유하도록 추가로 변형될 수 있다. 항체의 유도체화에 적합한 모이어티는 수용성 중합체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 수용성 중합체의 비제한적 예는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 공중합체, 카르복시메틸셀룰로스, 덱스트란, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1,3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레인 무수물 공중합체, 폴리아미노산 (단독중합체 또는 랜덤 공중합체), 및 덱스트란 또는 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 단독중합체, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리옥시에틸렌 폴리에틸렌 (예를 들어, 글리세롤), 폴리비닐 알콜, 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데히드가 물에서의 안정성으로 인해 제조에 이점을 가질 수 있다. 중합체는 임의의 분자량을 가질 수 있고, 분지형 또는 비분지형일 수 있다. 항체에 부착된 중합체의 수는 달라질 수 있고, 1개 초과 중합체가 부착될 경우, 이들은 동일하거나 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 사용되는 중합체의 수 및/또는 유형은 개선될 항체의 특정한 특성 또는 기능, 항체 유도체가 규정된 조건 하에 요법에서 사용될 것인지의 여부 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 고려사항을 기반으로 결정될 수 있다.
- [0520] 또 다른 실시양태에서, 항체, 및 방사선 노출에 의해 선택적으로 가열될 수 있는 비단백질성 모이어티의 접합체가 제공된다. 한 실시양태에서, 비단백질성 모이어티는 탄소 나노튜브이다 (문헌 [Kam et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 11600-11605 (2005)]). 방사선은 임의의 파장일 수 있고, 통상적인 세포에는 해를 끼치지 않지만 항체-비단백질성 모이어티에 근접한 세포는 사멸시키는 온도로 비단백질성 모이어티를 가열하는 파장을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0521] **B. 재조합 방법 및 조성물**
- [0522] 항체는 재조합 방법 및 조성물을 이용하여, 예를 들어 미국 특허 번호 4,816,567에 기재된 바와 같이 생산될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항-헤마글루티닌 항체를 코딩하는 단리된 핵산이 제공된다. 이러한 핵산은 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 VH를 포함하는 아미노산 서열 (예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 코딩할 수 있다. 추가 실시양태에서, 이러한 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터 (예를 들어, 발

현 벡터)가 제공된다. 추가 실시양태에서, 이러한 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 한 이러한 실시양태에서, 숙주 세포는 (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 포함하는 제2 벡터를 포함한다 (예를 들어, 이것으로 형질감염된다). 한 실시양태에서, 숙주 세포는 진핵, 예를 들어 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 림프성 세포 (예를 들어, Y0, NS0, Sp20 세포)이다. 한 실시양태에서, 상기에 제공된 바와 같은 항체를 코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 항체의 발현에 적합한 조건 하에 배양하는 것, 및 숙주 세포 (또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 상기 항체를 임의로 회수하는 것을 포함하는, 항-헤마글루티닌 항체를 제조하는 방법이 제공된다.

[0523] 항-헤마글루티닌 항체의 재조합 생산을 위해, 예를 들어 상기 기재된 바와 같은 항체를 코딩하는 핵산을 분리하고, 추가의 클로닝 및/또는 숙주 세포에서의 발현을 위해 하나 이상의 벡터 내로 삽입한다. 이러한 핵산은 통상의 절차를 이용하여 용이하게 분리되고 서열분석될 수 있다 (예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용하는 것에 의함).

[0524] 항체-코딩 벡터의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 본원에 기재된 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들어, 특히 글리코실화 및 Fc 이펙터 기능이 필요하지 않을 경우, 항체를 박테리아에서 생산할 수 있다. 박테리아에서의 항체 단편 및 폴리펩티드의 발현에 대해서는, 예를 들어 미국 특허 번호 5,648,237, 5,789,199 및 5,840,523을 참조한다. (또한, 이. 콜라이에서의 항체 단편의 발현을 기재하는 문헌 [Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254] 참조). 발현 후에, 가용성 분획에서 박테리아 세포 페이스트로부터 항체를 분리할 수 있고, 추가로 정제할 수 있다.

[0525] 원핵생물 이외에도, 진핵 미생물, 예컨대 사상 진균 또는 효모, 예를 들어 글리코실화 경로가 "인간화"되어 항체를 부분 또는 완전 인간 글리코실화 패턴으로 생산되게 하는 진균 및 효모 균주가 항체-코딩 벡터의 클로닝 또는 숙주 발현에 적합하다. 문헌 [Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004), 및 Li et al., Nat. Biotech. 24:210-215 (2006)]을 참조한다.

[0526] 글리코실화 항체의 발현에 적합한 숙주 세포는 또한 다세포 유기체 (무척추동물 및 척추동물)로부터 유래한다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 다수의 바칼로바이러스 균주가 곤충 세포와 함께, 특히 스포도프테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*) 세포를 형질감염시키는데 사용될 수 있는 것으로 확인된 바 있다.

[0527] 식물 세포 배양물을 또한 숙주로서 이용할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,959,177, 6,040,498, 6,420,548, 7,125,978 및 6,417,429 (트랜스제닉 식물에서 항체를 생산하기 위한 플랜티바디스(PLANTIBODIES)™ 기술을 기재함)를 참조한다.

[0528] 척추동물 세포를 또한 숙주로서 이용할 수 있다. 예를 들어, 현탁액 중에서 성장시키는데 적합화된 포유동물 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주 (COS-7); 인간 배아 신장 세포주 (예를 들어, 문헌 [Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)]에 기재된 바와 같은 293 또는 293 세포); 새끼 햄스터 신장 세포 (BHK); 마우스 세르톨리 세포 (예를 들어, 문헌 [Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)]에 기재된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포 (CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (VERO-76); 인간 자궁경부 암종 세포 (HELA); 개 신장 세포 (MDCK); 버팔로 래트 간 세포 (BRL 3A); 인간 폐 세포 (W138); 인간 간 세포 (Hep G2); 마우스 유방 종양 (MMT 060562); 예를 들어 문헌 [Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)]에 기재된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포, 예를 들어 DHFR⁻ CHO 세포 (Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); 및 골수종 세포주, 예컨대 Y0, NS0 및 Sp2/0을 포함한다. 항체 생산에 적합한 특정 포유동물 숙주 세포주의 검토를 위해, 예를 들어 문헌 [Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)]을 참조한다.

[0529] **C. 검정**

[0530] 본원에 제공된 항-헤마글루티닌 항체는 관련 기술분야에 공지된 다양한 검정에 의해 확인되거나, 스크리닝되거나, 또는 그의 물리적/화학적 특성 및/또는 생물학적 활성에 대해 특성화될 수 있다.

[0531]

1. 결합 검정 및 기타 검정

[0532]

한 측면에서, 본 발명의 항체는 예를 들어 ELISA, 웨스턴 블롯 등과 같은 공지된 방법으로 그의 항원 결합 활성에 대해 시험된다.

[0533]

또 다른 측면에서, 경쟁 검정은 헤마글루티닌과 본원에 기재된 임의의 항-헤마글루티닌 항체의 결합에 대해 경쟁하는 항체를 확인하는데 이용될 수 있다. 특정 실시양태, 이러한 경쟁 항체는 본원에 기재된 항-헤마글루티닌 항체, 예를 들어 서열 111의 VH 서열 및 서열 113의 VL 서열; 서열 115의 VH 서열 및 서열 117의 VL 서열; 서열 111의 VH 서열 및 서열 119의 VL 서열; 서열 115의 VH 서열 및 서열 113의 VL 서열; 서열 115의 VH 서열 및 서열 122의 VL 서열; 서열 115의 VH 서열 및 서열 124의 VL 서열; 서열 115의 VH 서열 및 서열 126의 VL 서열; 서열 115의 VH 서열 및 서열 128의 VL 서열; 서열 115의 VH 서열 및 서열 130의 VL 서열; 서열 115의 VH 서열 및 서열 132의 VL 서열; 서열 134의 VH 서열 및 서열 136의 VL 서열; 서열 138의 VH 서열 및 서열 140의 VL 서열; 서열 142의 VH 서열 및 서열 144의 VL 서열; 서열 138의 VH 서열 및 서열 146의 VL 서열; 서열 148의 VH 서열 및 서열 150의 VL 서열; 서열 148의 VH 서열 및 서열 152의 VL 서열; 서열 148의 VH 서열 및 서열 140의 VL 서열; 서열 234의 VH 서열 및 서열 235의 VL 서열; 서열 154의 VH 서열 및 서열 156의 VL 서열; 서열 158의 VH 서열 및 서열 156의 VL 서열; 서열 160의 VH 서열 및 서열 162의 VL 서열; 서열 164의 VH 서열 및 서열 166의 VL 서열; 또는 서열 168의 VH 서열 및 서열 170의 VL 서열을 포함하는 항-헤마글루티닌 항체가 결합하는 것과 동일한 에피토프 (예를 들어, 선형 또는 입체형태적 에피토프)에 결합한다. 항체가 결합하는 에피토프를 맵핑하는 예시적인 방법의 상세내용은 문헌 [Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," in Methods in Molecular Biology vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ)]에 제공된다.

[0534]

예시적인 경쟁 검정에서, 고정화된 헤마글루티닌을, 헤마글루티닌에 결합하는 제1 표지된 항체, 및 헤마글루티닌과의 결합에 대해 제1 항체와 경쟁하는 그의 능력에 대해 시험될 제2 비표지된 항체를 포함하는 용액 중에서 인큐베이션한다. 제2 항체는 하이브리도마 상청액 중에 존재할 수 있다. 대조군으로서, 고정화된 헤마글루티닌을 제1 표지된 항체를 포함하나 제2 비표지된 항체는 포함하지 않는 용액 중에서 인큐베이션한다. 헤마글루티닌에 대한 제1 항체의 결합을 허용하는 조건 하에 인큐베이션한 후에, 잉여의 비결합 항체를 제거하고, 고정화된 헤마글루티닌과 회합된 표지의 양을 측정한다. 고정화된 헤마글루티닌과 회합된 표지의 양이 대조 샘플에 비해 시험 샘플에서 실질적으로 감소된 경우에, 이는 제2 항체가 헤마글루티닌에 대한 결합에 대해 제1 항체와 경쟁한다는 것을 나타낸다. 문헌 [Harlow and Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)]을 참조한다.

[0535]

2. 활성 검정

[0536]

한 측면에서, 생물학적 활성을 갖는 항-헤마글루티닌 항체 및 그의 단편을 확인하기 위한 검정이 제공된다. 생물학적 활성은, 예를 들어 인플루엔자 A 바이러스 헤마글루티닌에 특이적으로 결합하는 것, 인플루엔자 A 바이러스를 중화하는 것 등을 포함할 수 있다. 생체내 및/또는 시험관내에서 이러한 생물학적 활성을 갖는 항체, 및 항체 또는 그의 단편을 포함하는 조성물이 또한 제공된다.

[0537]

특정 실시양태에서, 본 발명의 항체는 이러한 생물학적 활성에 대해 시험된다. 이러한 검정의 예시적인 설명에 대해서는 실시예 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 및 13을 참조한다.

[0538]

D. 면역접합체

[0539]

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

[0540]

한 실시양태에서, 면역접합체는 항체-약물 접합체 (ADC)이며, 여기서 항체는 메이탄시노이드 (미국 특허 번호 5,208,020, 5,416,064 및 유럽 특허 EP 0 425 235 B1 참조); 아우리스타틴, 예컨대 모노메틸아우리스타틴 약물 모이어티 DE 및 DF (MMAE 및 MMAF) (미국 특허 번호 5,635,483 및 5,780,588, 및 7,498,298 참조); 돌라스타틴; 칼리케아미신 또는 그의 유도체 (미국 특허 번호 5,712,374, 5,714,586, 5,739,116, 5,767,285, 5,770,701, 5,770,710, 5,773,001, 및 5,877,296; 문헌 [Hinman et al., Cancer Res. 53:3336-3342 (1993); 및 Lode et al., Cancer Res. 58:2925-2928 (1998)] 참조); 안트라시클린, 예컨대 다우노마이신 또는 독소루비신 (문헌 [Kratz et al., Current Med. Chem. 13:477-523 (2006); Jeffrey et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters 16:358-362 (2006); Torgov et al., Bioconj. Chem. 16:717-721 (2005); Nagy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:829-834 (2000); Dubowchik et al., Bioorg. & Med. Chem. Letters 12:1529-1532 (2002);

King et al., J. Med. Chem. 45:4336-4343 (2002)] 및 미국 특허 번호 6,630,579 참조); 메토크세이트; 빈데신; 탁산, 예컨대 도세탁셀, 파클리탁셀, 라로탁셀, 테세탁셀 및 오르타탁셀; 트리코테센; 및 CC1065를 포함하나 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 약물에 접합된다.

[0541]

또 다른 실시양태에서, 면역접합체는 효소 활성 독소 또는 그의 단편, 예를 들어 비제한적으로 디프테리아 A쇄, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, 외독소 A쇄 (슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)로부터 유래됨), 리신 A쇄, 아브린 A쇄, 모데신 A쇄, 알파-사르신, 알레우리테스 포르디이(*Aleurites fordii*) 단백질, 디안틴 단백질, 피토라카 아메리카나(*Phytolaca americana*) 단백질 (PAPI, PAPII 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아(*Momordica charantia*) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스(*sapaonararia officinalis*) 억제제, 겔로닌, 미토겔린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신 및 트리코테센에 접합된 본원에 기재된 항체를 포함한다.

[0542]

또 다른 실시양태에서, 면역접합체는 방사성접합체를 형성하기 위해 방사성 원자에 접합된 본원에 기재된 바와 같은 항체를 포함한다. 다양한 방사성 동위원소가 방사성접합체의 생산을 위해 이용가능하다. 그 예는 At^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} , P^{32} , Pb^{212} , 및 Lu의 방사성 동위원소를 포함한다. 면역접합체는 검출용으로 사용되는 경우에 신티그래피 연구를 위한 방사성 원자, 예를 들어 tc99m 또는 I123, 핵 자기 공명 (NMR) 영상화 (자기 공명 영상화, MRI로도 공지됨)를 위한 스핀 표지, 예컨대 다시 아이오딘-123, 아이오딘-131, 인듐-111, 플루오린-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망가니즈 또는 철을 포함할 수 있다.

[0543]

항체 및 세포독성제의 접합체는 다양한 이관능성 단백질 커플링제, 예컨대 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오) 프로피오네이트 (SPDP), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸) 시클로헥산-1-카복실레이트 (SMCC), 이미노티올란 (IT), 이미도에스테르 (예컨대 디메틸 아디프이미데이트 HCl)의 이관능성 유도체, 활성 에스테르 (예컨대 디숙신이미딜 수베레이트), 알데히드 (예컨대 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물 (예컨대 비스 (p-아지도벤조일) 헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체 (예컨대 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트 (예컨대 톨루엔 2,6-디이소시아네이트) 및 비스-활성 플루오린 화합물 (예컨대 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)를 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 리신 면역독소는 문헌 [Vitetta et al., Science 238:1098 (1987)]에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 탄소-14-표지된 1-이소티오시아네이트벤젠-3-메틸디에틸렌 트리 아민펜타아세트산 (MX-DTPA)은 항체에 방사성뉴클레오티드를 접합시키기 위한 예시적인 킬레이트화제이다. WO94/11026을 참조한다. 링커는 세포에서 세포독성 약물의 방출을 용이하게 하는 "절단가능한 링커"일 수 있다. 예를 들어, 산-불안정성 링커, 펩티다제-감수성 링커, 광불안정성 링커, 디메틸 링커 또는 디술피드-함유 링커 (Chari et al., Cancer Res. 52:127-131 (1992); 미국 특허 번호 5,208,020)가 사용될 수 있다.

[0544]

본원의 면역접합체 또는 ADC는 상업적으로 입수가능한 (예를 들어, 피어스 바이오테크놀로지, 인크.(Pierce Biotechnology, Inc.), 미국 일리노이주 록포드)로부터의) 가교-링커 시약, 예를 들어 비제한적으로 BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 술포-EMCS, 술포-GMBS, 술포-KMUS, 술포-MBS, 술포-SIAB, 술포-SMCC 및 술포-SMPB, 및 SVSB (숙신이미딜-(4-비닐술포)벤조에이트)로 제조된 접합체를 명백하게 고려하나 이에 제한되지는 않는다.

[0545]

E. 진단 및 검출을 위한 방법 및 조성물

[0546]

특정 실시양태에서, 본원에 제공된 임의의 항-헤마글루티닌 항체는 생물학적 샘플에서 헤마글루티닌 또는 인플루엔자 A 바이러스의 존재를 검출하는데 유용하다. 본원에 사용된 용어 "검출하는"은 정량적 또는 정성적 검출을 포괄한다. 특정 실시양태에서, 생물학적 샘플은 세포 또는 조직, 예컨대 예를 들어, 폐, 상기도, 비관, 혈액, 객담을 포함하거나, 또는 비강 또는 인후 면봉채취에 의해 얻어진 생물학적 샘플을 포함한다.

[0547]

한 실시양태에서, 진단 또는 검출 방법에 사용하기 위한 항-헤마글루티닌 항체가 제공된다. 추가 측면에서, 생물학적 샘플에서 헤마글루티닌 또는 인플루엔자 A 바이러스의 존재를 검출하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 방법은 생물학적 샘플을 헤마글루티닌에 대한 항-헤마글루티닌 항체의 결합을 허용하는 조건 하에 본원에 기재된 바와 같은 항-헤마글루티닌 항체와 접촉시키는 것, 및 항-헤마글루티닌 항체와 헤마글루티닌 사이에 복합체가 형성되는지의 여부를 검출하는 것을 포함한다. 이러한 방법은 시험관내 또는 생체내 방법일 수 있다. 한 실시양태에서, 항-헤마글루티닌 항체는, 예를 들어 헤마글루티닌이 환자의 선택을 위한 바이오마커인 경우에 항-헤마글루티닌 항체를 사용하는 요법에 적절한 대상체를 선택하는데 사용된다.

[0548]

본 발명의 항체를 사용하여 진단할 수 있는 예시적인 장애는 인플루엔자 A 바이러스 감염, 예를 들어 소아, 영

아, 성인 및 노년층의 인플루엔자 A 바이러스 감염을 포함한다.

[0549] 특정 실시양태에서, 표지된 항-헤마글루티닌 항체가 제공된다. 표지는 직접적으로 검출되는 표지 또는 모이어티 (예컨대, 형광, 발색, 전자-밀집, 화학발광 및 방사성 표지) 뿐만 아니라 간접적으로, 예를 들어 효소적 반응 또는 분자 상호작용을 통해 검출되는 모이어티, 예컨대 효소 또는 리간드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 표지는 방사성동위원소 ^{32}P , ^{14}C , ^{125}I , ^3H , 및 ^{131}I , 형광단, 예컨대 희토류 킬레이트 또는 플루오레세인 및 그의 유도체, 로다민 및 그의 유도체, 단질, 움벨리페론, 루시페라제, 예를 들어 반딧불이 루시페라제 및 박테리아 루시페라제 (미국 특허 번호 4,737,456), 루시페린, 2,3-디히드로프탈라진디온, 양고추냉이 퍼옥시다제 (HRP), 알칼리성 포스파타제, β -갈락토시다제, 글루코아밀라제, 리소자임, 사카라이드 옥시다제, 예를 들어 글루코스 옥시다제, 갈락토스 옥시다제, 및 글루코스-6-포스페이트 데히드로게나제, 염료 전구체를 산화시키기 위해 과산화수소를 사용하는 효소, 예컨대 HRP, 락토퍼옥시다제, 또는 마이크로퍼옥시다제와 커플링된 헤테로시클릭 옥시다제, 예컨대 우리카제 및 크산틴 옥시다제, 비오틴/아비딘, 스핀 표지, 박테리오파지 표지, 안정한 자유 라디칼 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0550] F. 제약 제제

[0551] 본원에 기재된 바와 같은 항-헤마글루티닌 항체의 제약 제제는 원하는 정도의 순도를 갖는 상기 항체를 하나 이상의 임의의 제약상 허용되는 담체 (Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))와 혼합하여 동결건조 제제 또는 수용액의 형태로 제조된다. 제약상 허용되는 담체는 일반적으로 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이고, 완충제, 예컨대 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기 산; 항산화제, 예를 들어 아스코르브산 및 메티오닌; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드; 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 이뮤노글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신; 모노사카라이드, 디사카라이드 및 다른 탄수화물, 예를 들어 글루코스, 만노스 또는 텍스트린; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 반대-이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물 (예를 들어 Zn-단백질 착물); 및/또는 비-이온성 계면활성제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 본원에서 예시적인 제약상 허용되는 담체는 또한 간질성 약물 분산액 작용제, 예컨대 가용성 중성-활성 히알루로니다제 당단백질 (sHASEGP), 예를 들어 인간 가용성 PH-20 히알루로니다제 당단백질, 예컨대 rHuPH20 (힐레넥스(HYLENEX)®, 백스터 인터내셔널, 인크.(Baxter International, Inc.))을 포함한다. rHuPH20을 포함하는, 특정의 예시적인 sHASEGP 및 사용 방법은 미국 특허 출원 공개 번호 2005/0260186 및 2006/0104968에 기재되어 있다. 한 측면에서, sHASEGP는 하나 이상의 추가의 글리코사미노글리카나제, 예컨대 콘드로이티나제와 조합된다.

[0552] 예시적인 동결건조 항체 제제는 미국 특허 번호 6,267,958에 기재되어 있다. 수성 항체 제제는 미국 특허 번호 6,171,586 및 W02006/044908에 기재된 것들을 포함하고, 후자의 제제는 히스티딘-아세테이트 완충제를 포함한다.

[0553] 또한, 본원에서 제제는 치료되는 특정한 적응증에 필요한 하나 초과와 활성 성분, 바람직하게는 서로 유해한 영향을 주지 않는 보완적 활성을 갖는 것을 함유할 수 있다. 예를 들어, 뉴라미니다제 억제제, 항-헤마글루티닌 항체, 항-M2 항체 등을 추가로 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 활성 성분은 의도된 목적에 유효한 양으로 조합되어 적합하게 존재한다.

[0554] 활성 성분은 예를 들어 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로구체, 마이크로에멀전, 나노입자 및 나노캡슐)에서 또는 마크로에멀전에서 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합에 의해 제조되는 마이크로캡슐, 예를 들어 각각 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 내에 봉입될 수 있다. 이러한 기술은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 개시되어 있다.

[0555] 지속-방출 제제를 제조할 수 있다. 지속-방출 제제의 적합한 예는 항체를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 이 매트릭스는 성형품, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다.

[0556] 생체내 투여에 사용되는 제제는 일반적으로 멸균된다. 멸균은 예를 들어 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성할 수 있다.

[0557]

G. 치료 방법 및 조성물

[0558]

본원에 제공된 임의의 항-헤마글루티닌 항체는 치료 방법에 사용될 수 있다.

[0559]

한 측면에서, 의약으로 사용하기 위한 항-헤마글루티닌 항체가 제공된다. 추가 측면에서, 인플루엔자 A 바이러스 감염의 치료, 예방 또는 억제제를 위한 항-헤마글루티닌 항체가 제공된다. 특정 실시양태에서, 치료 방법에 사용하기 위한 항-헤마글루티닌 항체가 제공된다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 인플루엔자 A 바이러스 감염을 앓는 개체에게 유효량의 항-헤마글루티닌 항체를 투여하는 것을 포함하는 상기 개체를 치료하는 방법에 사용하기 위한 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다. 한 이러한 실시양태에서, 방법은 개체에게 예를 들어 하기 기재되는 바와 같은 하나 이상의 추가의 치료제의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 추가 실시양태에서, 본 발명은, 인플루엔자 A 바이러스 바이러스막과 감염된 세포 엔도솜 막 사이의 헤마글루티닌-매개 융합을 예방, 억제 또는 감소시키고 따라서 감염된 세포 세포질 내로의 바이러스 RNA 진입을 예방하고 감염의 추가의 전파를 예방하기 위한 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 유효량의 항-헤마글루티닌 항체를 투여하여 인플루엔자 A 바이러스 감염을 예방, 억제 또는 치료하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 인플루엔자 A 바이러스 감염을 예방, 억제 또는 치료하는 방법에 사용하기 위한 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다. 임의의 상기 실시양태에 따른 "개체"는 바람직하게는 인간이다.

[0560]

추가 측면에서, 본 발명은 의약의 제작 또는 제조에서의 항-헤마글루티닌 항체의 용도를 제공한다. 한 실시양태에서, 의약은 인플루엔자 A 바이러스 감염의 치료를 위한 것이다. 추가 실시양태에서, 의약은 인플루엔자 A 바이러스 감염을 앓는 개체에게 유효량의 의약을 투여하는 것을 포함하는, 인플루엔자 A 바이러스 감염의 치료 방법에 사용하기 위한 것이다. 한 이러한 실시양태에서, 방법은 개체에게 예를 들어 하기 기재되는 바와 같은 하나 이상의 추가의 치료제의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 추가 실시양태에서, 의약은 인플루엔자 A 바이러스 바이러스막과 감염된 세포 엔도솜 막 사이의 헤마글루티닌-매개 융합을 예방, 억제 또는 감소시키고, 따라서 감염된 세포 세포질로의 바이러스 RNA 진입을 예방하고, 감염의 추가의 전파를 예방하기 위한 것이다. 추가 실시양태에서, 의약은 개체에게 유효량의 의약을 투여하여 인플루엔자 A 바이러스 감염을 예방, 억제 또는 감소시키는 것을 포함하는, 상기 개체에서 인플루엔자 A 바이러스 감염을 예방, 억제 또는 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이다. 임의의 상기 실시양태에 따른 "개체"는 인간일 수 있다.

[0561]

추가 측면에서, 본 발명은 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 방법은 이러한 인플루엔자 A 바이러스 감염을 앓는 개체에게 유효량의 항-헤마글루티닌 항체를 투여하는 것을 포함한다. 한 이러한 실시양태에서, 방법은 개체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 임의의 상기 실시양태에 따른 "개체"는 인간일 수 있다.

[0562]

본 발명은 개체 (예를 들어, 대상체 또는 환자)에서 인플루엔자 A 바이러스 감염을 억제, 예방 또는 치료하는데 효과적인 항-헤마글루티닌 항체를 제공한다. 일부 측면에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체는 개체의 인플루엔자 A 바이러스 감염을 예방하기 위해 개체를 예방적으로 치료하는데 효과적이다.

[0563]

일부 측면에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 사용한 치료에 적합한 개체는 인플루엔자 A 바이러스 감염을 앓고 있거나 또는 이를 앓고 있는 것으로 의심되는 개체이다. 일부 실시양태에서, 이러한 개체는 영아, 소아, 성인 및 노인층을 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 인플루엔자 A 바이러스 감염으로 인해 입원한다. 다른 실시양태에서, 인플루엔자 A 바이러스 감염을 앓는 개체는 하나 이상의 동반이환, 예컨대 예를 들어, 면역결핍, 임신, 폐 질환, 심장 질환, 신질환 또는 동시감염 (예를 들어, 박테리아 감염 또는 바이러스 감염, 예컨대 박테리아 또는 바이러스성 폐렴)을 앓는다.

[0564]

일부 측면에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 사용한 개체의 치료는 인플루엔자 A 바이러스 감염 중증도를 감소시키거나, 인플루엔자 A 바이러스 감염의 기간을 감소시키거나, 또는 인플루엔자 A 바이러스 감염성을 감소시킨다. 다른 측면에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 사용한 인플루엔자 A 바이러스 감염의 치료는 병원 체류 기간의 감소, 중환자실 (ICU) 사용에 대한 필요성의 감소 또는 예방, 보조 환기 또는 기계적 환기에 대한 필요성의 감소 또는 예방, 보충용 산소 사용에 대한 필요성의 감소 또는 예방, 및 사망률의 감소를 비롯한 추가의 이익을 제공한다. 일부 측면에서, 병원 체류 기간의 감소는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일 또는 5일 초과이다. 일부 측면에서, 중환자실 사용에 대한 필요성의 감소는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일 또는 5일 초과이다. 일부 측면에서, 보조 환기 또는 기계적 환기에 대한 필요성의 감소는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일 또는 5일 초과이다. 일부 측면에서, 보충용 산소에 대한 필요성의 감소는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일 또는 5일 초과이다. 일부 측면에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 사용한 개체의 치료는 인플루엔자 A 바이러스 감염 질환 증상, 예컨대 예를 들어, 열, 비염, 오한, 인후통, 근육 통증, 신체 통증, 두통, 기침, 비강 울혈, 쇄약 또는 피로, 자극안

또는 유루안, 및 전신 불쾌감을 감소시킨다.

- [0565] 일부 측면에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 사용한 개체의 치료는 호흡물의 정상화 시간 감소 또는 산소 포화의 정상화 시간 감소와 같이 호흡 기능의 정상화 시간을 감소시킨다. 일부 측면에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 사용한 개체의 치료는 보충용 산소 투여 없이 24시간의 기간에 걸쳐 측정했을 때 정상 산소 포화로, 예를 들어 약 92% 이상의 산소 포화로 되돌리기 위한 시간을 감소시킨다. 다른 측면에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 사용한 개체의 치료는 활력 징후, 예컨대 심박수, 혈압, 호흡률 및 체온의 정상화까지의 시간을 감소시킨다.
- [0566] 일부 측면에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 사용한 개체의 치료는 바이러스학적 종점, 예컨대 예를 들어, 인플루엔자 바이러스 역가를 개선한다. 바이러스 역가는, 예를 들어 qPCR 또는 조직 배양 감염 용량 (TCID50) 측정시에 통상의 기술자에게 공지되어 있는 다양한 방식, 예컨대 예를 들어, 바이러스 곡선하 면적 (AUC)에 의해 측정될 수 있다. 일부 측면에서, 치료는 qPCR 또는 TCID50에 의해 측정시 바이러스 AUC에서 50% 이상의 감소를 일으킨다.
- [0567] 본 발명의 다양한 측면에서, 본원에 제공된 항-헤마글루티닌 항체는 증상 발생 (예를 들어, 질병 발생) 약 12시간, 약 24시간, 약 36시간, 약 48시간, 약 60시간, 약 72시간, 약 84시간 및 약 96시간 후에 투여되었을 때 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료하는데 효과적이다. 다른 측면에서, 본원에 제공된 항-헤마글루티닌 항체는 증상 발생 약 24시간 내지 48시간 후에 투여되었을 때 (예를 들어, 개체는 24 내지 48시간 동안 중증성임), 증상 발생 약 48시간 내지 72시간 후에 투여되었을 때, 또는 증상 발생 약 72시간 내지 96시간 후에 투여되었을 때 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료하는데 효과적이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체는 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료 또는 감소시키는데 효과적이고, 현행 표준 치료 (예를 들어, 오셀타미비르)의 치료 윈도우를 증상 발생 후 48시간 넘어서 확장한다.
- [0568] 추가 측면에서, 본 발명은 예를 들어 임의의 상기 치료 방법에 사용하기 위한, 본원에 제공된 임의의 항-헤마글루티닌 항체를 포함하는 제약 제제를 제공한다. 한 실시양태에서, 제약 제제는 본원에 제공된 임의의 항-헤마글루티닌 항체 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 제약 제제는 본원에 제공된 임의의 항-헤마글루티닌 항체 및 하나 이상의 추가의 치료제 (예를 들어, 하기 기재된 바와 같은 것)를 포함한다.
- [0569] 본 발명의 항체는 요법에서 단독으로 또는 기타 작용제와 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체는 하나 이상의 추가의 치료제와 공동-투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 뉴라미니다제 억제제 (예를 들어, 자나미비르, 오셀타미비르 포스페이트, 아만타딘, 리만타딘), 항-M2 항체, 항-헤마글루티닌 항체 등이다. 일부 측면에서, 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체를 뉴라미니다제 억제제와 공동투여하여 인플루엔자 A 바이러스 감염을 앓는 개체를 치료하는 것은 어느 한 작용제 단독으로의 치료와 비교하여 상승작용적 치료 효과를 제공한다.
- [0570] 상기 언급된 이러한 조합 요법은 조합 투여 (2종 이상의 치료제가 동일한 또는 개별 제제에 포함됨), 및 개별 투여를 포괄하고, 이러한 경우에 본 발명의 항체의 투여는 추가의 치료제 및/또는 치료제들의 투여 전에, 그와 동시에 및/또는 그 후에 수행될 수 있다. 한 실시양태에서, 항-헤마글루티닌 항체의 투여 및 추가의 치료제의 투여는 서로 약 1개월 이내에, 또는 약 1, 2 또는 3주 이내에, 약 1, 2, 3, 4, 5 또는 6일 이내에, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20 또는 24시간 이내에 수행된다.
- [0571] 본 발명의 항체 (및 임의의 추가의 치료제)는 비경구, 폐내 및 비강내를 포함하여 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있고, 원하는 경우에 국부 치료를 위해 병변내 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다. 투여는 임의의 적합한 경로에 의해, 예를 들어 부분적으로는 투여가 단기적인지 장기적인지에 따라 정맥내 또는 피하 주사와 같은 주사에 의해 수행될 수 있다. 단일 투여 또는 다양한 시점에 걸친 다중 투여, 볼루스 투여 및 펄스 주입을 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 다양한 투여 스케줄이 본원에서 고려된다.
- [0572] 본 발명의 항체는 우수한 의료 행위와 일치하는 방식으로 제제화되고 투약되고 투여될 것이다. 이와 관련하여 고려할 요인은 치료할 특정한 장애, 치료할 특정한 포유동물, 개별 환자의 임상적 상태, 장애의 원인, 작용제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄링, 및 진료의에게 공지된 다른 요인을 포함한다. 항체는 반드시 그럴 필요는 없지만, 임의로 해당 장애를 예방 또는 치료하는데 현재 사용되는 하나 이상의 작용제와 함께 제제화된다. 이러한 다른 작용제의 유효량은 제제 내에 존재하는 항체의 양, 장애 또는 치료의 유형, 및 상기 논의된 다른 요인에 따라 달라진다. 이는 일반적으로 상기 기재된 것과 동일한 투여량 및 투여 경로로, 또는 본원에 기재된

투여량의 약 1 내지 99%로, 또는 실험적으로/임상적으로 적절한 것으로 결정된 임의의 투여량 및 경로에 의해 사용된다.

[0573] 질환의 예방 또는 치료를 위해, 본 발명의 항체의 적절한 투여량 (단독으로, 또는 하나 이상의 다른 추가의 치료제와 조합하여 사용되는 경우)은 치료할 질환의 유형, 항체의 유형, 질환의 중증도 및 경과, 항체가 예방 또는 치료 목적으로 투여되는지의 여부, 선행 요법, 환자의 임상 병력 및 항체에 대한 반응, 및 담당의의 판단에 따라 달라질 것이다. 항체는 한번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 환자에게 적합하게 투여된다. 질환의 유형 및 중증도에 따라, 예를 들어 1회 이상의 개별 투여에 의한 것이든 연속 주입에 의한 것이든 관계없이, 약 1 μ g/kg 내지 약 45 mg/kg (예를 들어, 약 1.0 mg/kg 내지 약 15 mg/kg)의 항체가 환자에게 투여하기 위한 초기 후보 투여량일 수 있다. 한 가지 전형적인 1일 투여량은 상기 언급된 요인에 따라 약 1 μ g/kg 내지 100 mg/kg 또는 그 초과 범위일 수 있다. 수일 이상에 걸친 반복 투여의 경우에, 치료는 일반적으로 상태에 따라 질환 증상의 원하는 억제가 일어날 때까지 지속될 것이다.

[0574] 항체의 예시적인 투여량은 약 1.0 mg/kg 내지 약 45 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 1.0 mg/kg 내지 약 5 mg/kg 범위일 것이다. 따라서, 약 1.0 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5.0 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg 또는 45 mg/kg 중 하나 이상의 용량 (또는 이들의 임의의 조합)이 환자에게 투여될 수 있다. 이러한 용량은 간헐적으로, 예를 들어 매일, 2일마다, 3일마다 등으로 투여될 수 있다. 보다 높은 초기 부하 용량을 투여한 후, 1회 이상의 보다 낮은 용량을 투여할 수 있다. 투여는 또한 고정 용량, 예컨대 예를 들어 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg, 1000 mg, 1200 mg, 1400 mg, 1500 mg, 1600 mg, 1800 mg, 2000 mg, 2200 mg, 2400 mg, 2500 mg, 2600 mg, 2800 mg, 3000 mg, 3200 mg, 3400 mg, 3600 mg 등일 수 있다. 이러한 요법의 진행은 통상의 기술 및 검정에 의해 용이하게 모니터링된다.

[0575] 임의의 상기 제제 또는 치료 방법은 항-헤마글루티닌 항체를 대신하여 또는 이에 더하여 본 발명의 면역접합체를 사용하여 수행할 수 있는 것으로 이해된다.

[0576] H. 제조품

[0577] 본 발명의 또 다른 측면에서, 상기 기재된 장애의 치료, 예방 및/또는 진단에 유용한 물질을 함유하는 제조품이 제공된다. 제조품은 용기, 및 용기 상에 있거나 용기와 결합된 라벨 또는 포장 삽입물을 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 시린지, IV 용액 백 등을 포함한다. 용기는 다양한 물질, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 용기는 조성물 자체를 수용하거나 또는 상기 조성물을 상태의 치료, 예방 및/또는 진단에 유효한 또 다른 조성물과 조합하여 수용하며, 멸균 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들어, 용기는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있음). 조성물 내의 하나 이상의 활성제는 본 발명의 항체이다. 라벨 또는 포장 삽입물은 조성물이 선택된 상태를 치료하는데 사용된다는 것을 나타낸다. 또한, 제조품은 (a) 그 내부에, 본 발명의 항체를 포함하는 조성물을 함유하는 제1 용기; 및 (b) 그 내부에, 추가의 세포독성제 또는 다른 치료제를 포함하는 조성물을 함유하는 제2 용기를 포함할 수 있다. 본 발명의 이러한 실시양태에서의 제조품은, 조성물이 특정한 상태를 치료하기 위해 사용될 수 있음을 나타내는 포장 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 제조품은 제약상 허용되는 완충제, 예컨대 정박테리아 주사용수 (BWWF), 포스페이트-완충 염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제2 (또는 제3) 용기를 추가로 포함할 수 있다. 이는 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 시린지를 포함하여, 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질을 추가로 포함할 수 있다.

[0578] 임의의 상기 제조품은 항-헤마글루티닌 항체를 대신하여 또는 이에 더하여 본 발명의 면역접합체를 포함할 수 있는 것으로 이해된다.

[0579] III. 실시예

[0580] 다음은 본 발명의 방법 및 조성물의 실시예이다. 상기 제공된 일반적 설명에 따라 다양한 다른 실시양태가 실시될 수 있는 것으로 이해된다.

[0581] 실시예 1. 파지 디스플레이에 의한 항-헤마글루티닌 항체의 확인

[0582] 인플루엔자 바이러스 백신접종된 인간 공여자로부터의 파지 라이브러리의 구축

[0583] 인플루엔자 A 바이러스 헤마글루티닌에 대해 지시된 항체를 다음과 같이 게절성 인플루엔자 바이러스 백신접종된 인간 공여자로부터 단리된 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)로부터 구축된 파지 디스플레이 라이브러리를 이용하

여 확인하였다.

[0584]

헌혈 7일 전에 계절성 인플루엔자 플루비린(Fluvirin)® 백신 (노파르티스(Novartis) Lot #111796P1)을 제공받은 정상 인간 공여자로부터의 류코팩(leukopak)을 태평양 혈액 센터(Blood Centers of the Pacific) (캘리포니아주 샌프란시스코)로부터 입수하였다. PBMC를 류코팩으로부터 표준 방법론을 이용하여 분리하였다. PBMC를 FACS에 의해 $CD19^+$ / $CD20^-$ 형질모구 세포에 대해 분류하였다. $CD19^+$ / $CD20^-$ 분류된 형질모구로부터의 RNA를 RNeasy 정제 키트 (키아젠(Qiagen), USA)를 사용하여 추출하고, cDNA를 분리된 RNA로부터 슈퍼스크립트(SuperScript)® III 역전사효소 (인비트로젠(Invitrogen), USA)를 사용하는 역전사에 의해 제조하였다. 인간 가변 중쇄 (VH), 가변 카파쇄 (VK), 및 가변 경쇄 (VL) 유전자를 cDNA로부터 하기 역방향 및 정방향 DNA 프라이머 혼합물을 사용하여 PCR 증폭시켰다.

VH 역방향

BssHII.HuVH1: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTC (서열 1)
 BssHII.HuVH2: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGRTCACCTTGAAGGAGTC (서열 2)
 BssHII.HuVH3.1: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTGCAGCTGGTGGAGTC (서열 3)
 BssHII.HuVH3.2: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTGCAGCTGGTGGAGTC (서열 4)
 BssHII.HuVH3.3: ATCGTTTCATAAGCGCGCAAGTGCAGCTGGTGGAGTC (서열 5)
 BssHII.HuVH4.1: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTC (서열 6)
 BssHII.HuVH4.2: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTGCAGCTGCAGGAGTC (서열 7)
 BssHII.HuVH5: ATCGTTTCATAAGCGCGCGARGTGCAGCTGGTGCAGTC (서열 8)
 BssHII.HuVH6: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTACAGCTGCAGCAGTC (서열 9)
 BssHII.HuVH7: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTGCAGCTGGTGCAATC (서열 10)
 BssHII.HuVH1.A: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTCCAGCTTGTGCAGTC (서열 11)
 BssHII.HuVH1.B: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTTCAGCTGGTGCAGTC (서열 12)
 BssHII.HuVH1.C: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTCCAGCTGGTACAGTC (서열 13)
 BssHII.HuVH1.D: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGATGCAGCTGGTGCAGTC (서열 14)
 BssHII.HuVH1.E: ATCGTTTCATAAGCGCGCAAATCCAGCTGGTGCAGTC (서열 15)
 BssHII.HuVH1.F: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTCCAGCTGGTGCAGTC (서열 16)
 BssHII.HuVH3.A: ATCGTTTCATAAGCGCGCGAGGTGCAGCTGTTGGAGTC (서열 17)
 BssHII.HuVH3.B: ATCGTTTCATAAGCGCGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGAC (서열 18)
 BssHII.HuVH4.A: ATCGTTTCATAAGCGCGCCAGGTGCAGCTACAGCAGTG (서열 19)

VH 정방향

NheI.JH 2: GACATTCTACGAGCTAGCTGAGGAGACAGTGACCAGGGT (서열 20)
 NheI.JH1/4/5: GACATTCTACGAGCTAGCTGAGGAGACGGTGACCAGGGT (서열 21)
 NheI.JH3: GACATTCTACGAGCTAGCTGAAGAGACGGTGACCATTGTC (서열 22)
 NheI.JH6: GACATTCTACGAGCTAGCTGAGGAGACGGTGACCGTGG (서열 23)

VK 역방향

NheI.OL.HuVK 1:
 TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGC
 GACATCCAGWTGACCCAGTC (서열 24)
 NheI.OL.HuVK2:
 TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGC
 GATGTTGTGATGACTCAGTC (서열 25)
 NheI.OL.HuVK3:
 TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGC
 GAAATTGTGWTGACRCAGTC (서열 26)
 NheI.OL.HuVK4:
 TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGC
 GATATTGTGATGACCCACAC (서열 27)
 NheI.OL.HuVK5:
 TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGC
 GAAACGACACTCACGCAGTC (서열 28)
 NheI.OL.HuVK6:
 TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGC
 GAAATTGTGCTGACTCAGTC (서열 29)

[0585]

VK 정방향

NcoI.JK1-: AGTTCATGCCATGGTTTTGATTTCCACCTTGGTCCCCTT (서열 30)
 NcoI.JK2-: AGTTCATGCCATGGTTTTGATCTCCACCTTGGTCCC (서열 31)
 NcoI.JK3-: AGTTCATGCCATGGTTTTGATATCCACTTTGGTCCCAG (서열 32)
 NcoI.JK4-: AGTTCATGCCATGGTTTTGATCTCCAGCTTGGTCCCCT (서열 33)
 NcoI.JK5-: AGTTCATGCCATGGTTTAACTCCAGTCGTGTCCTT (서열 34)

VL 역방향

NheI.OL.HuVL1.1:
 TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCCAGTCTGT
 G CTGACTCAGCC (서열 35)

NheI.OL.HuVL1.2:
 TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCCAGTCTGT
 G YTGACGCAGCC (서열 36)

NheI.OL.HuVL1.3:
 TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCCAGTCTGT
 C GTGACGCAGCC (서열 37)

NheI.OL.HuVL2:
 TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCCARTCTGC
 C CTGACTCAGCC (서열 38)

NheI.OL.HuVL3.1:
 TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCTCCTATGW
 G CTGACTCAGCC (서열 39)

NheI.OL.HuVL3.2:
 TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCTCTTCTGA
 G CTGACTCAGGA (서열 40)

NheI.OL.HuVL4:
 TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCCACGTTAT
 A CTGACTCAACC (서열 41)

NheI.OL.HuVL5:
 TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCCAGGCTGT
 G CTGACTCAGCC (서열 42)

NheI.OL.HuVL6:
 TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCAATTTTAT
 G CTGACTCAGCC (서열 43)

NheI.OL.HuVL7/8:
 TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCCAGRCTGT
 G GTGACYCAGGA (서열 44)

NheI.OL.HuVL9:
 TCTCCTCAGCTAGCGGTGGCGGCGGTTCCGGAGGTGGTGGTTCTGGCGGTGGTGGCAGCCWGCCTG
 TG CTGACTCAGCC (서열 45)

VL 정방향

NcoI.JL1-: AGTTCATGCCATGGTTAGGACGGTGACCTTGGTCC (서열 46)
 NcoI.JL2/3-: AGTTCATGCCATGGTTAGGACGGTCAGCTTGGTCC (서열 47)
 NcoI.JL7-: AGTTCATGCCATGGTGAGGACGGTCAGCTGGGTG (서열 48)

생성된 증폭된 cDNA 생성물을 하기 중복 프라이머를 사용하는 중복 PCR을 이용하여 scFv에 어셈블리하였다.

BssHII.VH.OL+: ATCGTTTCATAAGCGCGCSA (서열 49)
 NotI.JK.OL-: AGTTCATGCCATGGTTTTGAT (서열 50)
 NotI.JL.OL-: AGTTCATGCCATGGTKAGGAC (서열 51)

정제된 scFv cDNA 단편 (1 µg) 및 파지미드 벡터 p2056BNN (2 µg)을 BssHII 및 NcoI 제한 엔도뉴클레아제 (뉴 잉글랜드 바이오랩스(New England Biolabs), USA)로 소화시켰다. 파지미드 벡터 p2056BNN은 BssHII, NheI 및 NcoI 제한 부위를 함유하도록 조작된, pS2025e의 변형된 버전이다 (Sidhu et al., (2004) J Mol Biol 338:299-310). 이어서, scFv cDNA 단편을 T4 DNA 리가제 효소 (뉴 잉글랜드 바이오랩스)를 사용하여 p2056BNN

백터 (6:1 M 비)에 라이게이션시켰다. 생성된 cDNA/파지 라이게이션 생성물을 PCR 정제 키트 (퀴아젠, USA)를 사용하여 정제하고, 일렉트로-컴퍼턴트 SS320 이. 콜라이(*E. coli*) 세포에 형질전환시켰다. 파지 라이브러리의 크기를 10 μ l의 1:10 희석된 라이브러리 배양물을 LB/카르베니실린 플레이트 상에 플레이팅함으로써 추정하였다. 이어서, 라이브러리 배양물을 추가로 증폭시키고, 60 ml 2YT 배지의 전체 부피에서 증식시키고, 파지-scFv 발현을 M13K07 헬퍼 파지와 공동-감염에 의해 유도하였다. 카나마이신을 나중에 라이브러리 배양물에 첨가하고, 30시간 동안 30℃에서 진탕시키면서 인큐베이션하였다. 이어서, 라이브러리 배양물을 원심분리하여 세포를 펠릿화시켰다. 파지-scFv-함유 상청액을 5x PEG/2.5 M NaCl을 사용하여 침전시키고, PBS에 재현탁시켰다.

[0591] 항-헤마글루티닌 항체를 확인하기 위한 파지 라이브러리 분류 및 스크리닝

[0592] 인플루엔자 A 바이러스 헤마글루티닌 H1 및 H3 단백질 (실시에 2에서 하기 기재되는 바와 같이 생산됨)을 파지 라이브러리 분류를 위한 항원으로 사용하였다. 헤마글루티닌 H1 및 H3 항원을 고-결합 96-웰 맥시소프 플레이트 상에 코팅하였다. 플레이트 및 파지 라이브러리를 파지 차단 완충제 (포스페이트-완충 염수 (PBS), 1% (w/v) 소 혈청 알부민 (BSA), 및 0.05% (v/v) 트윈-20 (PBS-T))로 사전-차단시키고, 2시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 차단된 파지 라이브러리 (100 μ l)를 헤마글루티닌-코팅된 웰에 첨가하고, 3시간 동안 인큐베이션하였다. 미결합된 파지를 0.05% PBS-트윈을 사용하여 플레이트로부터 세척하고, 결합된 파지를 100 μ L 50 mM HCl 및 500 mM NaCl로 30분 동안 용리한 후에 100 μ L의 1 M 트리스 염기 (pH 7.5)로 중화시켰다. 회수된 파지를 이. 콜라이 XL-1 블루 세포에서 증폭시켰다. 생성된 파지를 침전시키고, 헤마글루티닌 단백질에 대한 패닝/선택의 또 다른 라운드를 수행하였다. 후속 패닝/선택 라운드 동안, 항체 파지를 동일한 또는 상이한 헤마글루티닌 항원과 인큐베이션하였다. 플레이트 세척의 엄격도는 세척 15x에서 세척 40x로 단계적으로 증가시켰다.

[0593] 패닝 및 선택의 2-3 라운드 후에, 헤마글루티닌-특이적 파지의 유의한 풍부화가 관찰되었다. 96개 파지 클론을 라이브러리 분류로부터 골라내어 이들이 헤마글루티닌 H1 및/또는 H3에 특이적으로 결합하는지 여부를 결정하였다. 헤마글루티닌 단백질에 대한 특이적 결합을 나타내는 파지 클론의 가변 영역을 서열분석하여 특유한 이뮤노글로불린 핵산 서열을 함유하는 파지 클론을 확인하였다. 헤마글루티닌 H1 및/또는 H3에 백그라운드보다 적어도 5x로 결합하는 특유한 파지 항체를 추가로 특성화하였다. 관심 파지-유래 클론을 개별 클론의 V_L 및 V_H 영역을 각각 LPG3 및 LPG4 발현 백터에 클로닝함으로써 IgG에 재포맷시키고, 포유동물 293 세포에서 일시적으로 발현시키고, 단백질 A 칼럼을 사용하여 정제하였다. 추가 분석을 위한 2개의 항체 (mAb9 및 mAb23)가 확인되었다. (하기 실시에 5 참조.)

[0594] **실시에 2. 형질모구 풍부화 및 확장**

[0595] 인플루엔자 A 바이러스 헤마글루티닌에 대한 회귀 항체를 발견하고 확인하기 위해, 하기 형질모구 풍부화 및 확장 기술이 개발되었다. (동시-계류 특허 출원 미국 특허 출원 일련 번호 61/725,764 (그의 전문이 본원에 참조로 포함됨) 참조.)

[0596] 헌혈 7일 전에 계절성 인플루엔자 플루비린® 백신 (노파르티스 Lot #111796P1)을 제공받은 정상 인간 공여자로부터의 류코팩을 태평양 혈액 센터 (캘리포니아주 샌프란시스코)로부터 입수하였다. 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)를 류코팩으로부터 표준 방법론을 이용하여 분리하였다. 6 내지 8주령 암컷 SCID/베이지 마우스를 찰스 리버 래보라토리즈(Charles River Laboratories) (캘리포니아주 홀리스터)로부터 구입하고, 제넨테크에서 미국 실험 동물 관리 협회 지침에 따라 사육하였다. 모든 실험적 연구를 제넨테크 실험 동물 연구의 동물 실험 윤리 위원회의 승인 하에 AAALACi-인가 시설에서 실험실 동물의 관리 및 사용에 대한 지침 및 적용되는 법률 및 규정에 따라 수행하였다. 건강한 인간 공여자로부터의 류코팩 및 혈액을 사전 동의가 제공되고 윤리적 승인이 웨스턴 연구윤리심의위원회로부터 허가된 후에 입수하였다.

[0597] 생체내 항원-유도된 형질모구 풍부화 및 확장을 다음과 같이 PBMC의 비장내 이식을 이용하여 수행하였다. 분리된 PBMC를 헤마글루티닌 항원 (각 1백만개 B 세포에 대해 0.1-2 μ g)과 재현탁시키고, 30분 동안 37℃에서 인큐베이션하였다 (PBMC/항원 프리-믹스). 이러한 인큐베이션 후에, PBMC를 세척하여 미결합 항원을 제거하였다. 교차-반응성 헤마글루티닌 항체를 생산하는 형질모구의 풍부화를 위해, PBMC/항원 프리-믹스 및 단일 세포 분류에 사용되는 헤마글루티닌 항원 변이체를 특히 인플루엔자 플루비린® 백신 내에 함유된 헤마글루티닌 항원 변이체와 상이하도록 선택하였다. 따라서, 이 연구에 사용되는 헤마글루티닌 항원은 인플루엔자 A 바이러스 분리주 A/NWS/1933로부터의 H1 헤마글루티닌 (군1 인플루엔자 A 바이러스 헤마글루티닌), 인플루엔자 A 바이러스 분리주 A/홍콩/8/1968로부터의 H3 헤마글루티닌 (군2 인플루엔자 A 바이러스 헤마글루티닌), 및 인플루엔자 A 바이러스 분리주 A/네덜란드/219/2003으로부터의 H7 헤마글루티닌 (군2 인플루엔자 A 바이러스 헤마글루티닌)을

포함하였다. 헤마글루티닌 항원을 제넨테크에서 표준 분자 생물학 기술을 이용하여 제조하였다.

[0598]

6-8주령 암컷 SCID/베이지 마우스 (찰스 리버 래보러토리즈, 캘리포니아주 홀리스터)를 세슘-137 공급원을 이용하여 350 rad에서 준-치사적으로 조사하였다. 폴리믹신 B (110 mg/L) 및 네오마이신 (1.1 g/L)을 조사 후 7일 동안 음용수에 첨가하였다. 조사 4시간 후에, 각각의 마우스의 왼쪽 옆구리를 면도하고, 베타딘(Betadine)® (퍼듀 파마(Purdue Pharma), 코네티컷주 스탬퍼드) 및 70% 알코올을 사용하여 준비시켰다. 외과적 절차를 마취 하에 무균 외과적 절차를 이용하여 수행하였다. 각각의 마우스 늑골 경계 바로 아래에 1-cm 피부 절개부를 만 들고, 이어서 복벽 및 복막을 절개하였다. 각각의 마우스의 비장을 조심스럽게 노출시키고, 30 µL PBS 중에 재현탁된 50x10⁶개 인간 PBMC를 주사하였다. 근육층 및 피부의 절개부를 각각 5-0 비크릴(Vicryl)® 봉합사 (에티콘(Ethicon), 뉴저지주 소머빌) 및 수술용 스테이플을 사용하여 봉합하였다. 항원-특이적 세포 분류 실험 을 위해, 마우스를 이식 8일 후에 희생시키고, 그의 비장을 수거하였다.

[0599]

마우스로부터 수득한 비장 세포의 단일 세포 현탁액을 항-인간 모노클로날 항체 CD38 PECy7 (BD 바이오사이언시스(BD Biosciences), 캘리포니아주 산호세) 및 IgG 다이라이트(Dylight) (잭슨 이뮤노리서치 래보러토리즈, 인크.(Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc.), 펜실베이니아주 웨스트 그로브) (CD38^{high}/IgG⁺ 발현으로 인간 IgG⁺ 형질모구를 규정함)의 각테일로 염색하였다. 단일된 비장 세포의 현탁액 내의 헤마글루티닌 교차-반응성 형질모구를 확인하기 위해, 라이트닝-링크(Lightning-Link)® 표지 키트 (이노바 바이오사이언시스(Innova Biosciences), 영국 캠브리지)를 사용하여, 세포를 이전에 각각 FITC 또는 PE와 접합시킨 인플루엔자 바이러스 A 분리주 A/NWS/1933로부터의 헤마글루티닌 H1 및 인플루엔자 바이러스 A 분리주 A/홍콩/8/1968로부터의 헤마글루티닌 H3으로 염색하였다.

[0600]

도 1a는 SCID/베이지 마우스 풍부화 이전 (즉, PBMC/항원 프리-믹스 이전)의, PBMC 백신접종 7일 후로부터의 항-헤마글루티닌-양성 형질모구의 대표적인 FACS 데이터 분석을 보여준다. 도 1b는 각각 상부 및 하부 패널에서 프리-믹스 부재 및 항원 프리-믹스를 비교하여, SCID/베이지 마우스 풍부화 이후의, 이식 8일 후로부터의 헤마글루티닌-양성 형질모구의 대표적인 FACS 데이터 분석을 보여준다. 도 1a 및 1b에 나타난 바와 같이, 비장내 주사 이전의 PBMC/항원 프리-믹스는 높은 빈도의 H3⁺/H1⁺ 항-헤마글루티닌 형질모구를 발생시켰다.

[0601]

하기 표 2는 본원에 기재된 바와 같은 SCID 풍부화 전후의 항-H1⁺/항-H3⁺ 형질모구 빈도의 비교를 보여준다. 표 2에 나타난 바와 같이, 항-H1⁺/항-H3⁺ 형질모구의 빈도는 SCID/베이지 마우스 풍부화의 부재 하에 관찰된 것과 비교하여 본 발명의 SCID/베이지 마우스 풍부화 방법을 이용하여 크게 증가하였다.

[0602]

[표 2]

조건	항-H1 ⁺ /항-H3 ⁺ 형질모구 빈도 (%)
백신접종된 PBMC	0.00028±0.00008
SCID + 항원 프리믹스	0.011±0.007

[0603]

[0604]

이어서, 샘플을 아리아(Aria) 고속 세포 분류기 (BD 바이오사이언시스, 캘리포니아주 산호세) 상에서 아이오딘 화프로피듐 사멸 세포 배제의 존재 하에 분석하고, 항-헤마글루티닌-특이적 형질모구를 5% 낮은 IgG 태아 소 혈 청 (깁코(Gibco), 뉴욕주 그랜드 아일랜드)이 보충된 50 µl RPMI 세포 배양 배지를 함유하는 96-웰 조직 배양 플레이트에 단일 세포 방식으로 분류하였다. 모든 분석 프로파일에서 5백만개의 살아있는 세포가 기록되었다. 프로파일을 플로우조(Flowjo) 버전 9.4.11 소프트웨어에 의해 분석하였다.

[0605]

도 2는 프리-믹스 부재 (○) 및 항원-프리-믹스 (□)를 비교하여, 확률적 반응을 보여주는 개별 SCID/베이지 마우스로부터 이식 8일 후에 수득된 비장세포의 분석을 보여준다. 데이터는 항-H1⁺/CD38^{high} 형질모구 퍼센트로 제시된다. 직사각형은 항-H1⁺ 형질모구를 제시한 마우스를 나타낸다.

[0606]

이들 결과는 광범위한 헤마글루티닌 교차-반응성 형질모구가 인플루엔자 바이러스 A 군1 (예를 들어, 헤마글루티닌 H1) 및 군2 (예를 들어, 헤마글루티닌 H3, 헤마글루티닌 H7) 헤마글루티닌 항원을 비장내 이식 전에 PBMC 와 인큐베이션한 경우에 검출되었다는 것을 보여주었다. 이들 결과는 또한 인플루엔자-백신접종된 공여자로부터의 헤마글루티닌 항원-프라이밍 PBMC의 시험관내 자극이 SCID/베이지 마우스 수용자 내에서 형질모구의 헤마글루티닌 항원-특이적 풍부화를 촉진하였다는 것을 나타내었다.

[0607]

실시예 3. 단일 형질모구로부터의 IgG 클로닝

[0608]

헤마글루티닌 H1 및 H3 교차-반응성 인간 형질모구 (상기 기재됨)를 단일-세포 분류하여, 대략 950개의 형질모구가 생성되었다. 단일 형질모구를 직접 5% 낮은 IgG 태아 소 혈청을 함유하는 50 μ l RPMI가 함유된 U-바닥 96-웰 마이크로-웰 플레이트에 분류하였다. 플레이트를 5분 동안 600 x g에서 원심분리 (베크만 쿨터(Beckman Coulter), 캘리포니아주 브리)하고, 배지를 조심스럽게 흡인에 의해 제거하였다. 세포를 동일한 절차에 따라 재현탁시키고 90 μ l의 PBS로 2회 세척하였다.

[0609]

가변 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 cDNA를 제조하기 위해, 각각의 세포를 2 유닛 RNaseout (인비트로젠, 뉴욕주 그랜드 아일랜드), 0.5 mM 4dNTP (퍼킨 엘머(Perkin Elmer), 매사추세츠주 월섬), 1.5 mM MgCl₂, 37.5 mM KCl, 10 mM DTT (디티오프레이트), 0.25% 노니데트(Nonidet) P40 (US 바이올로지칼(US Biological), 매사추세츠주 마블헤드), 0.1 mg/ml 소 혈청 알부민 (시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)), 25 mM 트리스 pH 8.3, 0.25 pmol의 IgG₁₋₄ 불변, 카파 쇠 불변, 및 람다 쇠 불변 영역 특이적 올리고뉴클레오타이드 (하기 제시됨) 및 40 U 슈퍼스크립트 III (인비트로젠, 뉴욕주 그랜드 아일랜드)를 함유하는 6 μ l의 역전사효소 (RT) 반응 혼합물에 재현탁시켰다.

IgG ₁₋₄ 불변:	GAAGTAGTCCTTGACCAGGCAG (서열 52)
카파 불변:	CTCAGCGTCAGGGTGYTGCTGAG (서열 53)
람다 불변:	GGGKTGGSCTCTCCAC (서열 54)

[0610]

[0611]

반응물을 각각 45°C, 50°C, 및 55°C에서 3 x 30분 간격 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 반응 혼합물을 TE 완충제 (10 mM 트리스 HCl, 1 mM EDTA)로 15 μ l로 희석하였다. 2 μ l의 상기로부터 희석된 RT 각테일 및 어드밴티지(Advantage)-GC 2 폴리머라제 믹스 (클론테크(Clontech), 캘리포니아주 마운틴 뷰)를 제조업체에 의해 제공된 프로토콜에 따라 사용하여 초기 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)을 수행함으로써 IgG 중쇄, 카파 쇠, 및 람다 쇠를 증폭시켰다. PCR 증폭은 하기 제시된 가변 중쇄 및 경쇄 배선 및 불변 영역 서열에 기초하여 축 증성 올리고뉴클레오타이드를 사용하여 수행하였다.

IGVH1a	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGC	(서열 55)
IGVH1b	CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGC	(서열 56)
IGVH2	CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCC	(서열 57)
IGVH3	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG	(서열 58)
IGVH4	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCC	(서열 59)
IGVH5	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGG	(서열 60)
IGVH6	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCC	(서열 61)
IGVH7	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGG	(서열 62)
IGKV1	GHCATCCRGWTGACCCAGTCTC	(서열 63)
IGKV2	GATRTTGTGATGACYCAGWCTC	(서열 64)
IGKV3	GAAATWGTRWTGACRCAGTCTC	(서열 65)
IGKV4	GACATCGTGATGACCCAGTCTCC	(서열 66)
IGKV5	GAAACGACACTCACGCAGTCTC	(서열 67)
IGKV6	GAWRTTGTGMTGACWCAGTCTC	(서열 68)
IGLV1	CAGTCTGTGYTGACKCAGCCRCCCTC	(서열 69)
IGLV2	CAGTCTGCCCTGACTCAGCCT	(서열 70)
IGLV3	TCCTATGAGCTGACWCAGSHVCCCKC	(서열 71)
IGLV4	CAGCCTGTGCTGACTCARTCVCCCTC	(서열 72)
IGLV5	CAGCCTGTGCTGACTCAGCCAACTTC	(서열 73)
IGLV6	AATTTTATGCTGACTCAGCCCCAC	(서열 74)
IGLV7	CAGGCTGTGGTGACTCAGGAGCCC	(서열 75)
IGLV8	CAGACTGTGGTGACCCAGGAGCC	(서열 76)
IGLV9	CAGCCTGTGCTGACTCAGCCACC	(서열 77)
HC301.5 불변	GCAGCCCAGGGCSGCTGTGC	(서열 78)
카파 102 불변	GCACACAACAGAGGCAGTTCCAG	(서열 79)
람다 202 불변	CTTGRAGCTCCTCAGAGGAG	(서열 80)

[0612]

[0613]

중쇄 및 경쇄 PCR 증폭 반응물을 각각 다음과 같이 2개의 반응물로 분류하였다: 중쇄 패밀리 VH.1,2,3 (프라이머 IGVH1a, IGVH1b, IGVH2, IGVH3) 및 VH.4,5,6,7 (프라이머 IGVH4, IGVH5, IGVH6, 및 IGVH7); 카파 쇠 패밀리 VK.1,2,3 (프라이머 IGKV1, IGKV2, 및 IGKV3) 및 VK.4,5,6 (프라이머 IGKV4, IGKV5, 및 IGKV6); 및 람다 쇠 패밀리 VL.1,2,3,4,5 (IGLV1, IGLV2, IGLV3, IGLV4, 및 IGLV5) 및 VL.6,7,8,9 (프라이머 IGLV6, IGLV7, IGLV8, 및 IGLV9). 터치다운 PCR 증폭 프로토콜을 온도 순환에 이용하였다.

[0614]

반응 후에, PCR 증폭 생성물을 엑소뉴클레아제1 (Exo) 및 새우 알칼리성 포스파타제 (SAP)로 처리하여 각각의 PCR 증폭 반응 (U.S. 바이올로지칼스, 매사추세츠주 마블헤드)으로부터의 잉여량의 뉴클레오티드 및 프라이머를 제거하였다. 초기 PCR 증폭 생성물을 생어(Sanger) 서열분석을 이용하여 직접 서열분석하여 중쇄 및 경쇄 둘다의 가변 서열을 결정하였다. 하기 올리고뉴클레오티드 프라이머를 사용하여 포유동물 신호 및 불변 영역 클로닝 서열을 삽입하기 위해 배선-매치된 중쇄 및 경쇄 가변 올리고뉴클레오티드를 사용하여 제2의 네스티드 PCR 증폭을 수행하였다.

sVH1a:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCACAGG
(서열 81)

sVH2:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCACAGATC
ACCT (서열 82)

sVH3vv:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCACAG
(서열 83)

sVH3gl:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCAGAGG
(서열 84)

sVH4:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCACAGGT
GCAGCTGCAGG (서열 85)

sVH5:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCAGAGGT
GCA (서열 86)

sVH6:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCACAGGT
ACAGC (서열 87)

sVH7:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCACAGGT
GCA (서열 88)

sVK1:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCAGACATC
CAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG (서열 89)

sVK2:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCAGATATT
GTGATGACTCAGTCTCACTCTCCCTGC (서열 90)

sVK3:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCAGAAATT
GTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTG (서열 91)

sVK4:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCAGACATC
GTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTG (서열 92)

sVK5:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCAGAAAC
GACACTCACGCAGTCTCCAGC (서열 93)

sVK6:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCAGAAATT
GTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCG (서열 94)

sVL1:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCACAGTCT
GTGYTGACKCAGCCRCCTC (서열 95)

sVL2:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCACAGTCT
GCCCTGACTCAGCCT (서열 96)

sVL3:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCATCCTAT
GAGCTGACWCAGSHVCCCKC (서열 97)

sVL4:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCACAGCCT
GTGCTGACTCARTCVCCCTC (서열 98)

sVL5:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCACAGCCT
GTGCTGACTCAGCCAATTTC (서열 99)

sVL6:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTCAAATTTT
ATGCTGACTCAGCCCCAC (서열 100)

[0615]

[0616]

sVL7:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTACAGGCT
GTGGTGACTCAGGAGCCC (서열 101)

sVL8:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTACAGACT
GTGGTGACCCAGGAGCC (서열 102)

wVL9:
CCACCATGGGATGGTCATGTATCATCCTTTTCTAGTAGCAACTGCAACTGGAGTACATTACAGCCT
GTGCTGACTCAGCCACC (서열 103)

중쇄 불변: GCCAGGGGGAAGACCGATG (서열 104)

카파 불변:
CTGGGATAGAAGTTATTCAGCAGGCACACAACAAGAAGCAGTTCCAGATTTCAACTGCTC (서열
105)

람다 불변: CTTGRAGCTCCTCAGAGGAG (서열 80)

PCR 증폭 반응은 GC를 갖는 프라임스타(PrimeStar) HS DNA 폴리머라제 (다카라 바이오(Takara Bio), 일본 시가)를 제조업체의 제안에 따라 사용하여 설정하였다. PCR 증폭 반응 후에, 증폭 생성물을 상기 기재된 바와 같이 Exo/SAP로 처리하였다. 가변 중쇄 및 가변 경쇄 코딩 PCR 증폭 생성물을 제한 엔도뉴클레아제 무함유 절차를 이용하여 포유동물 발현 벡터에 삽입하였다. 20 μ l의 PCR 증폭 생성물을 쿤켈(Kunkel) 돌연변이유발 프로토콜을 이용하여 IgG₁, 카파, 및 람다 쇠에 대한 단일 가닥 DNA 인간 주형 상에 어닐링시켰다. (문헌 [Kunkel (1985) PNAS 82:488-492] 참조.) 올바르게 삽입된 구축물을 DNA 서열분석에 의해 확인하였다. 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 핵산을 함유하는 플라스미드를 일시적 발현을 위해 퓨젠(Fugene) 형질감염 시약 (로슈 다이아그노스틱(Roche Diagnostic), 인디애나주 인디애나폴리스)을 사용하여 293T 인간 배아 신장 세포에 공동-형질감염시키고, 실시예 4에서 하기 기재되는 바와 같이 발현 및 결합에 대해 분석하였다.

실시예 4. 헤마글루티닌 ELISA 스크리닝 검정

상기 기재된 바와 같이 수득한 각각의 모노클로날 항-헤마글루티닌 항체가 다양한 헤마글루티닌 하위유형에 결합하는 능력을 다음과 같이 ELISA에 의해 조사하였다. 다양한 헤마글루티닌-발현 플라스미드를 상기 기재된 바와 같이 293T 세포에 형질감염시켰다. 이들은 H1N1/사우스 캐롤라이나/1918로부터의 헤마글루티닌 H1, H3N2/피스/2009로부터의 헤마글루티닌 H3, H5N1/베트남/2004로부터의 헤마글루티닌 H5, 및 H7N7/네덜란드/2003 인플루엔자 A 바이러스로부터의 헤마글루티닌 H7을 포함하였다. 2일 후에, 세포를 50 mM 트리스, pH 8, 5 mM EDTA, 150 mM NaCl, 1% 트리톤 X-100 및 프로테아제 억제제 콕테일 (로슈)에서 용해시켰다. 핵을 원심분리에 의해 클리어링하고, 생성된 용해물을 -80℃에 저장하였다.

ELISA 스크리닝을 위해, 384-웰 플레이트 (눈크(Nunc) 맥시소프)를 PBS 중에서 5 μ g/ml 갈란투스 니발리스(*Galanthus nivalis*) 렉틴 (시그마)으로 코팅하였다. 플레이트를 세척하고, 이어서 다양한 발현된 헤마글루티닌을 함유하는 세포 용해물의 희석액으로 코팅하였다. 플레이트를 세척하고, 항-헤마글루티닌 항체의 다양한 희석액과 인큐베이션하고, 이후에 염소-항-인간-HRP 이차 항체 (잭슨)와 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척하고, TMB (3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘) 기질 검출을 위해 처리하였다.

대략 950개의 형질모구를 실시예 2에서 상기 기재된 단일-세포 분류로부터 수득하였다. 이 중에서, 840개의 모노클로날 항체를 293T 세포에서 일시적으로 발현시키고, 헤마글루티닌 하위유형 H1, H3, H5, 및 H7에 대한 결합에 대해 ELISA에 의해 스크리닝하여, 인플루엔자 A 바이러스 군1 또는 군2 헤마글루티닌에 결합하는 82개의 모노클로날 항체, 및 인플루엔자 A 바이러스 군1 및 군2 헤마글루티닌 둘 다에 결합하는 20개의 모노클로날 항체를 얻었다.

실시예 5. 시험관내 인플루엔자 A 바이러스 중화

본 발명의 항-헤마글루티닌 항체가 시험관내에서 광범위한 헤마글루티닌 하위유형 결합 및 인플루엔자 A 군1 및 군2 바이러스 분리주의 패닐의 중화를 도출하는 능력을 다음과 같이 조사하였다.

MDCK 세포는 10% FBS가 보충된 DMEM 배지 중에서, 투명 바닥을 갖는 96-혹색 웰의 영상화 플레이트 (코스타(Costar) 3904)에서 단일 25% 전면성장 단층으로서 성장시켰다. 각각의 인플루엔자 A 바이러스 하위유형/균주를 인플루엔자 배지 (DMEM + 0.2%BSA, 2 μ g/ml TPCK 처리된 트립신) 중에서 1의 MOI로 희석하고, 1시간 동안 37℃에서 변화하는 농도 (0.02 nM 내지 1,600 nM 범위)의 각각의 항체와 인큐베이션하였다. 37℃에서 16시간

동안 5% CO₂ 인큐베이터에서 각각의 항체/인플루엔자 바이러스 혼합물이 MDCK 세포를 감염시키도록 한 후에, 세포를 냉각된 100% 에탄올로 고정하였다. 이어서, 고정된 세포를 핵스트(Hoechst) 33342 (인비트로젠, Cat# H3570)로 염색하여 세포 핵을 시각화하고, 총 세포 수를 결정하였다. 감염된 세포의 수를 결정하기 위해 세포를 또한 인플루엔자 A 바이러스 핵단백질에 특이적인 광범위 반응성 모노클로날 항체 (밀리포어(Millipore) Cat# MAB8258)로 염색하였다.

[0626] 세포를 이미지 익스프레스 마이크로(Image Express Micro) (몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices))를 이용하여 영상화하고, 데이터 영상을 메타엑스프레스(MetaXpress) 3.1 소프트웨어를 이용하여 분석하였다. 감염된 세포의 백분율을 결정하고, X-축 상의 로그 10 항체 농도에 대하여 Y-축 상에 플롯팅하였다. 모든 중화 검정을 삼중으로 완료하였다. 데이터를 비선형 회귀 용량-반응 곡선을 이용하여 피팅하고, 도 3에 95% 신뢰 구간 (95% CI)을 갖는 IC₅₀ 값 (nM)으로서 제시하였다.

[0627] 각각의 인플루엔자 A 바이러스 군주의 헤마글루티닌 (HA) 하위유형이 도 3에 제시된 표에 제공된다.

[0628] 시험관내 중화 용량-반응 곡선을 인플루엔자 A 군1 및 군2 바이러스 군주의 광범위한 패널에 대한 다양한 농도의 본원에 기재된 모노클로날 항체를 이용하여 작성하였다. 도 4a 및 4b는 각각 인플루엔자 A 군1 및 군2 바이러스 군주의 패널에 대한 mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")의 중화 곡선을 보여준다. 도 4a 및 4b에 나타난 바와 같이, mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")는 시험된 모든 인플루엔자 A 바이러스 군주의 시험관내 중화에 효과적이었다. (또한, 도 3 참조.) 추가로, 도 5a 및 5b는 각각 인플루엔자 A 군1 및 군2 바이러스 군주의 패널에 대한 mAb 81.39 SVSH-NYP (서열 171로 개시된 "SVSH")의 중화 곡선을 보여준다. 도 5a 및 5b에 나타난 바와 같이, mAb 81.39 SVSH-NYP (서열 171로 개시된 "SVSH")는 시험된 모든 인플루엔자 A 바이러스 군주의 시험관내 중화에 효과적이었다. (또한, 도 3 참조.)

[0629] 본 발명의 4개의 항-헤마글루티닌 항체 (구체적으로, mAb 39.18 B11, mAb 36.89, mAb9.01F3, 및 mAb23.06C2)는 군1 또는 군2 인플루엔자 A 바이러스 군주 중 어느 하나의 시험관내 중화에는 효과적이었으나, 둘 다에 대해서는 그렇지 않았다. 특히, mAb 39.18 B11이 조사된 전체 군1 인플루엔자 A 바이러스 패널의 시험관내 중화에 효과적이었으나, 군2 인플루엔자 A 바이러스 군주는 중화시키지 못하였다. (도 6 및 도 3 참조.) 반대로, mAb 36.89, mAb9.01F3, 및 mAb23.06C2는 조사된 전체 군2 인플루엔자 A 바이러스 패널을 중화시킬 수 있었으나, 시험된 어떠한 군1 인플루엔자 A 바이러스 분리주도 중화시키지 못하였다. (각각 mAb 36.89, mAb9.01F3, 및 mAb23.06C2에 대한 시험관내 중화 곡선을 도시한, 도 7, 8 및 9 참조; 또한 도 3참조.)

[0630] 이들 결과는 함께 본 발명의 모노클로날 항체가 시험관내에서 다양한 인플루엔자 A 바이러스 분리주/군주를 용량-의존성 방식으로 중화시킬 수 있었다는 것을 보여주었다. 추가로, 이들 결과는 본원에 기재된 형질모구 풍부화 방법이 오직 950개의 단리된 형질모구로부터 군1 및 군2 인플루엔자 A 바이러스 군주를 둘 다 중화시킬 수 있는 모노클로날 항체를 확인시켜 주었다는 것을 보여주었다.

[0631] 또한, 헤마글루티닌 H5를 발현하도록 조작된 위형 바이러스를 이용하여 시험관내 중화 연구를 수행하여, H5N1 인플루엔자 A 바이러스를 중화하는데 있어 본 발명의 항체의 효능을 시험하였다. 특히, H5 헤마글루티닌 표면 단백질을 보유하는 HIV 위형 바이러스를 293T 세포 상에서 mAb 39.29 NCv1을 사용한 중화에 대해 다음과 같이 시험하였다. H5 위형 바이러스는 293T 세포를 3개의 플라스미드: Δ8.9, FCMV-GFP, 및 인플루엔자 A 바이러스 분리주 H5N1/베트남/1203/2004로부터의 헤마글루티닌 H5를 발현하는 플라스미드로 공동-형질감염시켜 제조하였다. 바이러스를 20% 수크로스를 통한 초원심분리에 의해 정제하였다. 감염을 위해, 위형 바이러스를 다양한 양의 mAb 39.29 NCv1과 인큐베이션한 후에, 96-웰 플레이트에서 배양한 표적 293T 세포에 첨가하였다. 2일 후에, 감염된 세포의 수를 GFP 양성 세포의 계수에 의해 결정하였다. 감염을 사용된 최저 항체 농도에서 감염된 세포의 수에 대해 정규화하였다. 결과는 도 10에 제시된다. 도 10에 나타난 바와 같이, mAb 39.29 NCv1은 헤마글루티닌 H5 표면 단백질을 발현하는 위형 바이러스에 대한 용량-의존성 시험관내 중화를 보여주었다. 이들 데이터는 본 발명의 항체가 H5N1 인플루엔자 A 바이러스 군주의 치료 및 예방에 효과적일 것임을 시사하였다.

[0632] 또한, 말 인플루엔자 바이러스를 본 발명의 항체가 시험관내 중화 활성을 나타내는 능력에 대해 다음과 같이 시험하였다. H7N7 A/말/1/프라하/56 인플루엔자 A 바이러스를 이것이 고도의 감염성을 달성할 때까지 MDCK 세포 위를 통과시켰다. 생성된 H7N7 A/말/1/프라하/56 인플루엔자 A 바이러스를 MDCK 세포 상에서의 중화 검정에 사용하였다 (mAb 39.29 NCv1에 대해 상기 기재된 바와 같은 방법을 이용함). 이들 실험의 결과가 도 11에 제시된다. 도 11에서 나타난 바와 같이, mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")는 헤마글루티닌 H7 표면 단백질을 발현하는 H7N7 A/말/1/프라하/56 인플루엔자 바이러스에 대한 용량-의존성 시험관내 중화를 보여주었다.

- [0633] 이들 결과는 함께 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체가 다양한 인플루엔자 A 바이러스 균주에 대해 용량-의존성 중화 활성을 나타내었다는 것을 보여주었다. 특히, 2개의 항-헤마글루티닌 항체 (mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP") 및 mAb 81.39 SVSH-NYP (서열 171로 개시된 "SVSH"))는 군1 인플루엔자 A 바이러스 균주 (A/CA/7/2009, A/브리즈번/59/2007, A/솔로몬/3/2006, A/뉴 칼레도니아/20/1999, A/PR/8/1934, 및 A/일본/305/1957) 및 군2 인플루엔자 A 바이러스 균주 (A/빅토리아/361/2011, A/퍼스/16/2009, A/브리즈번/10/2007, A/위스콘신/67/2005, A/빅토리아/3/1975, A/포트 차머스/1/1973, A/HK/8/1968, 및 A/아이치/2/1968) 둘 다의 중화를 포함하여, 조사된 모든 인플루엔자 A 바이러스 균주를 중화시키는데 효과적이었다.
- [0634] 추가로, 이들 결과는 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체 (예를 들어, mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP") (도 4a 및 4b) 및 mAb 81.39 SVSH-NYP (서열 171로 개시된 "SVSH") (도 5a 및 5b))가 여러 가지 상이한 계절성 H1N1 인플루엔자 A 바이러스 균주, H3N2 인플루엔자 A 바이러스 균주, H2N2 인플루엔자 A 바이러스 균주, 및 1957년 일본 대유행과 연관된 인플루엔자 A 바이러스 균주 (A/일본/305/1957)의 중화에 효과적이었다는 것을 보여주었다. 이들 결과는 본 발명의 항체가 계절성 인플루엔자 A 바이러스 감염 및 인플루엔자 대유행과 연관된 인플루엔자 A 바이러스 균주의 치료 및 예방에 효과적이라는 것을 나타내었다.
- [0635] **실시예 6. 마우스에서의 mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")의 생체내 효능**
- [0636] 마우스에서 인플루엔자 A 바이러스 감염에 대한 mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")의 생체내 효능을 다음과 같이 연구하였다. DBA/2J 마우스 (잭슨 랩(Jackson Lab), 메인주 바 하버)를 최소 LD₁₀₀ 용량에서 인플루엔자 배지 (DMEM, 0.2% BSA, 2 µg/mL TPCK-처리된 트립신)에 희석된 50 µl의 다양한 인플루엔자 A 바이러스 균주로 비강내로 감염시켰다. 하기를 포함하는, 소정 범위의 시험관내 IC₅₀ 값을 나타내는 4가지 상이한 인플루엔자 A 바이러스 균주를 이러한 일련의 실험에 사용하였다: H1N1 A/PR/8/1934 (제넨텍; IC₅₀ 2.0 nM), 마우스당 40 PFU로 사용됨; H3N2 A/홍콩/1/1968 (비라푸르(ViraPur), 캘리포니아주 샌디에고; IC₅₀ 45.1 nM), 마우스당 3 PFU로 사용됨; H3N2 A/포트 차머스/1/1973 (비라푸르, 캘리포니아주 샌디에고; IC₅₀ 2.2 nM), 마우스당 1.5x10⁴ PFU로 사용됨; 및 H3N2 A/아이치/2/1968 (비라푸르, 캘리포니아주 샌디에고; IC₅₀ 35 nM), 마우스당 2x10² PFU로 사용됨. 인플루엔자 바이러스 감염을 72시간 동안 진행시킨 후에, mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")를 정맥내 투여하였다.
- [0637] 인플루엔자 바이러스 A 감염 후 72시간 뒤에, 다양한 양의 mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")를 마우스에게 200 µl PBS 중 900 µg/마우스 (대략 45 mg/kg), 300 µg/마우스 (대략 15 mg/kg), 및 100 µg/마우스 (대략 5 mg/kg)의 용량으로 정맥내로 투여하였다. 대조군 처리된 동물에게 mAb gD5237 (단순 헤르페스 바이러스 (HSV)의 당단백질 D에 특이적인 모노클로날 항체)을 mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")의 최고 시험된 등가 용량 (즉, 대략 45 mg/kg)으로 투여하였다. 마우스를 감염 후 21일까지 매일 신체 상태 및 생존에 대해 모니터링하고, 또한 매일 체중을 측정하였다. 모든 4가지 인플루엔자 A 바이러스 균주 감염에서 모든 mAb39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP") 용량 대 대조군은 P<0.01의 로그-순위 시험을 제공하였다.
- [0638] 도 12a, 12b, 12c, 및 12d는 각각 인플루엔자 A 바이러스 A/PR/8/1934, A/포트 차머스/1/1973, A/홍콩/1/1968, 및 A/아이치/2/1968로의 감염 72시간 후에 다양한 양의 mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")를 투여한 마우스의 생존률 (퍼센트) (시간 경과 (일)에 따름)을 보여준다. 도 12a, 12b, 12c, 및 12d에 나타난 바와 같이, 대조 항체를 투여한 감염된 마우스에서 제14일에 100% 사망률이 관찰되었다. 그러나, 본 발명의 모노클로날 항체를 투여한 감염된 마우스는 증가된 생존률을 보여주었다. 특히, 인플루엔자 바이러스 A/포트 차머스/1/1973 또는 인플루엔자 바이러스 A/아이치/2/1968로 감염된 마우스의 경우에 시험된 모든 용량의 mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")에서 100% 생존률이 관찰되었다. (도 12a 및 12d 참조.)
- [0639] 이들 결과는 본 발명의 모노클로날 항체가 다양한 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료하는데 효과적이라는 것을 보여주었다. 추가로, 이들 데이터는 본 발명의 모노클로날 항체가 인플루엔자 A 바이러스 감염 후 적어도 72시간까지 투여되었을 때 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료하는데 효과적이었다는 것을 보여주었다.
- [0640] **실시예 7. 마우스에서의 mAb 39.29 NCv1의 생체내 효능**
- [0641] 마우스에서 mAb 39.29 NCv1의 생체내 효능을 시험하기 위해, 항체를 소정 범위의 시험관내 IC₅₀ 값을 나타내는 4가지 상이한 인플루엔자 A 바이러스 분리주로 감염된 마우스에게 i.v. 투여하였다. DBA/2J 마우스 (잭슨 랩, 메인주 바 하버)를 최소 LD₁₀₀ 용량에서 인플루엔자 배지 (DMEM, 0.2% BSA, 2 µg/mL TPCK 처리된 트립신)에 희

석된 50 μ l의 상이한 인플루엔자 A 바이러스 균주로 비강내로 감염시켰다.

[0642] 실험의 한 세트에서, 인플루엔자 A 바이러스 분리주 H1N1 A/PR/8/1934를 마우스당 40 PFU로 사용하였다. 감염 72시간 후에, 항-헤마글루티닌 mAb 39.29 NCv1을 200 μ l PBS 중 대략 15 mg/kg, 대략 5 mg/kg, 대략 1.7 mg/kg, 또는 대략 0.56 mg/kg으로 정맥내로 투여하였다. 대조군 처리된 동물에게 HSV의 당단백질 D에 특이적인 mAb gD5237을 mAb 39.29 NCv1의 최고 시험된 등가 용량으로 제공하였다. 마우스를 감염 후 21일까지 신체 상태 및 생존에 대해 모니터링하고, 체중을 측정하였다.

[0643] H1N1 A/PR/8/1934 감염된 마우스의 경우, 마우스당 15 mg/kg의 단일 i.v. 용량의 mAb 39.29 NCv1이 대조 IgG 항체에서 관찰된 것에 비해 효과적이었다. (도 13 참조.) 특히, 대조 처리군에서 제12일에 100% 사망률이 관찰된 것에 반하여, 15 mg/kg의 단일 용량의 mAb 39.29 NCv1은 감염된 마우스의 87.5%를 구하였다. 마우스당 100 μ g의 3배 더 낮은 용량 (대략 5 mg/kg)의 mAb 39.29 NCv1은 치명적인 시험감염으로부터 동물의 25%를 보호할 수 있는 일부 효능을 나타낸 반면, 대략 1.7 mg/kg 또는 대략 0.56 mg/kg의 용량은 대조 처리군에서 관찰된 것을 넘어서 최소 효능을 나타내었다. (도 13 참조.)

[0644] 실험의 또 다른 세트에서, mAb 39.29 NCv1의 생체내 효능을 A/PR8/1934보다 10배 더 높은 시험관내 IC₅₀을 갖는 마우스-적응 H3N2 홍콩 인플루엔자 A 바이러스 균주 (H3N2 A/홍콩/1/1968)에 대해 추가로 조사하였다. 상기 기재된 이전 실험에서 관찰된 바와 같이, 인플루엔자 A 바이러스 감염 후에 대조 항체로 처리된 마우스는 제12일에 100% 사망률을 나타내었다. (도 14 참조.) 그러나, 대략 45 mg/kg 또는 대략 15 mg/kg의 단일 용량의 mAb 39.29 NCv1은 각각 마우스의 87.5% 및 75%를 보호할 수 있었다. A/PR8/1934 및 A/홍콩/1/1968 인플루엔자 A 바이러스 감염 모델 둘 다에서 mAb 39.29 NCv1의 15 mg/kg (생체내)의 최소 효능 용량은 이들 두 균주 사이에서 mAb 39.29 NCv1의 시험관내 IC₅₀ 값이 대조적으로 관찰되었음에도 불구하고 매우 유사하다. (도 3 및 14 참조.)

[0645] mAb 39.29 NCv1의 생체내 효능을 추가로 연구하기 위해, 2가지 추가의 인플루엔자 A 바이러스 균주인 포트 차머스 (H3N2 A/포트 차머스/1/1973) 및 아이치 (H3N2 A/아이치/2/1968)에 대해 mAb 39.29 NCv1의 용량 적정을 시험하였다. mAb 39.29 NCv1은 포트 차머스에 대해 A/PR8/1934와 매우 유사하게 2.9 nM의 시험관내 IC₅₀을 나타낸 한편, 아이치는 A/홍콩/1/1968에 더 가까운 값인 35.0 nM의 시험관내 IC₅₀을 나타내었다. 도 15 및 도 16에 나타난 바와 같이, 각각 포트 차머스 및 아이치 모델의 경우에 제12일 및 제10일에 대조군 처리된 동물에서 100% 사망률이 관찰되었다. 모노클로날 항체 39.29 NCv1은 모든 시험된 용량 (예를 들어, 45 mg/kg, 15 mg/kg, 5 mg/kg, 및 1.7 mg/kg)에서 인플루엔자 A 바이러스 균주 둘 다에 대해 매우 효과적이었다.

[0646] 이들 데이터는 부분적으로 mAb 39.29 NCv1의 시험관내 IC₅₀ 및 생체내 최소 효능 용량 사이에 상관관계가 거의 없음을 나타내었다. 그럼에도 불구하고, 감염 72시간 후에 i.v. 투여된 15 mg/kg의 단일 용량은 이들 인플루엔자 A 바이러스 균주에 대한 시험관내 IC₅₀ 값의 범위에도 불구하고 모든 4가지 인플루엔자 A 바이러스 마우스 모델에서 효과적이었다.

[0647] **실시예 8. 마우스에서의 중증 인플루엔자 A 바이러스 감염에서의 mAb 39.29 및 오셀타미비르의 생체내 효능**

[0648] 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체의 효능을 마우스에서 오셀타미비르 포스페이트 (타미플루®)의 효능과 비교하기 위해, 하기 연구를 수행하였다. 6주령의 Balb/c 마우스 (찰스 리버 래보러토리즈, 캘리포니아주 홀리스터)를 100x 치사 용량 (5X10⁴ PFU/마우스)의 50 μ l H1N1 A/PR/8/1934로 비강내로 감염시켰다. 감염 48시간 후에, 항-헤마글루티닌 항체 39.29 (mAb 39.29 D8C2 및 mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")의 50:50 혼합물)을 200 μ l PBS 중 대략 15 mg/kg의 단일 용량으로 또는 대조 IgG를 정맥내로 투여하였다. 이들 실험에서, 5일 동안의 2 mg 1일 2회 투여 (BID)로 이루어진 오셀타미비르 투여 요법을 단일 300 μ g i.v. 용량 (~15 mg/kg)의 mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")와 비교하였다. mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP") 또는 오셀타미비르 대 대조군의 로그-순위 시험은 p<0.01을 제공하였고, mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP") 대 오셀타미비르의 최대 가능성 시험은 p<0.05를 제공하였다. (오셀타미비르 (즉, 타미플루®)는 토론토 리서치 케미칼스(Toronto Research Chemicals, 카탈로그 번호 0701000)로부터 입수함.)

[0649] 도 17에 나타난 바와 같이, 대조-IgG (mAb gD5237) 처리된 동물에서 제9일에 100% 사망률이 관찰되었다. 5일 동안의 오셀타미비르의 BID 처리는 치사로부터 단지 마우스의 37.5%를 보호하였다. 그러나, 단일 15 mg/kg 용량의 mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP") 혼합물은 치명적인 인플루엔자 A 바이러스 시험감염으로부터

감염된 동물의 87.5%를 보호하였다. (도 17 참조.) 완전 효능 15 mg/kg 용량의 mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP") 혼합물이 인플루엔자 A 바이러스에 심하게 감염된 마우스에서 오셀타미비르보다 우수하였다.

[0650] 이들 결과는 본 발명의 모노클로날 항체의 단일 용량이 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료하는데 있어 오셀타미비르를 사용한 5-일 처리보다 더 효과적이었다는 것을 보여주었다.

[0651] **실시예 9. 오셀타미비르의 공-투여의 존재 및 부재 하의 마우스에서의 mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")의 생체내 효능**

[0652] 오셀타미비르의 투여는 증상 개시 후 48시간 이내에 제공되는 경우에 인간 인플루엔자 A 바이러스 감염을 감소 시키는데 효과적이다. 불행하게도, 오셀타미비르는 48시간 초과 동안 징후를 나타낸 환자에서는 최소의 효능을 나타낸다. 이에 따라, 본 발명의 모노클로날 항체 및 오셀타미비르의 공-투여가 어느 하나의 단독 처리보다 개선된 효능을 나타내는지를 시험하기 위해 하기 실험을 수행하였다. 이러한 실험은 실시예 8에서 상기 기재된 중증 마우스 인플루엔자 감염 모델을 이용하여 수행하였다. 간략하게, 암컷 Balb/C 마우스 (찰스 리버 레보러 토리즈)를 100x 치사 용량 (5×10^4 pfu)의 A/PR/8/1934로 감염시키고, 72시간 후에 단일 용량의 100 µg mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP") (대략 6 mg/kg, 이전에 결정된 준-효능 용량), 대조 IgG, 2 mg BID 오셀타미비르, 또는 단일 용량의 mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP") 및 오셀타미비르 치료제의 조합을 5일 동안 i.v. 투여하였다. 조합 치료제 대 mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP") 또는 오셀타미비르의 로그-순위 시험은 $p < 0.01$ 을 제공하였다.

[0653] 예상한 바와 같이, 대조 IgG 처리된 동물은 감염 9일 후에 100% 사망률을 나타내었다. (도 18 참조.) 대조군-처리된 동물에서 관찰된 사망률은 오셀타미비르 또는 준-효능 용량의 mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")를 단독으로 제공한 군과 매우 유사하였다. 그러나, 준-효능 용량의 mAb 39.29 NWPP (서열 177로 개시된 "NWPP")와 오셀타미비르의 공-투여는 87.5% 생존률을 나타내며, 어느 하나의 단독 처리에서 관찰된 것에 비해 생존률을 유의하게 개선하였다. (도 18 참조.)

[0654] 이들 결과는 뉴라미니다제 억제제인 오셀타미비르와 조합하여 사용되는 본 발명의 모노클로날 항체를 사용한 조합 요법 동안 인플루엔자 A 바이러스 감염의 치료에 대한 상승작용 효과가 발생하였다는 것을 보여주었다.

[0655] **실시예 10. 본 발명의 항-헤마글루티닌 항체는 페릿 H5N1 인플루엔자 A 바이러스 감염 모델에서 오셀타미비르보다 우수하다**

[0656] 페릿 인플루엔자 A 바이러스 감염 모델은 종종 항-인플루엔자 요법의 예방 또는 치료 효능을 조사하는데 사용된다. 페릿은 인간 인플루엔자 A 바이러스 감염에 대해 임상적으로 관련된 동물 모델로 여겨진다. (문헌 [Matsuoka et al., (2009) Current Protocols in Microbiology, Chapter 15, Unit 15G 12] 참조.)

[0657] 페릿에서 H5N1 인플루엔자 A 바이러스의 인간 분리주에 대한 mAb 39.29 D8C2 및 mAb 81.39 B1C1의 생체내 효능을 조사하기 위해, 하기 연구를 수행하였다. 페릿 H5N1 연구를 러브레이 호흡기 연구소 (Lovelace Respiratory Research Institute) (뉴멕시코주 엘버커크)에서 계약 하에 완료하였다. 수컷 페릿 (무스텔라 푸토리우스 푸로 (*Mustela putorius furo*))를 1×10^3 pfu의 매우 치명적인 H5N1 A/베트남/1203/04 인플루엔자 A 바이러스 균주의 비강내 용량 (LD90 용량)으로 시험감염시켰다. 동물을 감염시키고 48 또는 72시간 후에 항체를 i.v.에 의해 제공하거나 오셀타미비르 (타미플루®)를 경구 위관영양에 의해 제공하였다. 대조군 처리된 동물에게 HSV의 당단백질 D에 대해 특이적인 모노클로날 항체인 mAb gD5237의 25 mg/kg i.v. 용량을 제공하였다. 항-인플루엔자 처리된 동물에게 인플루엔자 바이러스 감염 48 또는 72시간 후에 mAb 39.29 D8C2 또는 mAb 81.39 B1C1의 단일 25 mg/kg i.v. 용량을 제공하였다. 각각의 항체 처리군은 10마리 페릿을 포함하였다. 오셀타미비르 처리된 동물에게 5일 동안 25 mg/kg의 경구 용량을 1일 2회 투여하였다. 동물을 체중 감소, 발열 및 신체 상태에 대해 매일 모니터링하였다.

[0658] H5N1 감염과 일치하게, 대부분의 감염된 페릿은 감염 48시간 후에 상기도 질환의 초기 증상을 나타내었다. H5N1의 치사 용량에서 예상되는 바와 같이, 음성 대조 항체 처리군은 접종 14일 후에 90% 사망률을 나타내었다. (도 19a 및 19b 참조.)

[0659] 대조적으로, 인플루엔자 바이러스 감염 48 또는 72시간 후에 mAb 39.29 D8C2의 단일 용량을 제공받은 페릿은 각각 80% 및 90% 생존률 (20% 및 10% 사망률)을 나타내었다. (도 19a 참조.) 마찬가지로, 감염 48 또는 72시간 후에 mAb 81.39 B1C1의 단일 용량을 제공받은 페릿은 각각 100% 및 80% 생존률 (0% 및 20% 사망률)을 나타내었다. (도 19b 참조.) 치료 개시 시간에 관계없이, 오셀타미비르 처리군은 50% 사망률을 나타내었다.

[0660] 이들 결과는 본 발명의 광범위 중화 항-헤마글루티닌 항체가 폐렴에서의 중증 인플루엔자 A 바이러스 H5N1 감염의 치료에서 고도로 보호되며, 인플루엔자 A 바이러스 감염 48 및 72시간 후에 투여되는 경우에 오셀타미비르보다 우수하다는 것을 보여주었다.

[0661] **실시예 11. 결정화 및 데이터 수집**

[0662] 본 발명의 항체의 헤마글루티닌 교차-반응성에 대한 구조적 기반을 조사하기 위해, mAb 39.29 NCv1 Fab 단편을 인간 인플루엔자 A 바이러스 균주 A/퍼스/16/2009로부터의 재조합 헤마글루티닌 H3과 다음과 같이 공동-결정화시켰다.

[0663] 단백질 발현 및 정제

[0664] 헤마글루티닌 중화의 구조적 기반을 보다 잘 이해하기 위해, 헤마글루티닌과 복합체를 형성한 mAb 39.29 NCv1 Fab 단편의 결정 구조를 다음과 같이 결정하였다. 퍼스 H3 헤마글루티닌 (H3HA, A/퍼스/16/2009, 아미노산 잔기 25-520 (전장 헤마글루티닌 H3 (H3HA) 아미노산 서열에 대한 서열 226)의 세포외 도메인을 코딩하는 핵산을 트롬빈 절단 부위 (LVPRGS, 서열 106), 삼량체화 "폴드온(foldon)" 서열 (PGSGYIPEAPRDQAYVRKDGWVLLSTFLG, 서열 107), 및 C-말단 6xHis 태그 (서열 108)를 갖는 pACGP67 벡터 (BD 바이오사이언시스)에 프레임에 맞게 클로닝하였다. 재조합 바콜로바이러스는 Sf9 세포를 H3HA-pACGP67 벡터 및 선형화된 바콜로바이러스 DNA (파밍겐 (Pharmingen))로 공동-형질감염시켜 제조하였다.

[0665] 재조합 H3HA 단백질을 제조하기 위해, 트리코플루시아 니(*Trichoplusia ni*) PRO 세포를 재조합 바콜로바이러스로 1의 MOI를 사용하여 감염시키고, 72시간 동안 27°C에서 성장시켰다. 세포 상청액을 50 mM 트리스-HCl, pH 7.5, 5 mM CaCl₂, 및 1 mM NiCl₂로 처리한 후에, 원심분리하고 여과하였다. 이어서, 배지를 농축시키고, 완충제를 10 mM 트리스, pH 8.0, 및 20 mM 이미다졸을 함유하는 150 mM NaCl (TBS)로 접선 흐름 여과에 의해 교환하고, 단백질을 Ni-아가로스로 포획하고, 200 mM 이미다졸을 함유하는 TBS로 용리하였다. 폴드온 태그를 밤새 트롬빈으로 절단하고, H3HA를 농축시키고, TBS 중에서 평형화된 슈퍼덱스(Superdex) 200 16/60 크기 배제 칼럼 상에서 추가로 정제하였다.

[0666] 헤마글루티닌-Fab 복합체를 제조하기 위해, mAb 39.29 NCv1 Fab (PhoA 프로모터의 제어 하에 있음)를 이. 콜라이에서 밤새 30°C에서 발현시켰다. 세포를 6,000 rpm에서 15분 동안 원심분리에 의해 펠렛화시키고, 25 mM EDTA 및 1 mM PMS가 보충된 PBS 중에서의 미세유동화에 의해 용해시켰다. 세포 파편을 10,000 rpm에서 1시간 동안 4°C에서 원심분리하여 제거하였다. 생성된 상청액을 단백질 G 칼럼을 통해 통과시키고, Fab를 0.58% 아세트산으로 용리하였다. mAb 39.29 NCv1 Fab의 추가의 정제는 20 mM MES, pH 5.5 중 0 → 1 M NaCl 구배를 이용하는 SP 세파로스 크로마토그래피에 의해 달성되었다. HA/39.29 복합체를 제조하기 위해, H3HA를 과량의 mAb 39.29 NCv1 Fab와 밤새 인큐베이션한 후에, 농축시키고, TBS 중 S200 크기 배제 크로마토그래피를 수행하여 복합체를 분리하였다. 복합체를 결정화 시험을 위해 10 mg/ml로 농축시켰다.

[0667] 결정화

[0668] H3HA/39.29 NCv1 Fab 복합체에 대한 결정 생성은 침전제로서 40% PEG 300 (조건 C6, JCSG+ 스파스 매트릭스 스크린, 퀴아젠)을 사용하여 0.1M 포스페이트/시트레이트 완충제, pH 4.2 중에서 관찰되었다. 회절 품질 결정을 궁극적으로 19°C에서 0.1 μl 단백질 및 0.1 μl 0.1M 포스페이트/시트레이트, pH 4.2, 40% PEG 300, 및 0.7% 1-부탄올을 함유하는 시딩 드롭(sitting drop) 중에서 성장시켰다. 결정을 모액 중에서 동결보호시킨 후에, 액체 질소 중에서 급속 냉동시켜 저장하였다. 데이터를 캐나다 광원 빔라인 CMCF-08ID에서 동결-냉각 조건 하에 수집하고, MOSFLM 및 SCALA를 이용하여 처리하였다. 결정은 단위 셀 치수 $a=b=c=204.4$ 및 $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$ 를 가졌으며, I213 공간군에 속하였다.

[0669] 구조 결정

[0670] 초기 상은 검색 모델로서 H3HA (PDB 3SDY)의 구조를 사용하여 PHASER을 이용한 분자 대체에 의해 획득하였다. 이후에, Fab의 Fc 및 Fv 부분을 PHASER을 이용하여 개별적으로 배치하고, 페닉스(Phenix)를 이용한 강제 정밀화의 초기 라운드에 적용하였다. 모델은 COOT를 이용하는 조정의 여러 반복적 라운드를 거쳐, 어닐링, 배위, 및 페닉스를 이용한 b-인자 정밀화를 시뮬레이션하였다. Asn-연결된 글리코실화 부위에서 발견되는 당 분자를 페닉스로부터의 카르보로드(Carboload) 패키지를 이용하여 첨가하고, 정밀화의 최종 라운드를 REFMAC5를 이용하여 수행하였다. 최종 모델을 3.1Å에서 각각 19.9 및 25.9%의 R/Rfree 값으로 정밀화하였다. 몰프로비티(Molprobit)에 의해 계산된 라마찬드란(Ramachandran) 통계치는 잔기의 89.7%가 우선 영역에 있다는 것 (1.1%

이상점을 가짐)을 나타낸다. 접촉부를 단백질 인터페이스, 표면, 및 어셈블리 (PISA) 소프트웨어를 이용하여 분석하고, PYMOL을 사용하여 구조도를 제작하였다.

[0671] 실시예 12. H3 헤마글루티닌 상의 39.29 에피토프의 구조적 특성화

[0672] 실시예 11에서 상기 기재된 바와 같이, mAb 39.29 NCv1 Fab 단편을 인간 인플루엔자 A 바이러스 군주 A/퍼스/16/2009로부터의 재조합 H3 헤마글루티닌과 공동-결정화시켰다. 항체/헤마글루티닌 복합체의 결정 구조를 3.1 Å의 해상도에서 결정하였다. A/퍼스/16/2009 H3 헤마글루티닌의 전체 구조는 HA2 나선 1/나선 2 링커에서의 약간의 재배열 및 무질서를 제외하고는 이전에 결정된 헤마글루티닌 구조와 유사하였다. 이들 위치에서의 무질서는 낮은 pH 결정화 조건 하에 이전에 관찰된 적이 있으며, pH 4.2에서 결정화되는 이 복합체와 일치한다 (Ekiert et al., (2011) Science 333:843-850). 항체/HA 복합체의 결정 구조는 단일 mAb 39.29 Fab 분자가 절단되지 않은 H3 HA 삼량체의 각각의 단량체에 결합하였다는 것을 보여주었다. mAb 39.29 NCv1 Fab 단편의 경쇄 및 중쇄 단편은 둘 다 완전하게 잘 해석되어, HA와의 Fv 상호작용의 자세한 조사를 허용하였다.

[0673] mAb 39.29 NCv1에 대한 에피토프는 H3 헤마글루티닌의 줄기 영역 상에, 대략 HA2 나선 A의 상부에 있는 것으로 결정되었다. 헤마글루티닌 줄기의 이 영역은 군1 헤마글루티닌 하위유형을 발현하는 인플루엔자 A 바이러스에 대한 광범위 중화 에피토프로서 처음 확인되었으며 (Ekiert et al., (2009) Science 324:246-251; Sui et al., (2009) Nature Structural & Molecular Biology 16:265-273)), 보다 최근에는 군1 및 군2 헤마글루티닌 하위유형을 보유하는 인플루엔자 A 바이러스 군주에 대한 중화 에피토프로서 확인되었다 (Corti et al., (2011) Science 333:850-856). mAb 39.29 NCv1 항체는 광범위한 중쇄 및 경쇄 접촉을 이용하여 헤마글루티닌 줄기 표면적의 대략 1175 Å²을 매립한다. mAb 39.29 NCv1의 중쇄는 HA2 나선 A에 인접하고 Asn54에서 보존된 군2 헤마글루티닌 글리코실화 부위 아래에 있는 얇은 비극성 그루브에 삽입하는 신장된 소수성 CDRH3 루프를 통해 결합에 크게 기여한다. 이 CDRH3 루프는 H3 헤마글루티닌 Asn54에 부착된 GlcNAc와 주쇄 극성 접촉을 만들면서 Phe99 측쇄를 밖으로 신장시켜 H3 헤마글루티닌 Thr334, Ile390, 및 Ile393과 상호작용한다. mAb 39.29 NCv1의 CDRH3 루프는 또한 Gly100에서 β-턴을 만들며, 이는 Val98 및 Ile100A 사이의 루프간 주쇄 접촉에 의해 안정화될 가능성이 있다. Ile100A는 아래를 향하여 보존된 H3 헤마글루티닌 Trp366과 상호작용하며, Val98 및 Pro100C는 또한 H3 헤마글루티닌 줄기와 반 데르 발스 접촉을 만든다. Pro100D 및 Trp100E는 중쇄/경쇄 인터페이스에 잔류하여 긴 CDRH3 루프를 종결시키고 루프를 그 자리에 고정시키는 작용을 한다.

[0674] mAb 39.29 NCv1의 경쇄는 또한 모든 3개의 경쇄 CDR 루프 뿐만 아니라 프레임워크 잔기를 갖는 H3 헤마글루티닌 줄기와 접촉을 만들어 H3 헤마글루티닌 줄기와의 상호작용에 유의하게 기여한다. 대략 1100 Å² 헤마글루티닌 매립된 표면적 중에서, ~60%가 경쇄에 의해 기여된다 (각각 경쇄 및 중쇄에 대해 640Å² 대 480Å²). CDRL1 Asn32는 H3 HA2 나선 A 잔기 Asp391 및 Asn394와 수소 결합을 만들며, CDRL1 His31은 H3 헤마글루티닌 Asn376 측쇄에 대해 측충된다. CDRL2 루프에서의 Ser52는 또한 Asn398과 극성 접촉을 만든다. CDRL3 루프 내에서, Asn93의 백본은 Asp391과 접촉하며, Trp94는 HA2 나선 A에서 Lys384와 양이온-π 상호작용을 만든다. 흥미롭게도, mAb 39.29는 또한 헤마글루티닌, 주로 IgKV3의 베타-가닥 6에서의 SGSGSG 반복부 (서열 109)와 H3 헤마글루티닌 폴리펩티드에서의 아미노산 잔기 403 내지 405의 백본 상호작용을 통해 다수의 프레임워크 접촉을 만든다. mAb 39.29 NCv1의 Ser67은 또한 H3 헤마글루티닌의 Asp48 및 Thr404와 극성 상호작용을 만든다.

[0675] 모든 3개의 mAb 39.89 NCv1 경쇄 CDR 루프는 총 매립된 표면적의 대략 60%를 차지하면서 H3 HA 줄기 에피토프의 결합에 기여한다. 항체 F16v3 경쇄는 매립된 표면적에 오직 20%만 기여하고 항체 CR9114 경쇄는 에피토프와 결합을 만들지 않는 경쇄 접촉의 이러한 큰 의존성은, 기지의 헤마글루티닌 군1 및 군2 결합 및 중화 항체 중에서 특유한 것이다.

[0676] 구조적으로 보존되어 있더라도, 군1 및 군2 헤마글루티닌 하위유형은 일차 아미노산 서열 수준에서 상당히 나뉘어진다. mAb 39.29 NCv1 H3HA 접촉 잔기를 다른 헤마글루티닌 하위유형과 비교하기 위해, 본 발명자들은 인플루엔자 바이러스 A/퍼스/16/2009로부터의 H3 헤마글루티닌의 아미노산 서열을 다른 인플루엔자 바이러스 군주로부터의 대표적인 헤마글루티닌 아미노산 서열: A/캘리포니아/07/2009로부터의 H1HA; A/일본/305/1957로부터의 H2HA; A/베트남/1203/2004로부터의 H5HA; 및 A/닭/NSW/1/1997로부터의 H7HA와 정렬시켰다. 결정 구조에서 A/퍼스/16/2009로부터의 H3 헤마글루티닌의 아미노산 넘버링은 정렬에 사용된 헤마글루티닌 H3 서열에 매치된다. 헤마글루티닌 서열 정렬은 클러스탈W(clustalW), 및 A/캘리포니아/07/2009로부터의 헤마글루티닌 H1, A/일본/305/1957로부터의 헤마글루티닌 H2, A/퍼스/19/2009로부터의 헤마글루티닌 H3, A/베트남/1203/2004로부터의 헤마글루티닌 H5, 및 A/닭/NSW/1/1997로부터의 헤마글루티닌 H7에 해당하는 아미노산 서열을 이용하여

생성하였다. 결정 구조를 이용하여 39.29 NCv1 Fab 단편 및 헤마글루티닌 H3의 줄기 사이의 접촉 잔기를 결정하였다.

[0677] 정렬은 도 20에 제시된다. 헤마글루티닌 접촉 잔기 (회색으로 음영표시됨)는 mAb 39.29 NCv1의 4.5Å 내의 잔기로 정의된다. 그의 이용가능한 표면적의 50% 초과가 mAb 39.29 NCv1 Fab에 의해 매립된 각각의 아미노산 잔기는 별표로 표시된다.

[0678] mAb 39.29 NCv1의 이 에피토프에 대한 결합에 유의하게 기여하는 접촉 잔기 사이에서 높은 정도의 서열 보존이 관찰되었다. (도 20 참조.) 이러한 관찰은 mAb 39.29 NCv1이 상기 기재된 결정 구조에서 보이는 동일한 줄기 에피토프를 통해 군1 및 군2 헤마글루티닌 분자에 결합한다는 것을 시사한다. 이 에피토프는 FI6v3 항-헤마글루티닌 항체에서 확인된 헤마글루티닌 에피토프와 유사하다 (Corti et al., (2011), 상기 문헌). 그러나, mAb 39.29 NCv1은 헤마글루티닌 줄기에 대해 FI6v3과는 상이한 배향으로 결합한다. HA와 복합체를 형성한 39.29 NCv1, FI6v3 및 CR9114 구조의 비교는 모든 3개의 항체가 HA2 나선 A 및 인접한 비-극성 기를 포함하는 에피토프에 결합한다는 것을 밝혀내었다. 그러나, 각 3개의 항체는 각각의 중쇄는 HA 상의 유사한 지형학적 위치에 결합하나 경쇄는 39.29 NCv1과 비교하였을 때 ~60° (FI6v3) 또는 ~120° (CR9114) 회전된 상태로 배치된 특유한 결합 배향을 갖는다. 또한, mAb 39.29 NCv1에 대해 특유하게, 베타-가닥 6 프레임워크에서의 IgKV3 경쇄 SGSGSG 반복부 (서열 109)가 H3 HA와의 접촉을 만든다. 따라서, 39.29 구조는 이러한 고도로 보존된 에피토프의 결합에 대한 제3의 해법을 제시하고, 인플루엔자 A 바이러스의 광범위한 중화에 있어서의 HA2 나선 A의 연관성의 중요성을 확고히 한다.

[0679] 인간 인플루엔자 A 바이러스 군주 A/퍼스/16/2009로부터의 H3 헤마글루티닌과 복합체를 형성한 mAb 39.29의 결정학 데이터는 하기 접촉 위치를 밝혀내었다: 34, 36, 54, 70, 292, 294, 305, 307, 334, 363, 364, 365, 366, 379, 380, 382, 383, 384, 386, 387, 390, 391, 393, 394, 395, 397, 398, 401, 403, 404, 및 405. 항체 FI6v3은 하기 접촉 위치를 보여주었다: 334, 352, 356, 363, 364, 365, 366, 381, 383, 384, 386, 387, 388, 390, 391, 393, 394, 397, 398, 401, 및 402. 아미노산 잔기 위치는 인플루엔자 A 바이러스 군주 A/퍼스/16/2009로부터의 H3 헤마글루티닌 (서열 226)에 해당한다. (국제 출원 공개 번호 WO 2010/010466 및 WO 2013/011347; Corti et al. (2011) Science 333:850-856 참조.) 일부 중복이 관찰되면서, mAb 39.29는 헤마글루티닌 내에서 FI6v3보다 많은 수의 접촉 위치를 보여주었다.

[0680] mAb 39.29 NCv1 및 FI6v3 항체 CDR이 서열 상동성을 갖지 않고, 두 항체가 유사하지만 동일하지는 않은 줄기 에피토프에 상이한 방식으로 부착한다는 사실은 항체가 보존된 줄기 에피토프에 결합하여 인플루엔자 A 바이러스를 광범위하게 중화시키는 다양한 방식이 존재한다는 것을 시사한다.

[0681] 실시예 13. 경쟁 ELISA

[0682] 인플루엔자 바이러스 A/WSN/1933으로부터의 헤마글루티닌 H1 및 인플루엔자 바이러스 A/홍콩/8/1968로부터의 헤마글루티닌 H3를 사용하는 경쟁 ELISA 검정을 개발하였다. 헤마글루티닌-코팅된 ELISA 플레이트를 포화 농도의 비오틴 표지된 mAb 39.29를 첨가하기 전에 다양한 농도 (X-축)에서의 시험 항체와의 결합에 대해 허용하였다. 시험 항체가 mAb 39.29의 헤마글루티닌 에피토프에 대해 경쟁하는 경우, 비오틴 ELISA 신호 (Y-축)는 시험 항체 농도가 증가함에 따라 감소하였다. 결합 데이터를 비-선형 용량 반응 곡선으로 피팅하여 EC₅₀ 값 (nM로 제시됨)을 결정하였다.

[0683] mAb 39.29 IgG를 제조업체의 권장 프로토콜 (sulfo-NHS-LC-LC, 피어스(Pierce), 일리노이주 록포드)에 따라 아민 커플링을 통해 비오틴화시켰다. 비오틴화된 mAb의 최종 원액 농도는 13.2 mM이었다. 용법을 위한 최적의 농도를 결정하기 위해, 비오틴화된 39.29를 인플루엔자 A 바이러스 A/WSN/1933으로부터의 고정된 H1 헤마글루티닌 및 인플루엔자 A 바이러스 A/홍콩/8/1968로부터의 H3 헤마글루티닌에 대해 연속적으로 적정하였다. 재조합 헤마글루티닌 H1 및 H3 단백질을 포스페이트 완충 염수 (PBS)로 2 µg/ml로 희석하고, 96-웰 눈크 맥시소르프 플레이트 (눈크, 뉴욕주 로체스터)에 분배하였다 (100 µl). 플레이트를 밤새 4°C에서 코팅하고, PBS로 세정한 후에, 1% 소 혈청 알부민 (BSA, 시그마-알드리치, 미주리주 세인트 루이스)을 함유하는 PBS로 실온에서 1 시간 동안 차단하였다.

[0684] 이어서, 각각의 플레이트에 100 µl의 연속 희석된 비오틴화된 mAb 39.29를 88 nM의 초기 농도에서 시작하여 1.0% BSA 및 0.05% 폴리소르베이트 20 (시그마-알드리치)을 함유하는 PBS 중에서 1/3 희석하여 제공하였다. 1 시간 인큐베이션 후에, 플레이트를 세척하고, 이어서 100 µl의 스트렙타비딘-접합된 양고추냉이 퍼옥시다제의 1:5000 희석액 (칼태그 래보라토리즈(Caltag Laboratories), 캘리포니아주 칼스배드)과 30분 동안 실온에서 인

큐베이전하였다. 인큐베이션 후에, 플레이트를 세척하고, 100 μ l의 TMB 기질 (키르케가드 앤드 페리 레보러토리즈, 인크.(Kirkegaard and Perry Laboratories, Inc., 메릴랜드 주 게이더스버그)로 발색시켰다. 플레이트를 스펙트라맥스(SpectraMax) 플레이트 판독기 (몰레cula 디바이시스, 캘리포니아주 세니비엘) 상에서 0.D.450 nM에서 판독하였다. 비오틴화 mAb의 최적의 농도는 1 nM인 것으로 결정되었다.

[0685] 다양한 농도 (x-축)의 본 발명의 모노클로날 항체 39.18, 36.89, 81.39, 39.29, mAb 9, mAb 23, 및 대조 IgG를 헤마글루티닌-코팅된 플레이트에서 30분 동안 실온에서 인큐베이전하였다. 초기 농도는 200 nM이었으며, 이후에 3배 연속 희석하였다. 비오틴화 mAb 39.29를 1 nM의 최종 준-포화 농도로 첨가하였다. 1시간 인큐베이션 후에, 플레이트를 세척하고, 100 μ l의 스트렙타비딘-접합된 양고추냉이 퍼옥시다제의 1:5000 희석액과 45분 동안 인큐베이전하였다. 플레이트를 세척한 후에, TMB 용액으로 발색시켰다. 시험 항체가 mAb 39.29의 HA 에피토프와 경쟁하는 경우, 비오틴 ELISA 신호 (Y-축)는 시험 항체 농도가 증가함에 따라 감소하였다. 결합 데이터를 비-선형 용량 반응 곡선으로 피팅하여 EC₅₀ 값 (nM으로 제시됨)을 결정하였다.

[0686] 도 21a 및 21b는 A/NWS/1933으로부터의 H1HA (도 21a) 또는 A/HK/8/1968로부터의 H3HA (도 21b)에의 결합에 대한 mAb의 경쟁 ELISA 분석의 결과를 보여준다. 결과는 mAb 39.29, mAb 81.39, mAb 39.18, 및 mAb 36.89가 모두 중복 헤마글루티닌 줄기 에피토프에 결합한다는 것을 보여주었다 (도 21a 및 21b). 특히, mAb 81.39 및 mAb 39.18은 헤마글루티닌 H1의 줄기 상의 mAb 39.29의 결합에 대해 경쟁하는 한편 (도 21a), mAb 81.39 및 mAb 36.89는 헤마글루티닌 H3 상의 확인된 줄기 에피토프에 대해 mAb 39.29와 결합에 대해 경쟁하였다 (도 21b).

[0687] 경쟁 ELISA 검정을 이용하여, 모노클로날 항체 81.39, 39.18, 36.89, mAb 9, 및 mAb 23이 구조 분석에 의해 확인된 헤마글루티닌의 고도로 보존된 줄기 에피토프에 결합한다는 것을 확립하였다. 특히, mAb 81.39 및 mAb 39.18은 군1 H1 헤마글루티닌의 줄기 상의 mAb 39.29의 결합에 대해 경쟁하였다. 추가로, mAb 81.39, mAb 36.89, mAb 9, 및 mAb 23은 군2 H3 헤마글루티닌 상의 확인된 줄기 에피토프에 대해 mAb 39.29와 결합에 대해 경쟁하였다. 예상된 바와 같이, mAb 39.18이 오직 군1 인플루엔자 A 분리주를 중화시켰으므로, 이는 군2 헤마글루티닌 상의 mAb 39.29 에피토프의 결합에 대해 경쟁하지 않는다. 마찬가지로, 오직 mAb 36.89, mAb 9, 및 mAb 23이 군2 인플루엔자 A 분리주를 중화시켰으며, 이에 따라 이들은 군1 H1 헤마글루티닌 상의 mAb 39.29의 결합에 대해 경쟁하지 않는다. 이러한 시험으로부터의 데이터가 하기 표 3에 추가로 요약된다.

[0688] [표 3]

인플루엔자 분리주	HA 하위유형	mAb 39.18	mAb 39.29	mAb 81.39	mAb 36.89	mAb 9	mAb 23
A/NWS/1933	Grp1/H1	0.88	2.8	2.15	-	-	-
A/HK/8/1968	Grp2/H3	-	2.54	4.21	1.32	8.42	1.84

nM로 제시된 EC₅₀
- EC50 >200 nM을 나타냄

[0689]

[0690] **실시예 14: 건강한 지원자에서의 항-인플루엔자 A 바이러스 항체의 안전성 및 약동학**

[0691] 18세 이상의 건강한 인간 남성 및 여성 대상체에서 mAb 39.29-NWPP의 1상 단일-용량 상승 시험을 수행하였다. 건강한 성인 대상체에서 안전성, 내약성 및 약동학을 연구하기 위한 초기 투여는 단일 용량 (1.5 mg/kg, 5 mg/kg, 15 mg/kg, 또는 45 mg/kg)의 mAb39.29의 i.v. 투여에 의해 수행하였다. mAb39.29는 45 mg/kg 투여 수준에서는 적어도 58일 및 1.5 mg/kg 투여 수준에서는 120일의 추적 기간 후에 모든 용량 수준에서 안전하고 내약성이 우수하였다. 연구 약물과 관련된 어떠한 심각한 유해 사례도 보고되지 않았다.

[0692] mAb 39.29의 혈청 농도는 초기 빠른 분포 상에서 느린 제거 상으로 이어지는 2상 배치를 보여주었다. mAb39.29는 선형 약동학 (PK)을 나타내었다. 평균 C_{max}는, 1.5 mg/kg 용량군에서는 33.5 μ g/mL 및 45 mg/kg 용량군에서는 1180 μ g/mL로, 용량-비례 방식으로 증가하였다. 유사하게, 군 평균 AUC_{0-∞}는 각각 1.5 mg/kg 및 15 mg/kg 용량군에서 518 및 5530 μ g/mL*일이었으며, 대략적으로 용량에 비례하였다. 건강한 남성 및 여성 대상체에서의 이용가능한 PK 데이터에 기초하여, mAb 39.29는 대략 20일 (평균 범위 19.3-22.2)의 평균 반감기를 갖는 전형적인 IgG1 인간 항체의 것과 일치하는 PK 프로파일을 갖는 것으로 보였다.

[0693] **실시예 15. 항-인플루엔자 A 바이러스 헤마글루티닌 항체의 2상 연구**

[0694] 본 발명의 항-인플루엔자 A 바이러스 헤마글루티닌 항체의 2상 임상 연구는 다음과 같이 수행하였다. 인플루엔자 A 바이러스 감염으로 입원한 개체에게 본 발명의 항-인플루엔자 A 바이러스 헤마글루티닌 항체를 정맥내 투여에 의해 1.5 mg/kg, 5 mg/kg, 15 mg/kg, 또는 45 mg/kg의 용량으로 투여하였다. 대안적으로, 개체에게 항체

를 120 mg, 400 mg, 1200 mg, 또는 3600 mg의 고정 용량으로 투여하였다. 또한 항-인플루엔자 A 바이러스 헤마글루티닌 항체의 투여 전에, 투여 시점에 또는 투여 후에 개체에게 오셀타미비르 (타미플루®) (현재의 표준 치료)를 투여할 수 있다. 일반적으로, 후속 투여가 고려될지라도, 항체의 1회 투여 요법을 사용하였다.

[0695]

본 발명의 항-인플루엔자 A 바이러스 헤마글루티닌 항체의 투여는 인플루엔자 A 바이러스 감염성의 감소, 병원 체류 기간의 감소, 중환자실 이용에 대한 필요의 감소 또는 방지, 보조적 또는 기계적 인공호흡에 대한 필요의 감소 또는 방지, 또는 보충용 산소 사용에 대한 필요의 감소 또는 방지를 포함하여, 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료하는데 효능을 나타내었다.

[0696]

본 발명의 항-인플루엔자 A 바이러스 헤마글루티닌 항체의 투여 결과, 호흡 기능의 정상화까지의 시간의 감소 (예컨대, 호흡수의 정상화까지의 시간의 감소, 또는 산소 포화도의 정상화까지의 시간의 감소), 보충용 산소 투여 없이 24시간 기간에 걸쳐 측정시에 정상 산소 포화도, 예를 들어 약 92% 이상의 산소 포화도로의 회복까지의 시간의 감소, 또는 활력 징후, 예컨대 심박수, 혈압, 호흡수 및 체온의 정상화까지의 시간의 감소에 의해, 인플루엔자 A 바이러스 감염을 치료하는데 효능이 나타났다.

[0697]

통계적 분석

[0698]

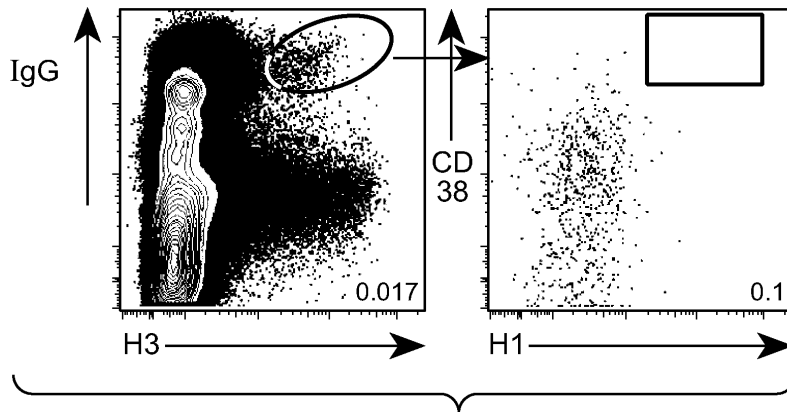
통계는 JMP 버전 9.0.2 소프트웨어 (SAS 인스티튜트(SAS Institute))를 이용하여 계산하였다. 생존 실험은 로그-순위 시험을 이용하여 비교하였다. P 값 <0.05 가 유의한 것으로 간주되었다. IC_{50} 곡선 및 값을 플롯팅하고, 그래프패드 프리즘(Graphpad Prism) 버전 5.0 소프트웨어를 이용하여 계산하였다.

[0699]

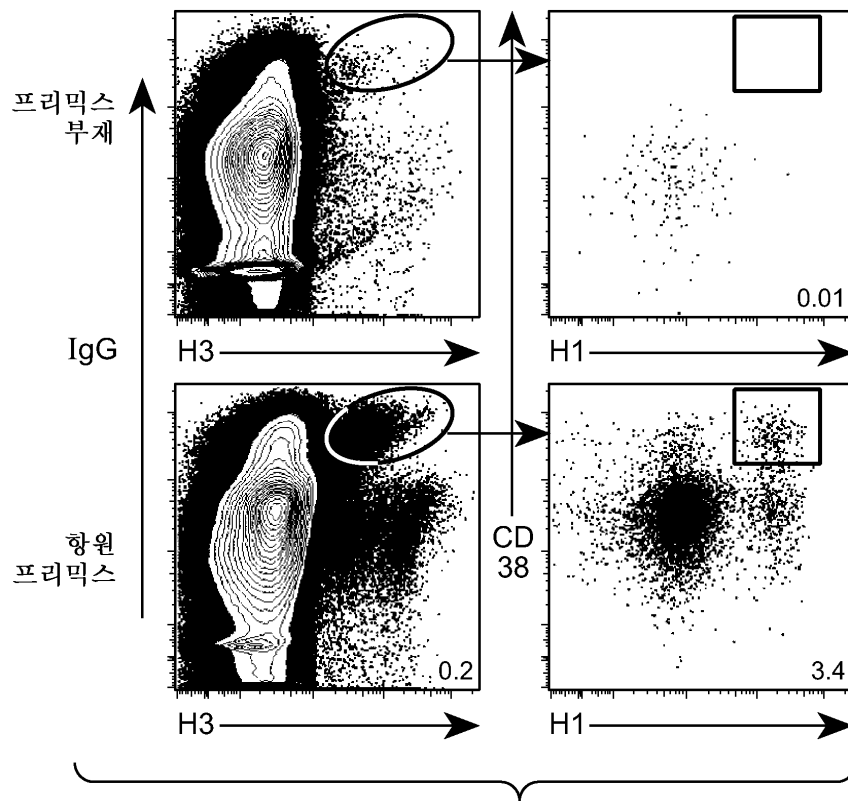
상기 발명은 이해를 명확하게 하고자 하는 목적으로 예시 및 실시예로서 어느 정도 상세하게 기재되었지만, 상기 설명 및 실시예가 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본원에 인용된 모든 특허 및 과학 문헌의 개시내용은 그의 전문이 명백하게 참조로 포함된다.

도면

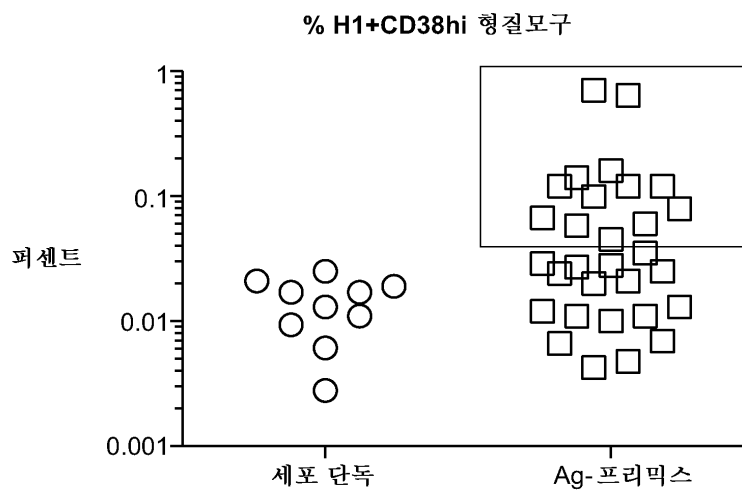
도면1a



도면1b



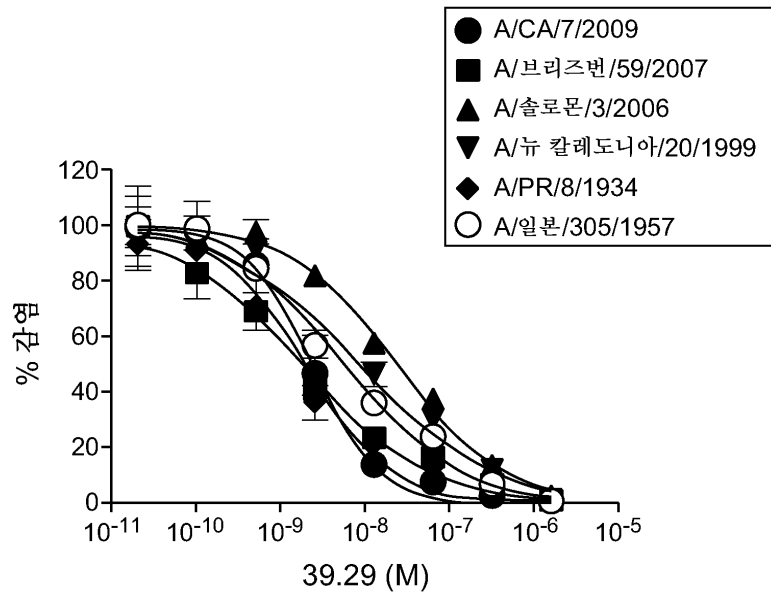
도면2



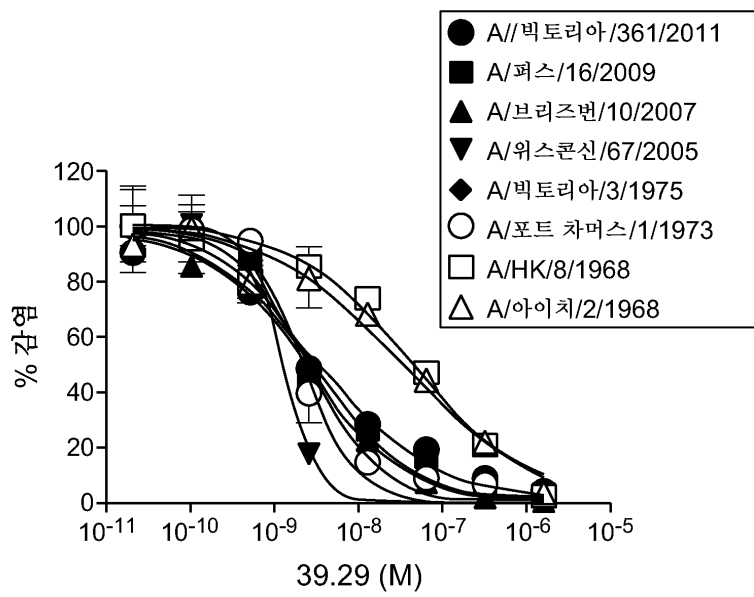
도면3

인플루엔자 균주	HA 하위유형	37.18		39.29		81.39		36.89		mAb 9		mAb 23	
		IC50 (nM)	95% CI(nM)	IC50 (nM)	95% CI(nM)	IC50 (nM)	95% CI(nM)	IC50 (nM)	95% CI(nM)	IC50 (nM)	95% CI(nM)	IC50 (nM)	95% CI(nM)
A/CA/7/2009	H1	1.1	0.75 - 1.6	2.5	2.0 - 3.1	2.1	1.1 - 3.8	NA	NA	NA	NA	NA	NA
A/브리즈번/59/2007	H1	2.3	1.8 - 3.0	1.9	1.2 - 2.9	0.65	0.46 - 0.94	NA	NA	NA	NA	NA	NA
A/솔로몬/3/2006	H1	8.0	3.9 - 16.6	25.1	20.1 - 31.4	14.6a	12.3 - 17.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA
A/뉴 칼레도니아/20/1999	H1	3.1	1.3 - 7.4	9.2	5.7 - 15.0	6.1	4.7 - 7.9	NA	NA	NA	NA	NA	NA
A/PR/8/1934	H1	1.2	0.81 - 1.9	2.0	1.3 - 3.3	1.9	1.2 - 3.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
A/일본/305/1957	H2	2.4	1.4 - 4.1	6.0	4.4 - 8.1	3.7	2.4 - 5.6	NA	NA	NA	NA	NA	NA
A/빅토리아/361/2011	H3	NA	NA	3.4	2.4 - 4.8	3.6	2.4 - 5.3	9.7	8.0 - 11.9	41.0	26.3 - 64.1	12.0	7.2 - 20.2
A/페즈/16/2009	H3	NA	NA	3.0	2.4 - 3.8	1.6	1.2 - 2.0	1.1	0.86 - 1.5	13.5	10.4 - 17.5	4.2	3.3 - 5.4
A/브리즈번/10/2007	H3	NA	NA	2.3	2.0 - 2.7	1.9	1.7 - 2.2	1.9	1.5 - 2.4	26.1	18.2 - 37.4	6.3	4.6 - 8.0
A/위스콘신/67/2005	H3	NA	NA	1.3	0.88 - 1.8	0.81	0.64 - 1.0	1.6	0.81 - 3.3	7.3	4.5 - 11.9	0.85	0.58 - 1.3
A/빅토리아/3/1975	H3	NA	NA	2.5	1.9 - 3.4	2.8	2.2 - 3.7	2.2	0.94 - 5.0	17.2	9.3 - 31.9	3.7	2.3 - 6.0
A/포르 카머스/1/1973	H3	NA	NA	2.2	1.6 - 3.1	1.5	1.1 - 1.9	1.9	0.75 - 4.6	18.4	12.5 - 26.9	2.4	1.5 - 3.8
A/HK/8/1968	H3	NA	NA	45.1	25.7 - 79.2	26.3	14.5 - 47.8	34.7	19.8 - 60.7	843	295 - 2406	336	240 - 470
A/아이치/2/1968	H3	NA	NA	35.0	21.1 - 58.0	7.3	3.7 - 14.1	13.9	8.2 - 23.4	1172	589 - 2330	271	176 - 419

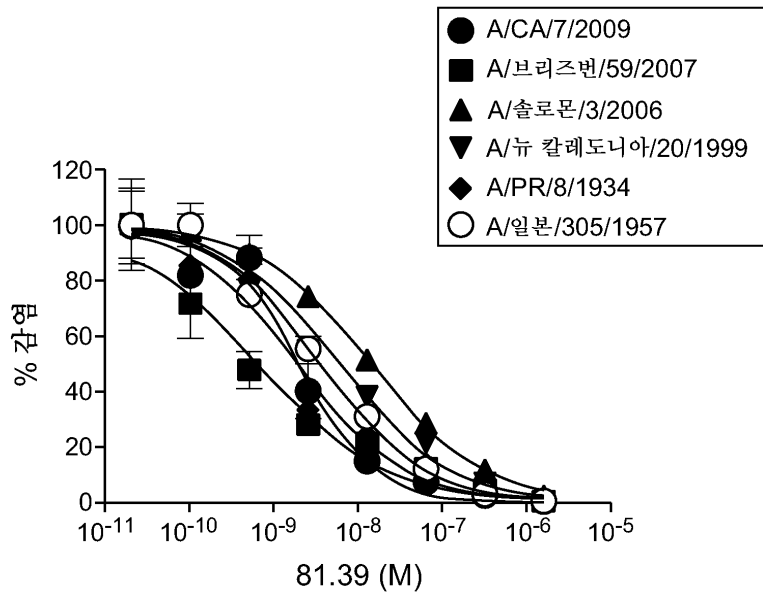
도면4a



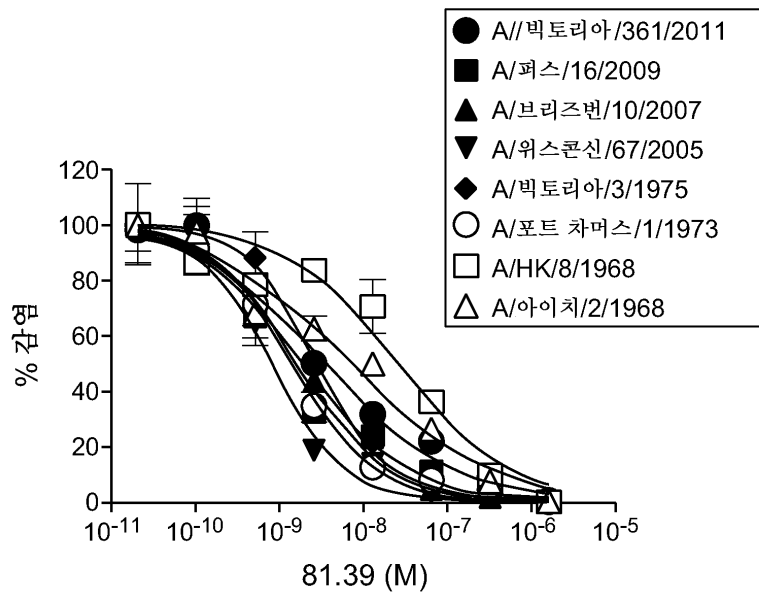
도면4b



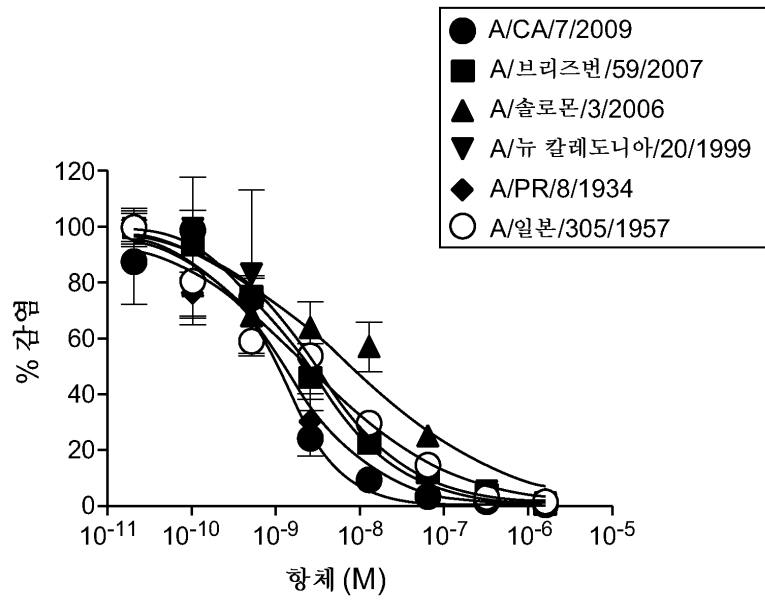
도면5a



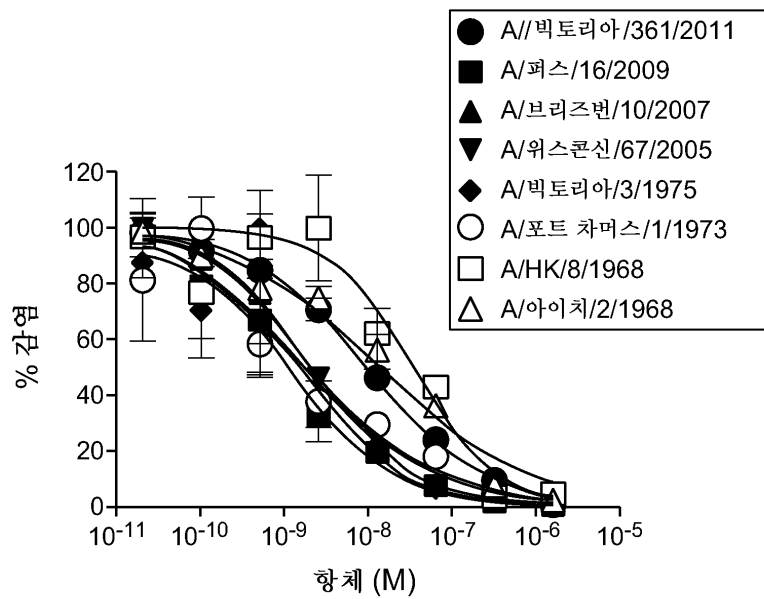
도면5b



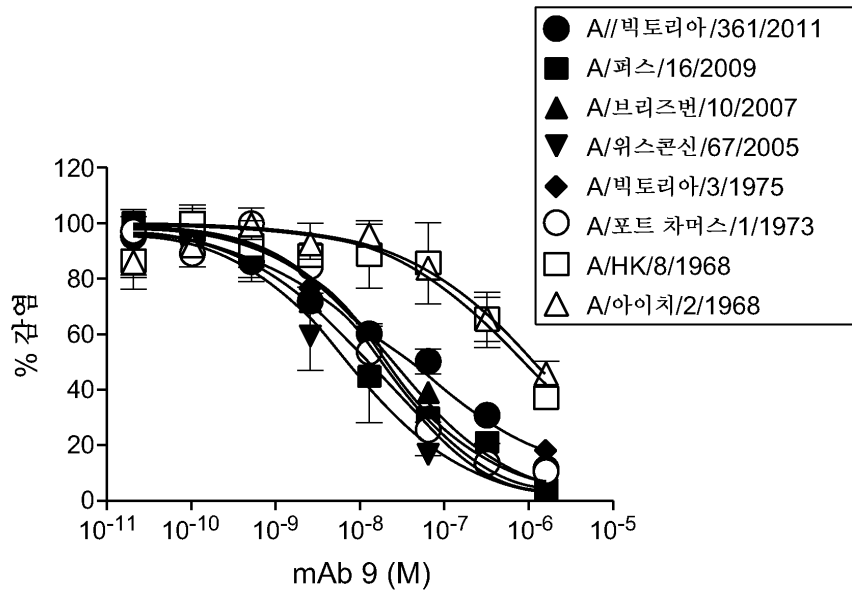
도면6



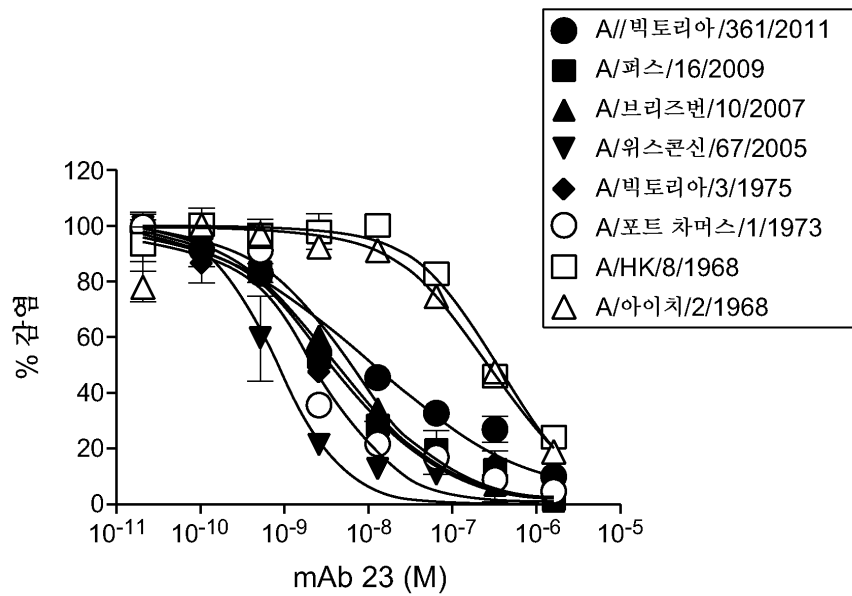
도면7



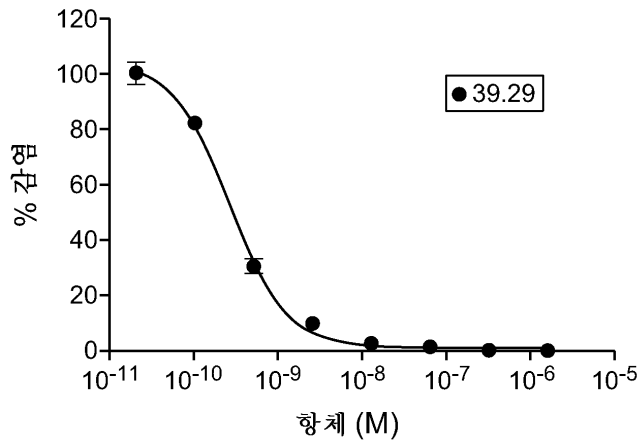
도면8



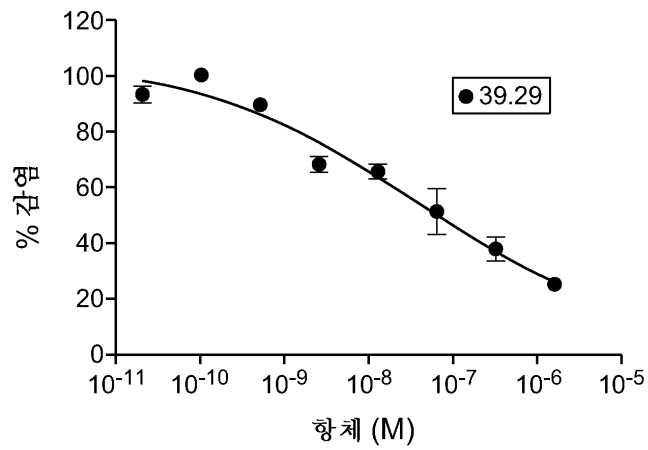
도면9



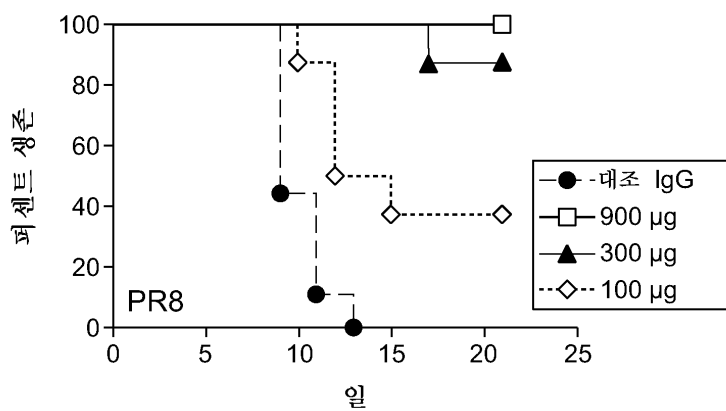
도면10



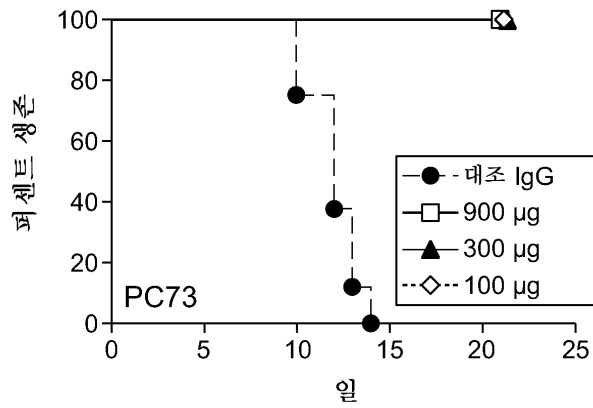
도면11



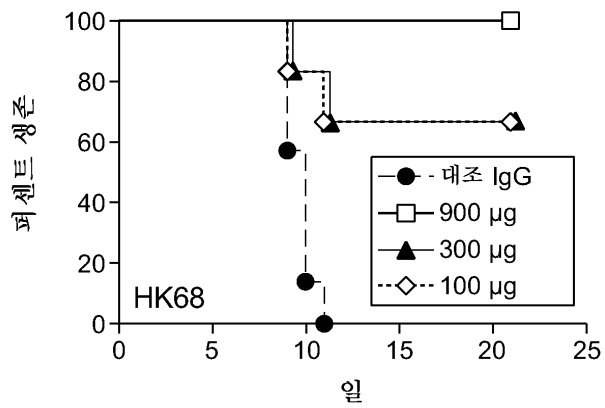
도면12a



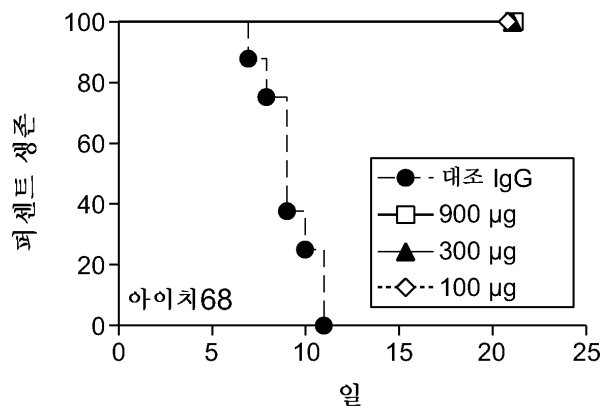
도면12b



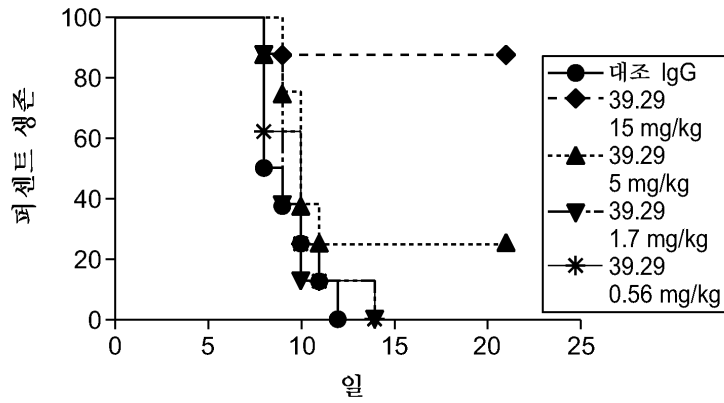
도면12c



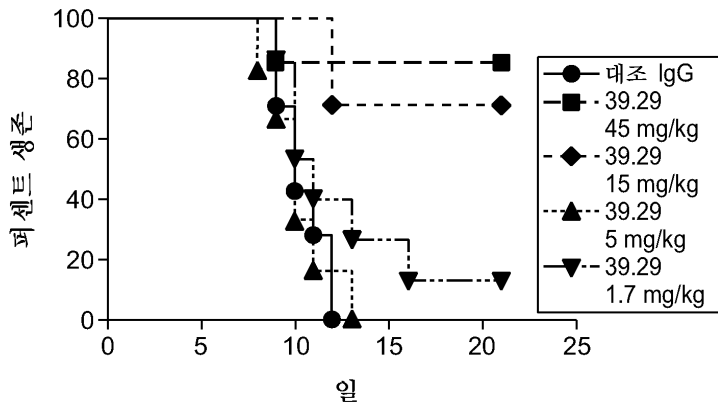
도면12d



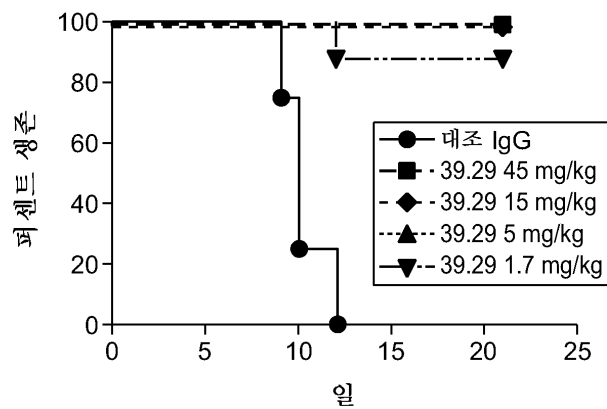
도면13



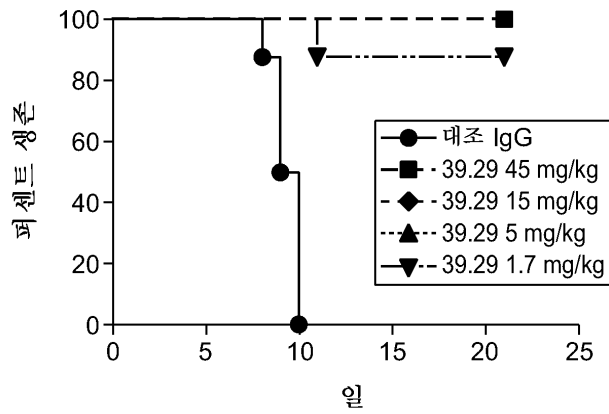
도면14



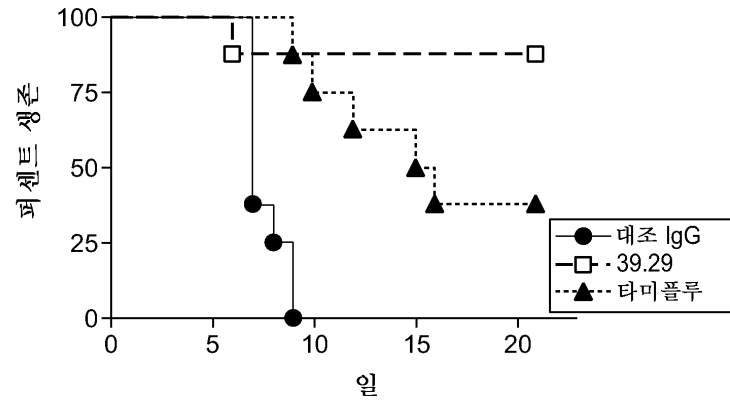
도면15



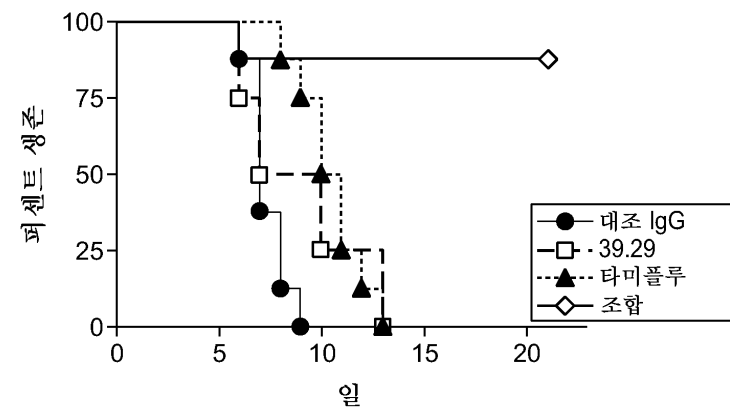
도면16



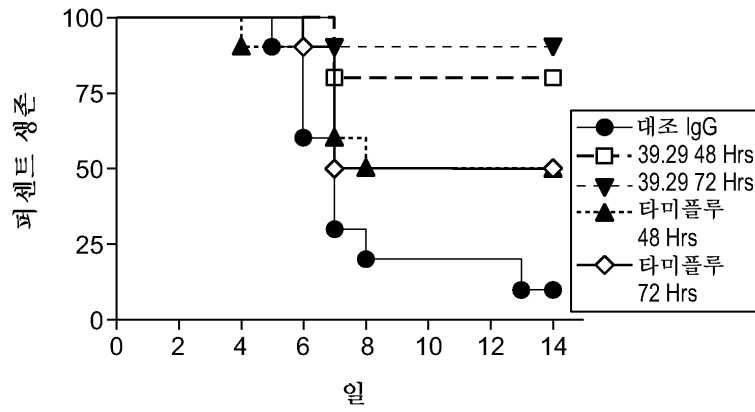
도면17



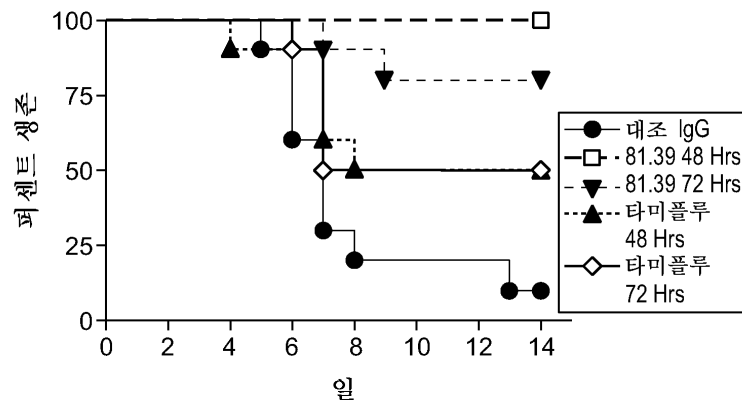
도면18



도면19a



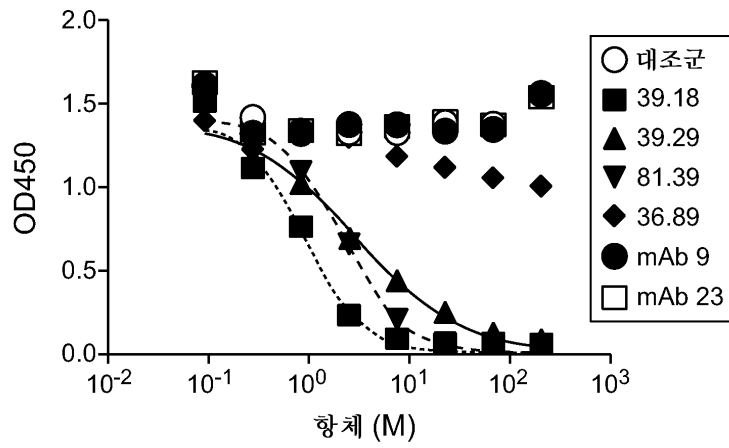
도면19b



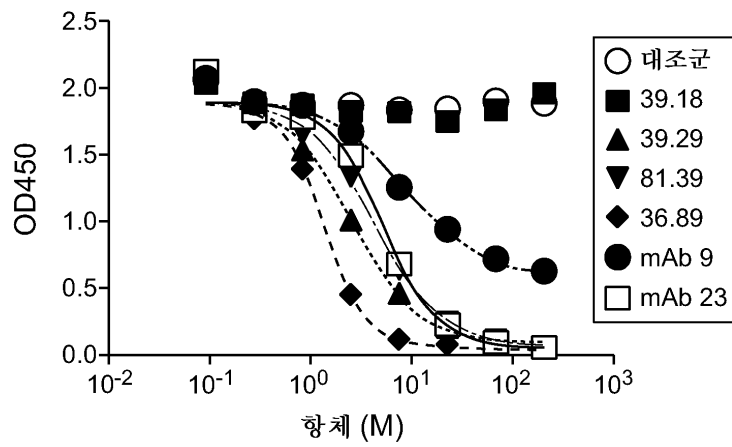
도면20

H1N1	-----MKAILVVLLYTFATAN---ADTLICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLLE	51
H2N2	-----MAIYYLILLFTAVR---GDQICIGYHANNSTEMVDTILERNVTVTHAKDILE	49
H3N2	MKTIIALSYYLCLVFAQKLPNGDNSTATLCLGHAVPNGTIVKTTITNDQIEVTINATELVQ	60
H5N1	-----MEKIVLLFAIVSLVK---SDQICIGYHANNSTEQVDTIMEKNVTVTHAQDILE	50
H7N4	MN-----TRILILTLTAVIHTN---ADKICLGHAVSNGTKVNTLTERGVEVVMATETVE	52
H1N1	DKHNGKLC[K]RGVAPLHLGKCNIAWGILGNPECESLSTASSWSYIVETPSSDNGTCYPGD	111
H2N2	KTHNGKLC[K]NGIPPELGDCSIAGWLLGNPECDRLLSVPEWSYIMEKENPRDGLCYPGS	109
H3N2	SSSTGEICDS-PHQILDGKNCTLIDALLGDPQCDGFQNK-KWDLFVERSKA-YSNCPYD	117
H5N1	KKHNGKLC[K]LDGVKPLILRDCSVAGWLLGNPMCEDEFINPEWSYIVEKANPVDLCYPGD	110
H7N4	QMNIPRICT[K]-GKKAIDLGQCGLLGIVTGPPQCDQFLEF-TADLIIERREG-NDVCYPGK	109
H1N1	FIDYEELREQLSSVSFFERFEIFPKTSSWPNHDSNKGVTAAACPHAGAKSFYKNLIWLK-	170
H2N2	FNDYEELKHLSSVKHFVKILPK-DRWTQHTTTGG-SRACAVSGNPSFFRNMMVWLTK-	166
H3N2	VPDYASLRSLVASSGTLEFNNEFNWTGVTQN----GTSSACIRRSKNSFFSRLNLWTH-	172
H5N1	FNDYEELKHLSSRINHFEKIQIIPK-SSWSSHEASLGVSACPYQGKSSFFRNMMVWLK-	168
H7N4	FVNEEALRQILRGSGGINKETTGTYSGIRTN----GVTSACRR-SESSFYAEMKWLLSN	164
H1N1	-KGSNYPKLSKSYINDKGKVLVLWGIHHPSTSDQOSLYQNADAYVFGSSRYSKKFKP	229
H2N2	-KGSYDYPVAKGSYNNSTSGEQLIIGVHHHPNDETEQRTLYQNVGTYSVGTSTLNKRSTP	225
H3N2	-LNFKYPALNVTMPNNEQFDKLYIIGVHHPGTDKDQIFLYAQASGRITVSTKRSQQTVP	231
H5N1	-KNSTYPTIKRSYNNNTQEDLLVLWGIHHPNDAAEQTKLYQNPTTYISVGTSTLNQRLVP	227
H7N4	TDNAAFPQMTKSYKNTRNEPALIVWGIHHSGSTTEQTKLYGSGSKLITVGSSNYQGSFVP	224
H1N1	EIAIRPKVRXXEGRMNYWTLVEPGDKITFEATGNLVVPRIYAFAMERNAGSGIISDTPV	289
H2N2	EIATRLKVNGQGRMEFSWTLDDMDWTINFESTGNLIAPEYGFKISKRGSSGIMKTEGTL	285
H3N2	NIGSRPRVRNIPSRISYIWTIVKPGDILLINSTGNLIAPRGYFKIRS-GKSSIMRSDAPI	290
H5N1	RIATRSKVNGQSGRMEFFWTILKPNDAINFESNGNFIAPYAYKIVKKGDSITMKSELEY	287
H7N4	SPGARPVQVNGQSGRIDFHWLILNPNDTVTFSFNGAFVAP-DRVSFFK-GESTGIQSEVPV	282
H1N1	H-DONTTCQTPKGAINISLFPQNIHPITIGKCPKYVKSTKLRLATGLRNIPSIQ----SR	344
H2N2	E-NCEFTKCQTPLGAINITLPHNVHPLTIGECPKYVKSEKVLVATGLRNVPEIE----SR	340
H3N2	G-KCNSECIPTNGSIPNDKPFQNVNRITYGACPRYVKQNTLKLATGMRNVPE----KQTR	345
H5N1	G-NONTTCQTPMGAINSMPFHNIHPLTIGECPKYVKSNRLVATGLRNSPQRRERRRKR	346
H7N4	DANCEGECYHSGGTITISLFPQNVNSRAVGKCPKYVKQKSLLLATGMKNVPEIPR-KRKR	341
H1N1	GLFGAIAAGFIEGGWGMVDGWYGYHHQNEQSGYAADLKSTQNAIDETNKVNSVIEKMN	404
H2N2	GLFGAIAAGFIEGGWGMVDGWYGYHHSNDQSGYAADLKSTQKAFDGTNKVNSVIEKMN	400
H3N2	GIFGAIAAGFIEGWGMVDGWYGFHQNSEGRQAADLKSTQAAIDQINGKLNRLIGKTN	405
H5N1	GLFGAIAAGFIEGGWGMVDGWYGYHHSNEQSGYAADLKSTQKADGVTNKVNSIIDKMN	406
H7N4	GLFGAIAAGFIEGWGLVDGWYGFHQNQSGEGTAADYKSTQSAIDQITGKLNRLIEKTN	401
H1N1	TQFTAVGKEFNHLEKRIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLENERLTDYHDSNVKNLYE	464
H2N2	TQFEAVGKEFSNLERRLENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYD	460
H3N2	EKFHQIEKEFSEVEGRIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDLTDSEMKNLFE	465
H5N1	TQFEAVGREFNLERRIENLNKKMEDGFLDVWTYNAELLVLMENERTLDFHDSNVKNLYD	466
H7N4	QQFELIDNEFNEVEKQIGNVINWTRDSITEVWSYNAELLVAMENQHTIDLADSEMKNLYE	461
H1N1	KVRSQKLNNAKEIGNGCFEFYHKCDNTCMESVRNGTYDYPKYSEEAKLNREEIDGVKLES	524
H2N2	KVRMQLRDNVKELGNGCFEFYHKCDCEMNSVKTGTYDYPKYEEESKLNREIKGVKLSS	520
H3N2	KTKKQLRENAEDMGNGCFKIYHKCDNACIGSIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKGVELKS	525
H5N1	KVRLQLRDNAKELGNGCFEFYHKCDNECMESVRNGTYDYPQYSEEARLKREEISGVKLES	526
H7N4	RVRRLRENAEEDGTGCFEIFHKCDDDCMASIRNNTYDHSYREEAMQNRLKIDPVKLSS	521
H1N1	TRIYQILAIYSTVASSLVLVSLGAISFWMCSNGSLQCRICI	566 (서열 224)
H2N2	MGVYQILAIYATVAGSLSLAIMMAGISFWMCSNGSLQCRICI	562 (서열 225)
H3N2	-GYKDILWISFAISCFLLCVALLGFIWACQKGNIRCNICI	566 (서열 226)
H5N1	IGIYQILSIYSTVASSLALAMVAGLSLWMCNSNGSLQCRICI	568 (서열 227)
H7N4	-GYKDILWFSFGASCFLLLAIAMGLGFCVKNGNMRTICICI	562 (서열 228)

도면21a



도면21b



경쇄, 카파

경쇄, 카파																																			
123456789101112131415161718192021222324252627A B C D E F 282930313233343536																																			
IGKV3-15*01 E I V M T Q S P A T L S V S P G E R A T L S C R A S Q S V S S N L A W Y																																			
81.39 B1C1 E I V [E] T Q S P A T L S V S P G E R A T L S C R A S Q S V [D] S N L A W Y																																			
카바트-CDR L1																																			
코터아-CDR L1																																			
접속-CDR L1																																			

카바트-CDR L2
코터아-CDR L2
접속-CDR L2

37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGKV3-15*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F
81.39 B1C1	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	[Y]	Y	[S]	A	S	T	R	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F

카바트-CDR L3
코터아-CDR L3
접속-CDR L3

IGKV3-15*01	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	L	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K
81.39 B1C1	T	L	[A]	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	[H]	Y	[T]	N	[P	R]	L	T	F	G	G	G	[S]	K	V	E	I	K

도면22a

중쇄

카바트 - CDR H1

코티아 - CDR H1

결속 - CDR H1

카바트 넘버 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43

IGHV3-30*01 Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y A M H . . W V R Q A P G K

81.39 B1C1 Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F A F H N R A M H . . W V R Q A P G K

카바트 - CDR H2

코티아 - CDR H2

결속 - CDR H2

카바트 넘버 44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C

IGHV3-30*01 G L E W V A V I S Y . . D G S N K Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L

81.39 B1C1 G L E W V A E I Y F . . D G S K Q Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T V F L Q M N S L

카바트 - CDR H3

코티아 - CDR H3

결속 - CDR H3

카바트 넘버 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113

IGHV3-30*01 R A E D T A V Y Y C A R F Q H W G Q G T L V T V S S IGHJ1*01

81.39 B1C1 R E D T A V Y Y C A V P G P I F F P W S Y F . . D H W G Q G T L V T V S S

경쇄, 카파	카바트-CDR L1																																									
	코티아-CDR L1																																									
	접속-CDR L1																																									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36
IGKV3-15*01	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	N	L	A	W	Y		
81.39 SVSH-NYP	E	I	V	[I]	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	[H]	N	L	A	W	Y	

카바트 - CDR L2	코티아 - CDR L2																																						
	접속 - CDR L2																																						
	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
IGKV3-15*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	[G]	A	S	T	R	.	.	.	A	T	[G]	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F	
81.39 SVSH-NYP	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	[V]	Y	[S]	A	S	T	R	.	.	.	A	T	[G]	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F	

카바트-CDR L3	코티아-CDR L3																																										
	접속-CDR L3																																										
72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 A B C D E F 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107	IGKV3-15*01	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	[L]	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	IGKJ4
81.39 SVSH-NYP	T	L	[A]	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	[H]	Y	[E]	N	[Y]	P	[E]	R	.	.	.	[L]	T	F	G	G	G	[S]	K	V	E	I	K		

도면23a

중쇄

카바트 - CDR H1	
코티아 - CDR H1	접속 - CDR H1
카바트 넘버 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43	
IGHV3-30*01 Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y A M H . . W V R Q A P G K	
81.39 SV/SH-NYP[E] V Q L V E S G G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F[A] F[H] N[R] A M H . . W V R Q A P G K	

카바트 - CDR H2

코티아 - CDR H2	접속 - CDR H2
카바트 넘버 44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C	
IGHV3-30*01 G L E W V A V I S Y . . D G S N K Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L	
81.39 SV/SH-NYP G L E W V A[E] I[Y.F] . . D G S[K] Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T[V.F] L Q M N S L	

카바트 - CDR H3

코티아 - CDR H3	접속 - CDR H3
카바트 넘버 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113	
IGHV3-30*01 R A E D T A V Y Y C A R I F Q H W G Q G T L V T V S S IGHJ1*01	
81.39 SV/SH-NYP R[E] E D T A V Y Y C A[Y] P[G] P[F] G I F P P W S Y . . . F[D] H W G Q G[T] L V T V S S	

도면23b

경매, 카피

경제, 카바																																								
카바트-CDRL1																																								
코티아-CDRL1																																								
접속-CDRL1																																								
IGKV3-15*01	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	N	L	A	W	Y
8139B4F1	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	N	L	A	W	Y

[illegible]

IGKV3-15*01	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	I	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	L	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	IGKJ4
81.39 B1F1	T	L	A	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	I	C	Q	H	Y	I	N	W	P	[E.R]	L	T	F	G	G	G	[S]	K	V	E	I	K	

도면24a

중쇄	카바트 - CDR H1	
	코티아 - CDR H1	접속 - CDR H1
	접속 - CDR H1	
카바트 넘버	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43	
IGHV3-30*01	Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S	G F T F S S Y A M H . . W V R Q A P G K
81.39 B1F1	Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S	G F A F H N R A M H . . W V R Q A P G K

카바트 - CDR H2	
코티아 - CDR H2	접속 - CDR H2
카바트 넘버	44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C
IGHV3-30*01	G L E W V A V I S Y . . D G S N K Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L
81.39 B1F1	G L E W V A L I F . . D G S K Q Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T V F L Q M N S L

카바트 - CDR H3	
코티아 - CDR H3	접속 - CDR H3
카바트 넘버	83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113
IGHV3-30*01	R A E D T A V Y Y C A R F Q H W G Q G T L V T V S S IGHJ1*01
81.39 B1F1	R E D T A V Y Y C A V S F I F G I F D W S Y . . F D H W G Q G T L V T V S S

도면24b

경쇄, 카파

			카바트-CDRL1		
			코티아-CDRL1		
			절측-CDRL1		
1	2	3	4	5	6
IGKV3-15*01	E	I	V	M	T
81.39 S/DS	E	I	V	M	T
	Q	S	P	A	T
	L	S	V	S	P
	G	E	R	A	T
	L	S	C	R	A
	S	Q	.	.	.
	.	S	V	D	S
	N	L	A	W	Y

카바트-CDRL2
코티아-CDRL2
절측-CDRL2

	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGKV3-15*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	.	.	.	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F		
81.39 SVDS	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	Y	S	A	S	T	R	.	.	.	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F			

카바트-CDRL3
코티아-CDRL3
절측-CDRL3

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107
IGKV3-15*01	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	.	.	.	L	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	IGKJ4	
81.39 S/DS	T	L	A	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	H	Y	T	N	W	P	P	R	.	.	L	T	F	G	G	G	S	K	V	E	I	K	

도면25a

중쇄

카바트-CDR H1

코티아-CDR H1

접속-CDR H1

카바트-넘버 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43

IGHV3-30*01 Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y A M H . . W V R Q A P G K

81.39 SVDS E V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F A F H N R A M H . . W V R Q A P G K

카바트-CDR H2

코티아-CDR H2

접속-CDR H2

카바트-넘버 44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C

IGHV3-30*01 G L E W V A V I S Y . . D G S N K Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L

81.39 SVDS G L E W V A E I Y F . . D G S K Q Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T V F L Q M N S L

카바트-CDR H3

코티아-CDR H3

접속-CDR H3

카바트-넘버 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113

IGHV3-30*01 R A E D T A V Y Y C A R F Q H W G Q G T L V T V S S IGHJ*01

81.39 SVDS R E D T A V Y Y C A T S F I F G I F W S Y . . F D H W G Q G I L V T V S S

도면25b

경쇄, 카파

경쇄, 카바트	카바트-CDR L1																																									
	코티아-CDR L1																																									
	접속-CDR L1																																									
IGKV3-15*01	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36
81.39 SVSS	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	N	L	A	W	Y	

카바트 - CDR L2
코티아 - CDR L2
접속 - CDR L2

37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 A B C D E 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71

IGKV3-15*01 Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S T R A T G I P A R F S G S G S G T E F

81.39 SVSS Q Q K P G Q A P R L L Y S A S T R A T G I P A R F S G S G S G T E F

카바트 - CDR L3
코티아 - CDR L3
접속 - CDR L3

72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 A B C D E F 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107

IGKV3-15*01 T L T I S S L Q S E D F A V Y Y C Q Q Y N N W P L T F G G G T K V E I K IGKJ4

81.39 SVSS T L A I S S L Q S E D F A V Y Y C Q H Y T N W P E R L T F G G G S K V E I K

도면26a

중쇄

		카바트 - CDR H1	
		코티아 - CDR H1	접속 - CDR H1
카바트 넘버	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43		
IGHV3-30*01	Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S	G F T F S S Y A M H . . W V R Q A P G K	
81.39 SVSS	Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S	G F A F H N R A M H . . W V R Q A P G K	

		카바트 - CDR H2	
		코티아 - CDR H2	접속 - CDR H2
카바트 넘버	44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C		
IGHV3-30*01	G L E W V A V I S Y . . D G S N K Y Y A D S V K G	R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L	
81.39 SVSS	G L E W V A I I F . . D G S K Q Y Y A D S V K G	R F T I S R D N S K N T V F L Q M N S L	

		카바트 - CDR H3	
		코티아 - CDR H3	접속 - CDR H3
카바트 넘버	83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113		
IGHV3-30*01	R A E D T A V Y C A R F Q H	W G Q G T L V T V S S IGHJ1*01	
81.39 SVSS	R E D T A V Y C A V I F G F I F W S I . . F D H	W G Q G I L V T V S S	

도면26b

경쇄, 카파

경쇄, 카바																																					카바트-CDRL1		절측-CDRL1				
																																					코티아-CDRL1						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36	
	IGKV3-15*01			E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	N	L	A	W	Y
	81.39 SVDH			E	I	V	[E];	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	[D];[H]	N	L	A	W	Y

		카바트-CDR L2		절측-CDR L2																																				
		코티아-CDR L2																																						
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	
IGKV3-15*01		Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F
81.39 SVDH		Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	[Y]	Y	[S];	A	S	T	R	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F

			카바트-CDRL3		절측-CDRL3																																						
			코티아-CDRL3																																								
72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107		
IGKV3-15*01			T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	L	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	
81.39 SVDH			T	L	[A];	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	[E];	Y	[T];	N	W	P	[P];	R	.	.	.	L	T	F	G	G	G	[S];	K	V	E	I	K

도면27a

중쇄

카바트 - CDR H1	
코티아 - CDR H1	접속 - CDR H1
IGHV3-30*01	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43
81.39 SVDH	Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y A M H . . W V R Q A P G K

카바트 - CDR H2	
코티아 - CDR H2	접속 - CDR H2

카바트 넘버	44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C
IGHV3-30*01	G L E W V A V I S Y . . D G S N K Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L
81.39 SVDH	G L E W V A Q I L F . . D G S K Q Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T V F L Q M N S L

카바트 - CDR H3	
코티아 - CDR H3	접속 - CDR H3

카바트 넘버	83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113
IGHV3-30*01	R A E D T A V Y Y C A R F Q H W G Q G T L V T V S S IGHJ1*01
81.39 SVDH	R E D T A V Y Y C A V P G P T F G I F P W S Y . . . F D H W G Q G T L V T V S S

도면27b

경쇄, 카파

경쇄, 카파	카바트 - CDR L1																																									
	코티아 - CDR L1																																									
	결속 - CDR L1																																									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36
IGKV3-15*01	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R A S Q S V S S N L A W Y																		
81.39 SVSH	E	I	V	[L:]	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R A S Q S V S [H:] N L A W Y																		

카바트 - CDR L2
코티아 - CDR L2
결속 - CDR L2

	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGKV3-15*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	.	.	.	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F		
81.39 SVSH	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	[V:]	Y	[S:]	A	S	T	R	.	.	.	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F		

카바트 - CDR L3
코티아 - CDR L3
결속 - CDR L3

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	
IGKV3-15*01	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	I	L	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	IGKJ4
81.39 SVSH	T	L	[A:]	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	[H:]	Y	[T:]	N	W	P	[P:]	R	.	.	.	I	L	T	F	G	G	G	[S:]	K	V	E	I	K

도면28a

중쇄

		카바트 - CDR H1	
		코티아 - CDR H1	접속 - CDR H1
카바트 넘버	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43		
IGHV3-30*01	Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y A M H . .		
81.39 SVSH	E V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F A F H N E A M H . .		

		카바트 - CDR H2	
		코티아 - CDR H2	접속 - CDR H2
카바트 넘버	44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C		
IGHV3-30*01	G L E W V A V I S Y . . D G S N K Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L		
81.39 SVSH	G L E W V A E I Y F . . D G S K Q Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T V F L Q M N S L		

		카바트 - CDR H3	
		코티아 - CDR H3	접속 - CDR H3
카바트 넘버	83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113		
IGHV3-30*01	R A E D T A V Y Y C A R I F Q H W G Q G T L V T V S S IGHJ*01		
81.39 SVSH	R E B D T A V Y Y C A Y P G P F G I F P P W S Y . . F D H W G Q G T L V T V S S		

경쇠, 카퍼

정제, 카파

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36
IGKV3-15*01	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	N	L	A	W	Y
81.39SV/SH.NFP	E	I	V	[T]	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	[H]	N	L	A	W	Y

카바트-CDRL1
코티아-CDRL1

접속-CDRL1

카바트 - CDR L2
코티아 - CDR L2
접촉 - CDR L2

	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGK/3-15*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F	
81.33S/SH-NFP	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	[V:Y	[S:]	A	S	T	R	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F		

키버트 - CDR L3
코티아 - CDR L3
접촉 - CDR L3

IGK/3-1501	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	I	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	L	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	IGK4
81.33SVH.NFP	T	L	[S]	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	I	C	Q	[H]	[Y]	[N]	[E]	[P]	[R]	L	T	F	G	G	G	[S]	K	V	E	I	K	

중쇄

		카바트 - CDR H1	
		코티아 - CDR H1	접속 - CDR H1
카바트 넘버	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43		
IGH/3-30*01	Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y A M H . . W V R Q A P G K		
81.39SVSH.NFP [E]	V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F A F H N R A M H . . W V R Q A P G K		

카바트 - CDR H2	
코티아 - CDR H2	접속 - CDR H2

카바트 넘버	44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C
IGH/3-30*01	G L E W V A V I S Y . . D G S N K Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L
81.39SVSH.NFP	G L E W V A [E] I [Y F] . . D G S [K Q] Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T [V F] L Q M N S L

카바트 - CDR H3	
코티아 - CDR H3	접속 - CDR H3

카바트 넘버	83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I U K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113
IGH/3-30*01	R A E D T A V Y Y C A R I F Q H W G Q G T L V T V S S IGHJ*01
81.39SVSH.NFP	R [E] E D T A V Y Y C A [Y F] G F I F I F W S Y . . . F [D] H W G Q G [I] L V T V S S

도면29b

경쇄, 카파

카바트 - CDR L1
코티아 - CDR L1
절속 - CDR L1

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 A B C D E F 28 29 30 31 32 33 34 35 36

IGKV3-15*01 E I V M T Q S P A T L S V S P G E R A T L S C R A S Q S V S S N L A W Y

81.39 SVDS.F E I V [I:] T Q S P A T L S V S P G E R A T L S C R A S Q S V [D:] S N L A W Y

카바트 - CDR L2
코티아 - CDR L2
절속 - CDR L2

37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 A B C D E 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71

IGKV3-15*01 Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S T R A T G I P A R F S G S G T E F

81.39 SVDS.F Q Q K P G Q A P R L L [V:] Y [S:] A S T R A T G I P A R F S G S G T E F

카바트 - CDR L3
코티아 - CDR L3
절속 - CDR L3

72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 A B C D E F 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107

IGKV3-15*01 T L T I S S L Q S E D F A V Y Y C Q Q Y N N W P L T F G G G T K V E I K [GK]4

81.39 SVDS.F T L [A:] I S S L Q S E D F A V Y Y C Q [H:] Y [E:] N [E:] P [E:] R L T F G G G [S:] K V E I K

도면30a

중쇄

카바트 - CDR H1	
코티아 - CDR H1	접속 - CDR H1

카바트 넘버 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43

IGHV3-30*01 Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y A M H . . W V R Q A P G K

81.39 SVDS.F E V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F A F H N R A M H . . W V R Q A P G K

카바트 - CDR H2	
코티아 - CDR H2	접속 - CDR H2

카바트 넘버 44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C

IGHV3-30*01 G L E W V A V I S Y . . D G S N K Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L

81.39 SVDS.F G L E W V A E I F . . D G S K Q Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T V F L Q M N S L

카바트 - CDR H3	
코티아 - CDR H3	접속 - CDR H3

카바트 넘버 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113

IGHV3-30*01 R A E D T A V Y C A R F Q H W G Q G T L V T V S S IGHJ1*01

81.39 SVDS.F R E D T A V Y C A T P G P I F G I F P P W S Y . . F D H W G Q G I L V T V S S

경쇄, 카파

경제, 카퍼																																				카바트-CDR L1										코티아-CDR L1										접속-CDR L1									
IGKV-3-15*01	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	[D]	S	N	L	A	W	Y																								
81.39 S/D.S.Y	E	I	V	[E]	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	[D]	S	N	L	A	W	Y																								

카바트 - CDR L2
코티아 - CDR L2
접속 - CDR L2

37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGKV3-15*01 Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S T R A T G I P A R F S G S G T E F																																							
81.39 S/VS.Y Q Q K P G Q A P R L L [Y] Y [E] A S T R A T G I P A R F S G S G T E F																																							

카바트 - CDR L3
코티아 - CDR L3
접속 - CDR L3

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	
IGKV3-15*01 T L T I S S L Q S E D F A V Y Y C Q Q Y N N W P L T F G G G T K V E I K IGK4																																										
81.39 S/VS.Y T L [A] I S S L Q S E D F A V Y Y C Q [H] Y [T] N [Y] P [E.R] L T F G G G [S] K V E I K																																										

도면31a

중세		카바트 - CDR H1	
		코티아 - CDR H1	접속 - CDR H1
카바트 넘버	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43		
IGHV3-30*01	Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y A M H . . W V R Q A P G K		
81.39 SVDS.Y	E V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F A F H N R A M H . . W V R Q A P G K		

카바트 - CDR H2	
코티아 - CDR H2	
접속 - CDR H2	
카바트 넘버	44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C
IGHV3-30*01	G L E W V A V I S Y . . D G S N K Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L
81.39 SVDS.Y	G L E W V A E I T F . . D G S K Q Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T Y F L Q M N S L

카바트 - CDR H3	
코티아 - CDR H3	
접속 - CDR H3	
카바트 넘버	83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113
IGHV3-30*01	R A E D T A V Y Y C A R F Q H W G Q G T L V T V S S IGHJ1*01
81.39 SVDS.Y	R E D T A V Y Y C A V P G P I F G I F P W S Y . . . F D H W G Q G T L V T V S S

도면31b

경쇠, 카프라

경세, 카파

카바트-CDR L1

코티아-CDR L1

집속-CDR L1

IGKV3-15*01

E I V M T Q S P A T L S V S P G E R A T L S C R A S Q S V S S N L A W Y

39.29D2C4

E T T L T Q S P A T L S V S P G E R A T L S C R A S Q [V T S H N L A W Y

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

[illegible]

중쇄	카바트 - CDR H1																																												
	코티아 - CDR H1																																												
	절측 - CDR H1																																												
카바트 넘버	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	A	B	36	37	38	39	40	41	42	43
IGHV3-30*01	Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	V	V	Q	P	G	R	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	S	Y	A	M	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K	
39.29D2C4	E	V	Q	L	V	Q	S	G	G	V	V	Q	P	G	K	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	I	T	F	S	S	Y	A	V	H	.	.	W	V	R	Q	A	P	G	K	

중쇄	카바트 - CDR H2	
	코티아 - CDR H2	
	절측 - CDR H2	
카바트 넘버	44	45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C
IGHV3-30*01	G	L E W V A V I S Y . . D G S N K Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L
39.29D2C4	G	L E W V E I I S Y . . D G A N Q Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T V Y L Q M N S L

중쇄	카바트 - CDR H3	
	코티아 - CDR H3	
	절측 - CDR H3	
카바트 넘버	83	84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113
IGHV3-30*01	R	A E D T A V Y Y C A R F D Y W G Q G T L V T V S S IGHJ4
39.29D2C4	R	E D T A V Y Y C A V L P G P V F G I F P P W S Y . . F D N W G Q G I L V T V S S

경매, 카피

정제, 키워드

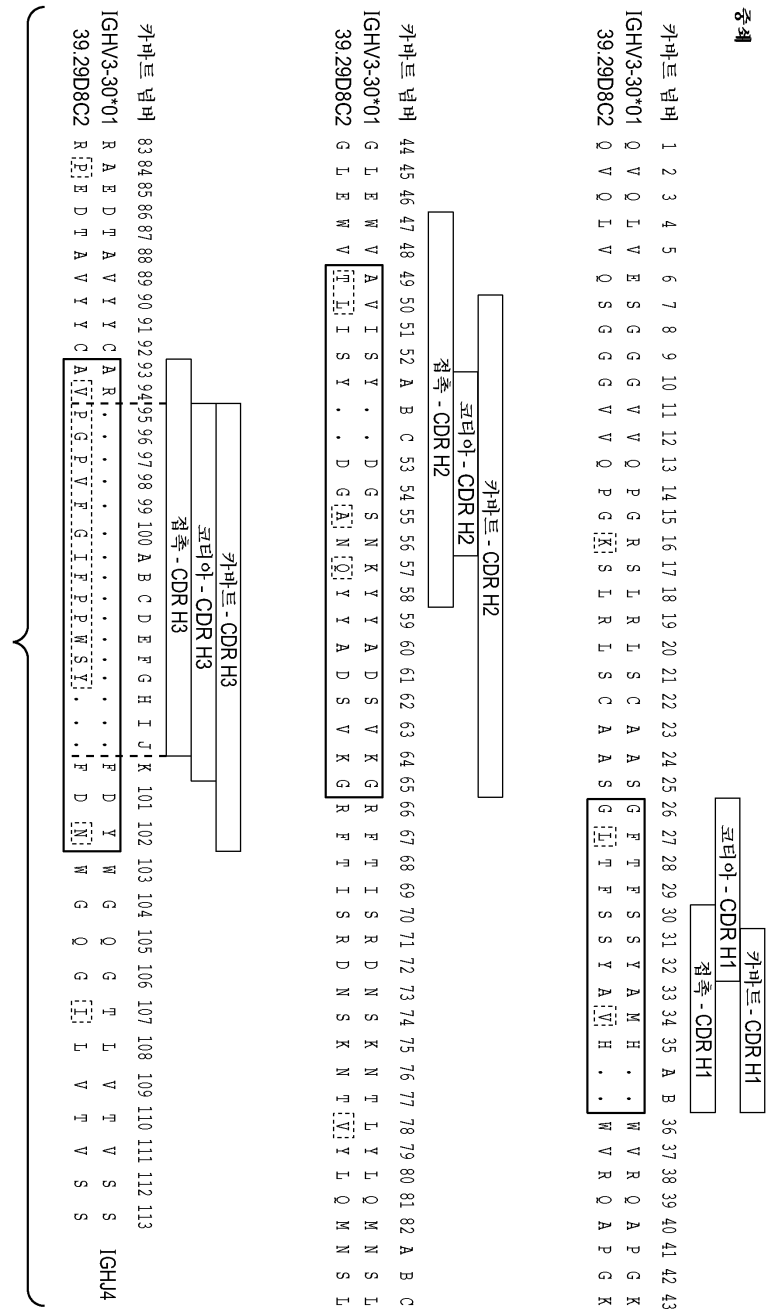
																																		카바트-CDRL1																															
																																		코티아-CDRL1																접속-CDRL1															
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36																								
IGKV3-15*01	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	N	L	A	W	Y																								
39.29D8C2	E	I	V	[I]	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	[V]	I	S	H	N	L	A	W	Y																								

카바트 - CDR L2	
코타아 - CDR L2	
37	38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 A B C D E 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71
IGKV3-15*01 Q Q K P G Q A P R L L I Y	G A S T R A T G I P A R F S G S G S G T E F
39.2298C2 Q Q K P G Q A P R L L I Y	G A S T R A S G I P A R F S G S G S G T I D Y

		카바트 - CDR L3		코티아 - CDR L3		접촉 - CDR L3	
IGKV3-15*01	T L T I S S L Q S E D F A V Y Y C	Q Q Y N N W P I L T	F G G G T K V E I K	IGKJ4			
3929D8C2	T L T I S L Q S E D F A V Y Y C	Q H Y S N W P P R I L T	F G G G T K V E I K				

도면33a

도면33b



경쇄, 카파

경쇄, 카바																																				카바트-CDRL1		코티아-CDRL1		절측-CDRL1	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36
IGKV3-15*01 E I V M T Q S P A T L S V S P G E R A T L S C R A S Q S V S S N L A W Y																								R A S Q		[V] I S [H] N L A W Y															
39.29NCV1 E I V [I] T Q S P A T L S V S P G E R A T L S C R A S Q																								[V] I S [H] N L A W Y																	

카바트 - CDR L2
코티아 - CDR L2
절측 - CDR L2

37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGKV/3-15*01 Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S T R A T G I P A R F S G S G T E F																																							
39.29NCV1 Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S T R A [S] G I P A R F S G S G T [D] Y																																							

카바트 - CDR L3
코티아 - CDR L3
절측 - CDR L3

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	
IGKV/3-15*01 T L T I S S L Q S E D F A V Y Y C Q Q Y N N W P L T F G G G T K V E I K																																										
39.29NCV1 T L T I [T] S L Q [E] E D F A V Y Y C Q [H] Y [S] N W P [P.R] L T F G G G T K V E I K																																										

도면34a

중쇄

카바트 - CDR H1	
코티아 - CDR H1	접속 - CDR H1
카바트 넘버 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43	
IGHV3-30*01 Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y A M H . . W V R Q A P G K	
39.29NCv1 Q V Q L V Q S G G V V Q P G R S L S C A A S G P T F S S Y A V H . . W V R Q A P G K	

카바트 - CDR H2	
코티아 - CDR H2	접속 - CDR H2
카바트 넘버 44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C	
IGHV3-30*01 G L E W V A V I S Y . . D G S N K Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L	
39.29NCv1 G L E W V I S Y . . D G A N Q Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T V Y L Q M N S L	

카바트 - CDR H3	
코티아 - CDR H3	접속 - CDR H3
카바트 넘버 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113	
IGHV3-30*01 R A E D T A V Y C A R F D Y W G Q G T L V T V S S IGHJ4	
39.29NCv1 R P E D T A V Y C A V P G P V F G I F P W S Y . . F D N W G Q G I L V T V S S	

도면34b

경세, 카파

경세, 카파																																					카바트 - CDR L1				
																																					코티아 - CDR L1				
																																					절측 - CDR L1				
GK/V3-15*01	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	S	V	S	S	N	L	A	W	Y
39,29D8E7	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R	A	S	Q	[V]	[I]	[S]	[H]	N	L	A	W	Y

카바트 - CDR L2
코티아 - CDR L2
절측 - CDR L2

37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGKV3-15*01 Q Q K P G Q A P R L L I Y													G A S T R A T G I P A R F S G S G T E F																										
39,29D8E7 Q Q K P G Q A P R L L I Y													G A S T R A S G I P A R F S G S G T D Y																										

카바트 - CDR L3
코티아 - CDR L3
절측 - CDR L3

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107
IGKV3-15*01 T L T I S S L Q S E D F A V Y Y C																	Q Q Y N N W P L T F G G G T K V E I K										IGKJ4														
39,29D8E7 T L T I T S L Q S E D F A V Y Y C																	Q H Y S N W P P R L T F G G G T K V E I K																								

도면35a

중쇄

카바트 - CDR H1	
코티아 - CDR H1	접속 - CDR H1
카바트 넘버	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43
IGHV3-30*01	Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y A M H . . W V R Q A P G K
39.29D8E7	Q V Q L V Q S G G V V Q P G K S L R L S C A A S G I T F S S Y A V H . . W V R Q A P G K

카바트 - CDR H2	
코티아 - CDR H2	접속 - CDR H2
카바트 넘버	44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C
IGHV3-30*01	G L E W V A V I S Y . . D G S N K Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L
39.29D8E7	G L E W V I E I S Y . . D G A N Q Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T V Y L Q M N S L

카바트 - CDR H3	
코티아 - CDR H3	접속 - CDR H3
카바트 넘버	83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113
IGHV3-30*01	R A E D T A V Y Y C A R F D Y W G Q G T L V T V S S IGHJ4
39.29D8E7	R E D T A V Y Y C A V I P G F F G I F P W S Y . . F D N W G Q G I L V T V S S

도면35b

경쇄, 카파																																					카바트 - CDR L1							
																																					코터아 - CDR L1							
																																					결속 - CDR L1							
IGKV3-15*01	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R A S Q S V S S N L A W Y																				
39.29.NFPP	E	I	V	[L:]	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R A S Q [V-I] S [H] N L A W Y																				

카바트-CDR L2
코티아-CDR L2
접속-CDR L2

37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 A B C D E 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71

IGKV3-15*01 Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S T R A T G I P A R F S G S G S G T E F

39.29.NFPP Q Q K P G Q A P R L L I Y G A S T R A [S] G I P A R F S G S G S G T [D] Y

카바트-CDR L3
코티아-CDR L3
접속-CDR L3

72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 A B C D E F 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107

IGKV3-15*01 T L T I S S L Q S E D F A V Y Y C Q Q Y N N W P L T F G G G T K V E I K IGK4

39.29.NFPP T L T I [T] S L Q S E D F A V Y Y C Q [H] Y [S] N [T] P [E] R L T F G G G T K V E I K

도면36a

중쇄

카바트 - CDR H1	
코타아 - CDR H1	접속 - CDR H1
카바트 넘버 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43	
IGHV3-30*01 Q V Q L V E S G G V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y A M H . . W V R Q A P G K	
39.29.NFPP E V Q L V Q S G G V V Q P G K S L R L S C A A S G I T F S S Y A Y H . . W V R Q A P G K	

카바트 - CDR H2	
코타아 - CDR H2	접속 - CDR H2

카바트 넘버 44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C	
IGHV3-30*01 G L E W V A V I S Y . . D G S N K Y T A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L	
39.29.NFPP G L E W V T I I S Y . . D G A N Q Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T Y Y L Q M N S L	

카바트 - CDR H3	
코타아 - CDR H3	접속 - CDR H3

카바트 넘버 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113	
IGHV3-30*01 R A E D T A V Y C A R F D Y W G Q G T L V T V S S IGHJ4	
39.29.NFPP R E D T A V Y C A T P G P V F G F P W S Y . . F D N W G Q G I L V T V S S	

도면36b

경쇄, 카파

경제, 카바																																					카바트-CDRL1		접속-CDRL1						
																																					코티아-CDRL1								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32		33	34	35	36		
GKV3-15*01	E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R A S Q S V S S N L A W Y										R A S Q [Y-T] S [H] N L A W Y											
39.29/NVPP	E	I	V	[T]	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R A S Q [Y-T] S [H] N L A W Y												R A S Q [Y-T] S [H] N L A W Y									

카바트-CDRL2
코티아-CDRL2
접속-CDRL2

37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	
IGKV3-15*01			Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G A S T R A T G I P A R F S G S G T E F										G A S T R A [S] G I P A R F S G S G T [D] Y														
39.29.NVPP			Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G A S T R A [S] G I P A R F S G S G T [D] Y										G A S T R A [S] G I P A R F S G S G T [D] Y														

카바트-CDRL3
코티아-CDRL3
접속-CDRL3

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107													
IGKV3-15*01			T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q Q Y N N W P L T F G G G T K V E I K											Q [H] Y [S] N [Y] P [P] R L T F G G G T K V E I K												Q [H] Y [S] N [Y] P [P] R L T F G G G T K V E I K											
39.29.NVPP			T	L	T	I	[T]	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q [H] Y [S] N [Y] P [P] R L T F G G G T K V E I K											Q [H] Y [S] N [Y] P [P] R L T F G G G T K V E I K												Q [H] Y [S] N [Y] P [P] R L T F G G G T K V E I K											

도면37a

중쇄

카바트 - CDR H1	
코타아 - CDR H1	접속 - CDR H1
카바트 넘버 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43	
IGHV3-30*01 Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y A M H . . W V R Q A P G K	
39.29.NYPP E V Q L V Q S G G V V Q P G K S L R L S C A A S G T F S S Y A V H . . W V R Q A P G K	

카바트 - CDR H2	
코타아 - CDR H2	접속 - CDR H2
카바트 넘버 44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C	
IGHV3-30*01 G L E W V A V I S Y . . D G S N K Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L	
39.29.NYPP G L E W V E I S Y . . D G A N Q Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T V Y L Q M N S L	

카바트 - CDR H3	
코타아 - CDR H3	접속 - CDR H3
카바트 넘버 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113	
IGHV3-30*01 R A E D T A V Y C A R F D Y W G Q G T L V T V S S IGHJ4	
39.29.NYPP R D E D T A V Y C A V P G P V F G I F P P S Y . . . F D N W G Q G I L V T V S S	

도면37b

경쇄, 카파

카바트 - CDR L1		
코티아 - CDR L1		
절측 - CDR L1		
1	2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 A B C D E F 28 29 30 31 32 33 34 35 36	
IGKV3-15*01	E I V M T Q S P A T L S V S P G E R A T L S C	R A S Q S V S S N L A W Y
39.29.NW/PP	E I V [I] T Q S P A T L S V S P G E R A T L S C	R A S Q [V] S [H] N L A W Y

카바트 - CDR L2
코티아 - CDR L2
절측 - CDR L2

37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 A B C D E 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71	
IGKV3-15*01	Q Q K P G Q A P R L L I Y
39.29.NW/PP	Q Q K P G Q A P R L L I Y

카바트 - CDR L3
코티아 - CDR L3
절측 - CDR L3

72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 A B C D E F 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107	
IGKV3-15*01	T L T I S S L Q S E D F A V Y Y C
39.29.NW/PP	T L T I [T] S L Q S E D F A V Y Y C

Q Q Y N N W P L T
Q [H] Y [S] N W P [P.R] L T

도면38a

중쇄

카바트 넘버	카바트 - CDR H1	
	코티아 - CDR H1	접속 - CDR H1
IGHV3-30*01	Q V Q L V E S G G V V Q P G R S L R L S C A A S G F T F S S Y A M H . .	W V R Q A P G K
39.29.NWPP	E V Q L V Q S G G V V Q P G K S L R L S C A A S G I T F S S Y A Y H . .	W V R Q A P G K

카바트 - CDR H2	
코티아 - CDR H2	접속 - CDR H2

카바트 넘버	44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C
IGHV3-30*01	G L E W V A V I S Y . . D G S N R Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L
39.29.NWPP	G L E W V E I I S Y . . D G A N Q Y Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T Y Y L Q M N S L

카바트 - CDR H3	
코티아 - CDR H3	접속 - CDR H3

카바트 넘버	83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113
IGHV3-30*01	R A E D T A V Y C A R F D Y W G Q G T L V T V S S IGHJ4
39.29.NWPP	R E D T A V Y C A V P G P V F G I F P W S Y . . F D N W G Q G I L V T V S S

도면38b

경계, 카파

			카바트-CDRL1			
			코티아-CDRL1		접속-CDRL1	
1	2	3	4	5	6	7
IGK/3-15*01	E	I	V	M	T	Q
39.18B11	E	I	V	T	Q	S
						P
						A
						T
						L
						S
						V
						S
						P
						G
						E
						R
						T
						L
						S
						C
						R
						A
						S
						Q
						.
						.
						.
						.
						S
						V
						A
						N
						L
						A
						W
						Y

카바트-CDRL2
코티아-CDRL2
접속-CDRL2

37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGK/3-15*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F
39.18B11	Q	Q	K	P	G	Q	S	P	R	L	L	I	Y	G	A	S	T	R	D	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F

카바트-CDRL3
코티아-CDRL3
접속-CDRL3

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	
IGKV3-15*01	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	Y	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	IGKJ2
39.18B11	T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	Y	N	N	W	P	P	M	.	.	.	Y	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	

도면39a

중쇄

		카바트 - CDR H1	
		코티아 - CDR H1	접속 - CDR H1
카바트 넘버	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43		
IGHV1-69*01	Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G T F S S Y A I S . . W V R Q A P G Q		
39.18B11	E V Q L V Q S G A E V K K P G S S M K V S C K A S G S T F S N Y G I S . . W V R Q A P G Q		

카바트 - CDR H2	
코티아 - CDR H2	접속 - CDR H2

카바트 넘버	44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C
IGHV1-69*01	G L E W M G G I I P . . I F G T A N Y A Q K F Q G R V T I T A D E S T S T A Y M E L S S L
39.18B11	G L E W M G G I I P . . I F G A A N Y A Q K F Q G R V T I T A D E S T S T V Y M E Y R S L

카바트 - CDR H3	
코티아 - CDR H3	접속 - CDR H3

카바트 넘버	83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113
IGHV1-69*01	R S E D T A V Y C A R F Q H W G Q G T L V T V S S IGHJ1*01
39.18B11	R S E D T A V Y C A R R Q Q L Y K G Y Y H H W G Q G T L V T V S S

도면39b

경쇄, 카파

																																				카바트-CDR L1		절충-CDR L1			
																																				코티아-CDR L1					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36
IGKV3-15*01			E	I	V	M	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	A	T	L	S	C	R A S Q S V [A][N] N L A W Y															
39.18.E12			E	I	V	[E]	T	Q	S	P	A	T	L	S	V	S	P	G	E	R	[Y]	T	L	S	C	R A S Q S V [A][N] N L A W Y															

카바트-CDR L2
코티아-CDR L2
절충-CDR L2

	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71																																												
IGKV3-15*01	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	Y	<table><tr><td>G</td><td>A</td><td>S</td><td>T</td><td>R</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>A</td><td>T</td><td>G</td><td>I</td><td>P</td><td>A</td><td>R</td><td>F</td><td>S</td><td>G</td><td>S</td><td>G</td><td>S</td><td>G</td><td>T</td><td>E</td><td>F</td></tr><tr><td>G</td><td>A</td><td>S</td><td>T</td><td>R</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>.</td><td>[D]</td><td>T</td><td>G</td><td>I</td><td>P</td><td>A</td><td>R</td><td>F</td><td>S</td><td>G</td><td>S</td><td>G</td><td>S</td><td>G</td><td>T</td><td>E</td><td>F</td></tr></table>																	G	A	S	T	R	A	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F	G	A	S	T	R	[D]	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F
G	A	S	T	R	A	T	G	I																		P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F																																									
G	A	S	T	R	[D]	T	G	I	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F																																																										
39.18.E12	Q	Q	K	P	G	Q	[S]	P	R	L	L	I	Y																																																																							

카바트-CDR L3
코티아-CDR L3
절충-CDR L3

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107																					
IGKV3-15*01			T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C																			Q	Q	Y	N	N	W	P	Y	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	IGK12
39.18.E12			T	L	T	I	S	S	L	Q	S	E	D	F	A	V	Y	Y	C																			Q	Q	Y	N	N	W	P	[P.M].	Y	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K

도면40a

중쇄

		카바트 - CDR H1	
		코터아 - CDR H1	
		접속 - CDR H1	
카바트 넘버	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43		
IGHV1-69*01	Q V Q L V Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G T F S S Y A I S . .	W V R Q A P G Q	
39.18.E12	Q V Q L V Q S G A [G] V K K P G S S [M] K V S C K A S G [S] I F S [N] Y [G] I S . .	W V R Q A P G Q	

		카바트 - CDR H2	
		코터아 - CDR H2	
		접속 - CDR H2	
카바트 넘버	44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C		
IGHV1-69*01	G L E W M [G G I I P . . I F G T A N Y A Q K F Q G R V T I T A D E S T S T A Y M E L S S L		
39.18.E12	G L E W M [G G I I P . . I F G [X] A N Y A Q K F Q G R V T I T A D E S T S T [Y] Y M E [V] R [S] L		

		카바트 - CDR H3	
		코터아 - CDR H3	
		접속 - CDR H3	
카바트 넘버	83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J *K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113		
IGHV1-69*01	R S E D T A V Y C A R F Q H W G Q G T L V T V S S IGHJ1*01		
39.18.E12	R S E D T A V Y C A R [R] Q Q L Y K G Y [Y] H H W G Q G T L V T V S S		

도면40b

경쇄, 카파

카바트 - CDR L1		
코티아 - CDR L1		
접속 - CDR L1		
1	2	3
4	5	6
7	8	9
10	11	12
13	14	15
16	17	18
19	20	21
22	23	24
25	26	27
A	B	C
D	E	F
28	29	30
31	32	33
34	35	36
IGKV1-5*03 D I Q M T Q S P S T L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I S S W L A W Y		
36.89 D I V M T Q S P S T L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I G N W L A W Y		

카바트 - CDR L2
코티아 - CDR L2
접속 - CDR L2

37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGKV1-5*03 Q Q K P G K A P K L L I Y K A S S L E S G V P S R F S G S G S G T E F																																							
36.89 Q Q K P G K A P K L L I Y K V S T L E S G V P S R F S G S G S G T E F																																							

카바트 - CDR L3
코티아 - CDR L3
접속 - CDR L3

72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	
IGKV1-5*03 T L T I S S L Q P D D F A T Y Y C Q Q Y N S Y S Y T F G Q G T K L E I K IGKJ2																																										
36.89 T L T I N S L Q P D D F A T Y Y C Q R Y T S N S Q G F T F G Q G T K L E I K																																										

도면41a

중쇄

카바트 - CDR H1	
코티아 - CDR H1	결속 - CDR H1
카바트 넘버 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43	
IGHV1-18*01 Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T S Y G I S . . W V R Q A P G Q	
36.89 Q V Q L V Q S G A E [K] P G A S V K V S C K [S] G Y [S] F [N] Y G I [N] . .	

카바트 - CDR H2	
코티아 - CDR H2	결속 - CDR H2
카바트 넘버 44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C	
IGHV1-18*01 G L E W M G W I S A . . Y N G N T N Y A Q K L Q G R V T M T T D T S T S T A Y M E L R S L	
36.89 G L E W M G W I S A . . Y [T] G N T [H] Y A [K] N [F] E G R V T [I] T T D T S T S T A Y M E [V] R S L	

카바트 - CDR H3	
코티아 - CDR H3	결속 - CDR H3
카바트 넘버 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113	
IGHV1-18*01 R S D D T A V Y C A R F Q H W G Q G T L V T V S S IGHJ1*01	
36.89 R S D D [S] A V Y [F] C A R [M] T [Q] G V V T I Y I R [G] . . D Y W G Q G T I V T V S S	

도면41b

경쇄, 램다

			카바트-CDRL1	
			코티아-CDRL1	
			접속-CDRL1	
카바트-람버	1	2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 A B C D E F 28 29 30 31 32 33 34 35 36		
IGLV1-44*01	Q	S V L T Q P P S . A S G T P G Q R V T I S C	S G S S S N . . . I G S N T V N W Y	
9.01F3	S	S E L T Q P P S . A S G T P G Q R V T I S C	S G S E S N . . . I G E N E V E W Y	

			카바트-CDRL2																																																							
			코티아-CDRL2																																																							
			접속-CDRL2																																																							
카바트-람버	37	38			39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	A	B	67	68	69	70	71														
IGLV1-44*01	Q	Q	L	P	G	T	A	P	K	L	L	I	Y	S																		N	N	Q	R	P	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	K	.	.	S	G	T	S	A
9.01F3	Q	Q	[T]	P	G	T	A	P	K	L	L	I	Y	S																		N	[T]	E	R	P	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	K	.	.	S	G	T	S	A

			카바트-CDRL3																																								
			코티아-CDRL3																																								
			접속-CDRL3																																								
카바트 램버	72	73			74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106
IGLV1-44*01	S	L	A	I	S	G	L	Q	S	E	D	E	A	D	Y	Y	C	A	A	W	D	D	S	L	N	G	Y	V	F	G	T	G	T	K	V	T	V	L	IGLJ1
9.01F3	S	L	A	I	S	G	L	Q	S	E	D	E	A	D	Y	Y	C	A	A	W	D	D	E	L	N	G	E	V	F	G	E	T	K	V	T	V	L		

도면42a

중쇄

		카바트-CDR H1	
		코티아-CDR H1	접속-CDR H1
카바트 넘버	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 A B 36 37 38 39 40 41 42 43		
IGHV1-2*02	Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S	G Y T F T G Y Y M H . .	W V R Q A P G Q
9.01F3	Q V Q L V Q S G A E V K Q P G A S V K V S C K A S	G Y T F N A Y I H . .	W V R Q A P G Q

카바트-CDR H2	
코티아-CDR H2	접속-CDR H2

카바트 넘버	44 45 46 47 48 49 50 51 52 A B C 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 A B C
IGHV1-2*02	G L E W M G W I N P . . N S G G T N Y A Q K F Q G R V T M T R D T S I S T A Y M E L D R L
9.01F3	G L E W M G W I N P . . N F G G T H Y A R K F Q G R V T M T R D A S I N T A Y M E L D R L

카바트-CDR H3	
코티아-CDR H3	접속-CDR H3

카바트 넘버	83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 A B C D E F G H I J K 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113
IGHV1-2*02	R S D D T A V Y Y C A R M D V W G Q G T T V T V S S IGHJ6*
9.01F3	S D D T A V Y Y C V R A A A V I M D Q F Y K . . M D V W G Q G T I V T V S S 01/02/04

인간 배선



도면42b

정체, 카파

경쇄, 카파																																					카바트 - CDR L1					
																																					코티아 - CDR L1					
																																					접속 - CDR L1					
카바트 넘버	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	A	B	C	D	E	F	28	29	30	31	32	33	34	35	36
IGKV2-30*01	D	V	V	M	T	Q	S	P	L	S	L	P	V	T	L	G	Q	P	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	S	L	V	Y	S	.	D	G	N	T	Y	L	N	W	F
23.06C2	D	I	Q	E	T	Q	S	P	L	S	F	P	V	T	L	G	Q	P	A	S	I	S	C	R	S	S	Q	S	L	I	Y	T	.	D	G	F	T	Y	L	S	W	Y

카바트 - CDR L2
코티아 - CDR L2
접속 - CDR L2

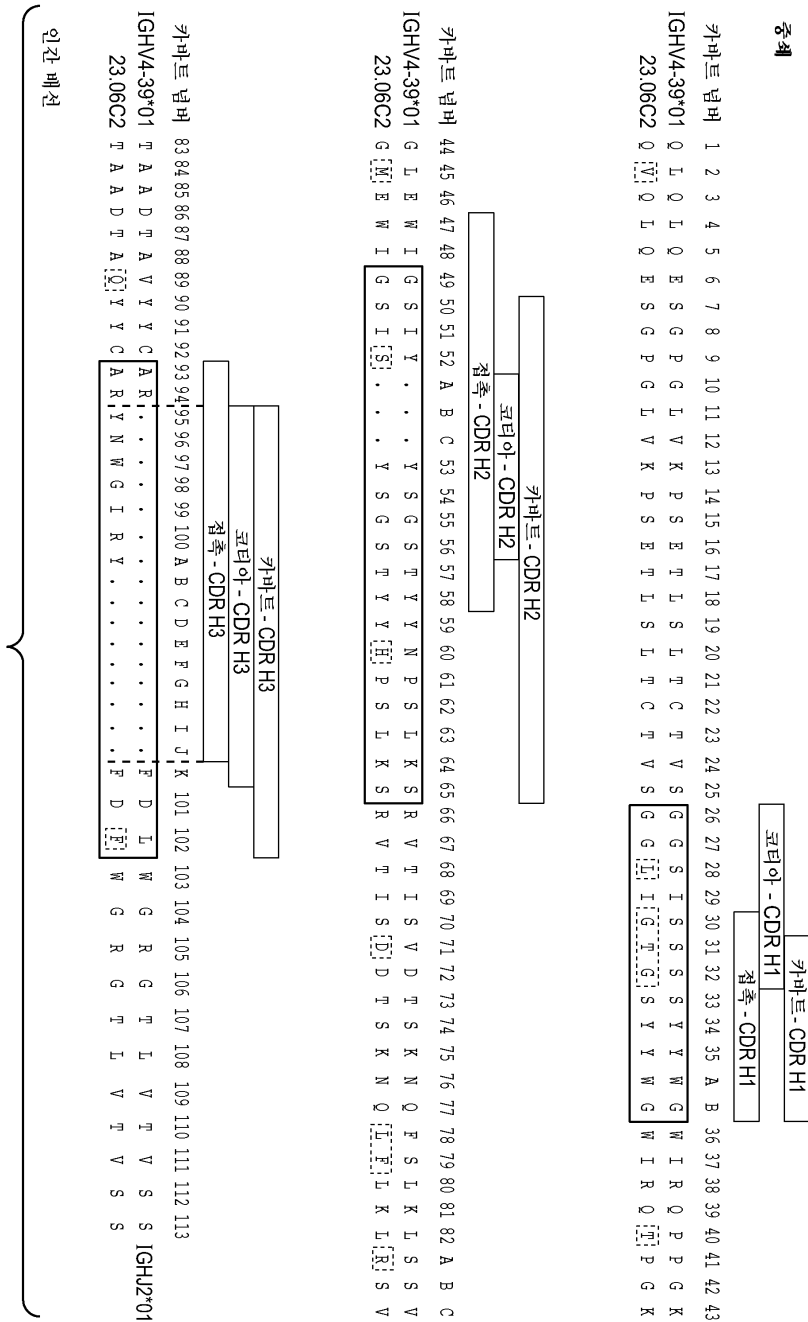
카바트 넘버	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	A	B	C	D	E	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
IGKV2-30*01	Q	Q	R	P	G	Q	S	P	R	R	L	I	Y	K	V	S	N	R	D	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	
23.06C2 ^[H]	Q	R	P	G	Q	S	P	R	R	L	I	Y	K	I	S	N	R	D	S	G	V	P	D	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F		

카바트 - CDR L3
코티아 - CDR L3
접속 - CDR L3

카바트 넘버	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	A	B	C	D	E	F	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107
IGKV2-30*01	T	L	K	I	S	R	V	E	A	E	D	V	G	V	Y	Y	C	M	Q	G	T	H	W	P	L	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	IGK4	
23.06C2	T	L	K	I	S	R	V	E	A	E	D	V	G	V	Y	Y	C	M	Q	A	T	H	W	P	L	T	F	G	E	G	T	K	V	E	I	K		

도면43a

도면43b



서열목록

SEQUENCE LISTING

- <110> GENENTECH, INC. ET AL.
- <120> ANTI-HEMAGGLUTININ ANTIBODIES AND METHODS OF USE
- <130> P4982R1-WO
- <140><141><150> 61/725,859
- <151> 2012-11-13

<160> 245

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 1

atcgtttcat aagcgcgccca ggtgcagctg gtgcagtc 38

<210> 2

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 2

atcgtttcat aagcgcgccca grtcaccttg aaggagtc 38

<210> 3

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 3

atcgtttcat aagcgcgcga ggtgcagctg gtggagtc 38

<210> 4

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 4

atcgtttcat aagcgcgcca ggtgcagctg gtggagtc 38

<210> 5

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 5

atcgtttcat aagcgcgcca agtgcagctg gtggagtc 38

<210> 6

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer"

<400> 6

atcgtttcat aagcgcgcca ggtgcagctg caggagtc 38

<210> 7

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 7

atcgtttcat aagcgcgcca gctgcagctg caggagtc 38

<210> 8

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 8

atcgtttcat aagcgcgcga rgtgcagctg gtgcagtc 38

<210> 9

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 9

atcgtttcat aagcgcgccca ggtacagctg cagcagtc 38

<210> 10

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 10

atcgtttcat aagcgcgccca ggtgcagctg gtgcaatc 38

<210> 11

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 11

atcgtttcat aagcgcgcca ggtccagctt gtgcagtc 38

<210> 12

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 12

atcgtttcat aagcgcgcca ggttcagctg gtgcagtc 38

<210> 13

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 13

atcgtttcat aagcgcgcca ggtccagctg gtacagtc 38

<210> 14

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 14

atcgtttcat aagcgcgcca gatgcagctg gtgcagtc 38

<210> 15

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 15

atcgtttcat aagcgcgcca aatccagctg gtgcagtc 38

<210> 16

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 16

atcgtttcat aagcgcgcca ggtccagctg gtgcagtc 38

<210> 17

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 17

atcgtttcat aagcgcgcca ggtgcagctg ttggagtc 38

<210> 18

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 18

atcgtttcat aagcgcgcca ggtgcagctg gtggagac 38

<210> 19

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 19

atcgtttcat aagcgcgcca ggtgcagcta cagcagtg 38

<210> 20

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 20

gacattctac gagctagctg aggagacagt gaccagggt 39

<210> 21

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 21

gacattctac gagctagctg aggagacggt gaccagggt 39

<210> 22

<211> 40

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 22

gacattctac gagctagctg aagagacggt gaccattgtc 40

<210> 23

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400>

> 23

gacattctac gagctagctg aggagacggt gaccgtgg 38

<210> 24

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 24

tctcctcagc tagcgggtggc ggcggttccg gagtggtgg ttctggcggg ggtggcagcg 60

acatccagwt gaccagtc 79

<210> 25

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 25

tctcctcagc tagcgggtggc ggcggttccg gagtggtgg ttctggcggg ggtggcagcg 60

atgttgtgat gactcagtc 79

<210> 26

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 26

tctcctcagc tagcgggtggc ggcgggttccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagcg	60
aaattgtgwt gacrcagtc	79

<210> 27

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 27

tctcctcagc tagcgggtggc ggcgggttccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagcg	60
atattgtgat gaccacac	79

<210> 28

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 28

tctcctcagc tagcgggtggc ggcgggttccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagcg	60
aaacgacact cacgcagtc	79

<210> 29

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 29
tctcctcagc tagcgggtggc ggcgggtccg gaggtggtgg ttctggcggt ggtggcagcg 60
aaattgtgct gactcagtc 79
<210> 30
<211> 38
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"
<400> 30
agttcatgcc atggttttga tttccacctt ggtccctt 38
<210> 31
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"
<400> 31
agttcatgcc atggttttga tctccacctt ggtccc 36
<210> 32
<211> 38
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"
<400>
> 32
agttcatgcc atggttttga tatccacttt ggtcccag 38
<210> 33
<211> 37
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 33

agttcatgcc atggttttga tctccagctt ggtccct 37

<210> 34

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 34

agttcatgcc atggttttaa tctccagtcg tgtccctt 38

<210> 35

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 35

tctcctcagc tagcgggtggc ggcggttccg gaggtggtgg ttctggcggt ggtggcagcc 60

agtctgtgct gactcagcc 79

<210> 36

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 36

tctcctcagc tagcggtggc ggcggttccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagcc 60

agtctgtgyt gacgcagcc 79

<210> 37

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 37

tctcctcagc tagcggtggc ggcggttccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagcc 60

agtctgtcgt gacgcagcc 79

<210> 38

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 38

tctcctcagc tagcggtggc ggcggttccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagcc 60

artctgccct gactcagcc 79

<210> 39

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 39

tctcctcagc tagcggtggc ggcggttccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagct 60

cctatgwgct gactcagcc 79

<210> 40

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 40

tctcctcagc tagcggtggc ggcggttccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagct 60

cttctgagct gactcagga 79

<210> 41

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 41

tctcctcagc tagcggtggc ggcggttccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagcc 60

acgttatact gactcaacc 79

<210> 42

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 42

tctcctcagc tagcggtggc ggcggttccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagcc 60

aggctgtgct gactcagcc 79

<210> 43

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

primer"

<400> 43

tctcctcagc tagcggtggc ggcggttccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagca 60

atattatgct gactcagcc 79

<210> 44

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

primer"

<400> 44

tctcctcagc tagcggtggc ggcggttccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagcc 60

agrctgtggt gacycagga 79

<210> 45

<211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

primer"

<400> 45

tctcctcagc tagcggtggc ggcggttccg gaggtggtgg ttctggcggg ggtggcagcc 60

wgcctgtgct gactcagcc 79

<210> 46

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

primer"

<400> 46

agttcatgcc atggttagga cggtagcctt ggtcc 35

<210> 47

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 47

agttcatgcc atggttagga cggtagcctt ggtcc 35

<210> 48

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 48

agttcatgcc atggtgagga cggtagcctg ggtg 34

<210> 49

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 49

atcgtttcat aagcgcgcsa 20

<210> 50

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 50

agttcatgcc atggttttga t 21

<210> 51

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 51

agttcatgcc atggtkagga c 21

<210> 52

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 52

gaagtagtcc ttgaccaggc ag 22

<210> 53

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221>

source

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

<400> 53

ctcagcgtca gggtytgct gag 23

<210> 54
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 54
 gggtktggts gtctccac 18
 <210> 55
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 55
 caggtgcagc tgggtcagtc tggggc 26
 <210> 56
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 56
 caggtccagc tgggtcagtc tggggc 26
 <210> 57
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

    primer"
<400> 57
caggtcacct tgaaggagtc tgggcc
26
<210> 58
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    primer"
<400> 58
gaggtgcagc tggaggagtc tggggg
26
<210> 59
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    primer"
<400>
> 59
caggtgcagc tgcaggagtc gggccc
26
<210> 60
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    primer"
<400> 60
gaggtgcagc tgggcagtc tgg
23
<210> 61
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```


<220><221> source

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

<400> 61

caggtacagc tgcagcagtc aggtcc 26

<210> 62

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 62

caggtgcagc tgggtcaatc tgg 23

<210> 63

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 63

ghcatccrgw tgaccagtc tc 22

<210> 64

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 64

gatrtrgtga tgacycagwc tc 22

<210> 65

<211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 65
 gaaatwgtrw tgacrcagtc tc 22
 <210> 66
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 66
 gacatcgtga tgacccagtc tcc 23
 <210> 67
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 67
 gaaacgacac tcacgcagtc tc 22
 <210> 68
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

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

<400> 68
gawrttgtgm tgacwcagtc tc 22
<210> 69
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer"
<400> 69
cagtctgtgy tgackcagcc rccctc 26
<210> 70
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer"
<400> 70
cagtctgccc tgactcagcc t 21
<210> 71
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer"
<400> 71
tcctatgagc tgacwcagsh vccckc 26
<210> 72
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer"
<400>
> 72
cagcctgtgc tgactcartc vccctc 26
<210> 73
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer"
<400> 73
cagcctgtgc tgactcagcc aacttc 26
<210> 74
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer"
<400> 74
aattttatgc tgactcagcc ccac 24

<210> 75
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer"
<400> 75
caggctgtgg tgactcagga gccc 24
<210> 76
<211> 23

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 76
 cagactgtgg tgaccagga gcc
 <210> 77
 <211> 23

23

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 77
 cagcctgtgc tgactagcc acc
 <210> 78
 <211> 20

23

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 78
 gcagcccagg gcsctgtgc
 <210> 79
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

20

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 79

gcacacaaca gaggcagttc cag	23
<210> 80	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400> 80	
cttgragctc ctcagaggag	20
<210> 81	
<211> 66	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400> 81	
ccaccatggg atggtcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt	60
cacagg	66
<210> 82	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"	
<400> 82	
ccaccatggg atggtcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt	60
cacagatcac ct	72
<210> 83	
<211> 65	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 83

ccaccatggg atggtcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60

cacag 65

<210> 84

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 84

ccaccatggg atggtcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60

cagagg 66

<210> 85

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 85

ccaccatggg atggtcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60

cacaggtgca gctgcagg 78

<210> 86

<211> 70

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

```

    primer"
<400> 86
ccaccatggg atggtcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt    60
cagaggtgca                                                                    70
<210> 87
<211> 72
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    primer"
<400> 87
ccaccatggg atggtcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt    60
cacaggtaca gc                                                                    72
<210> 88

<211> 70
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    primer"
<400> 88
ccaccatggg atggtcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt    60
cacaggtgca                                                                    70
<210> 89
<211> 95
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
    primer"
<400> 89
ccaccatggg atggtcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt    60

```


cagacatcca gatgaccag tctccatcct ccctg 95

<210> 90

<211> 95

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 90

ccaccatggg atggatcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60

cagatattgt gatgactcag tctcactctc cctgc 95

<210> 91

<211> 101

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 91

ccaccatggg atggatcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60

cagaaattgt gttgacacag tctccagcca ccctgtcttt g 101

<210> 92

<211> 101

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 92

ccaccatggg atggatcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60

cagacatcgt gatgaccag tctccagact ccctggctgt g 101

<210> 93

<211> 88

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 93

ccaccatggg atggcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60

cagaaacgac actcacgcag tctccagc 88

<210> 94

<211> 94

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 94

ccaccatggg atggcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60

cagaaattgt gctgactcag tctccagact ttcg 94

<210> 95

<211> 88

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 95

ccaccatggg atggcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60

cacagtctgt gytgackcag ccrccctc 88

<210> 96

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

primer"

<400> 96

ccaccatggg atggtcacgt atcacccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtagcatt 60

cacagtctgc cctgactcag cct 83

<210> 97

<211> 88

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

primer"

<400> 97

ccaccatggg atggtcacgt atcacccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtagcatt 60

catcctatga gctgacwcag shvccckc 88

<210> 98

<211> 88

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

primer"

<400> 98

ccaccatggg atggtcacgt atcacccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtagcatt 60

cacagcctgt gctgactcar tcvccctc 88

<210> 99

<211> 88

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

primer"

<400> 99

ccaccatggg atggtcacgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60

cacagcctgt gctgactcag ccaacttc 88

<210> 100

<211> 86

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 100

ccaccatggg atggtcacgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60

caaattttat gctgactcag cccac 86

<210> 101

<211> 86

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 101

ccaccatggg atggtcacgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60

cacaggctgt ggtgactcag gagccc 86

<210> 102

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 102

ccaccatggg atggtcacgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60

cacagactgt ggtgaccag gagcc 85

<210>

103

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 103

ccaccatggg atggtcatgt atcatccttt ttctagtagc aactgcaact ggagtacatt 60

cacagcctgt gctgactcag ccacc 85

<210> 104

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 104

gccagggggga agaccgatg 19

<210> 105

<211> 59

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 105

ctgggataga agttattcag caggcacaca acagaagcag ttccagattt caactgctc 59

<210> 106

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

```

        peptide"
<400> 106
Leu Val Pro Arg Gly Ser
1             5
<210> 107
<211> 31
<212> PRT
<213>
> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polypeptide"
<400> 107
Pro Gly Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr
1             5             10             15
Val Arg Lys Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu Gly
                20             25             30
<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

        6xHis tag"
<400> 108
His His His His His His
1             5
<210> 109
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"

```

<400> 109

Ser Gly Ser Gly Ser Gly

1 5

<210> 110

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 110

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe His Asn Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asp His Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

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

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

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

 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415

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

<210> 111

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 111

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

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

Asp His Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 112

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 112

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Trp Pro Pro

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 113

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Trp Pro Pro

85 90 95

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

100 105

<210>

114

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 114

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

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

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

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

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

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

<210> 115

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 115

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe His Asn Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asp His Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 116

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 116

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser His Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val

35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser

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

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

 195 200 205
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 117
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 117
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser His Asn

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

 85 90 95
 Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 118

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 118

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Trp Pro Pro

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

145 150 155 160
Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175
Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190
Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205
Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 119

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 119

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

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

<210>

120

<211> 349

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 120

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

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

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

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

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

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

<210> 121

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 121

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Trp Pro Pro

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 122
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 122
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Trp Pro Pro
 85 90 95
 Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 123
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 123

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp His Asn
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Trp Pro Pro
 85 90 95

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

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 124

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 124

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Trp Pro Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 125

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 125

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser His Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val

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

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

 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 126
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 126
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

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

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

<210>

127

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 127

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

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

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

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

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

<210> 128

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 128

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

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Phe Pro Pro
 85 90 95
 Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 129
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 129
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 130

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 130

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Phe Pro Pro
85 90 95

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

100

105

<210> 131

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 131

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val

35

40

45

Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Thr Asn Tyr Pro Pro

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

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

145

150

155

160

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

165

170

175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 132

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 132

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

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

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 133

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 133

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

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

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

<210> 134

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 134

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

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

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

<210> 135

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221>

> source

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

<400> 135

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

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

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

 180 185 190
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 136
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 136

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Asn Trp Pro Pro

85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 137

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 137

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Thr Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ala Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr

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

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

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

 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

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

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

<210> 138

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 138

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

20 25 30
Ala Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 139

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 139

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

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

85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 140

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 140

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210>

141

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 141

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

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

Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 142

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 142

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

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

85 90 95
 Ala Val Pro Gly Pro Val Phe Gly Ile Phe Pro Pro Trp Ser Tyr Phe

100 105 110
 Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 143
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 143
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

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

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

 130 135 140
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 145 150 155 160
 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser

165 170 175
 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr

195 200 205
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 144

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 144

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn

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

85 90 95
 Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 145

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 145

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Asn Trp Pro Pro

85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 146

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 146

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Asn Trp Pro Pro

85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210>

147

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 147

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

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

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 148

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 148

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 149

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 149

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Asn Phe Pro Pro
85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

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

130 135 140
Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

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

195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 150

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 150

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn

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

	85		90		95							
Arg	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
	100		105									

<210> 151

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 151

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly
1		5		10		15									
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Val	Ile	Ser	His	Asn

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

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

 145 150 155 160
 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 152

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 152

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

 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

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

<210>

153

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 153

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

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

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

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

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

 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

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

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

Gly Lys
 450

<210> 154

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 154

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Met Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ile Phe Ser Asn Tyr

20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ala Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80
 Met Glu Val Arg Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
 Ala Arg Arg Gln Gln Leu Tyr Lys Gly Tyr Tyr His His Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 155

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 155

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160
Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 156

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 156

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 157

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 157

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

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

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

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

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

<210> 158

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 158

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

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

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

<210> 159

<211> 455

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 159

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

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

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

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

245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320

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

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

 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455
 <210> 160
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 160

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr His Tyr Ala Lys Asn Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Val Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Met Ile Gln Gly Val Val Thr Leu Tyr Leu Arg Pro Gly

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 161

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 161

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

<210> 162

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 162

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

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

<210>

163

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 163

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

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Phe Gly Gly Thr His Tyr Ala Arg Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Ala Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Asp Arg Leu Ile Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Trp Arg Ala Ala Ala Val Ile Met Asp Gln Phe Tyr Lys Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Arg Glu
210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

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

325 330 335
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ala Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365

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

 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445
 Ser Leu Gly Lys
 450
 <210> 164
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 164
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Gln Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ala Tyr

 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Phe Gly Gly Thr His Tyr Ala Arg Lys Phe

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

85 90 95
 Val Arg Trp Arg Ala Ala Val Ile Met Asp Gln Phe Tyr Lys Met
 100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 165

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 165

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

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

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

115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

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

195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 166

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 166

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Tyr Asn

20 25 30
Pro Val Ser Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Thr Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Thr Leu

85 90 95
Asn Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 167

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 167

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Leu Ile Gly Thr Gly

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

Trp Ile Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr His Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Asp Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu
65 70 75 80
Phe Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Gln Tyr Tyr

85 90 95
Cys Ala Arg Tyr Asn Trp Gly Ile Arg Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

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

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

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

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

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

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

405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 168

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 168

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

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Leu Ile Gly Thr Gly

20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Met Glu

35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr His Pro Ser

50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Asp Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu

65 70 75 80
Phe Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Gln Tyr Tyr

85 90 95
Cys Ala Arg Tyr Asn Trp Gly Ile Arg Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Arg

100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 169

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 169

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

180 185 190

Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

195 200 205
 Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215
 <210> 170
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 170
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Pro Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15

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

 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 171
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 171

Ser Val Ser His

1

<210> 172

<211> 4

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 172

Ser Val Asp Ser

1

<210> 173

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 173

Ser Val Ser Ser

1

<210> 174

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 174

Ser Val Asp His

1

<210> 175

<211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 175
 Asn Phe Pro Pro
 1
 <210> 176
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 176
 Asn Tyr Pro Pro
 1
 <210> 177
 <211> 4
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 177
 Asn Trp Pro Pro
 1
 <210> 178
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

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

<400> 178

Gly Phe Ala Phe His Asn Arg Ala Met His

1 5 10

<210> 179

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 179

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

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 180

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 180

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

1 5 10 15

Asp His Trp

<210> 181

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 181

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

1 5 10 15

Asp His

<210> 182

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 182

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 183

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 183

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser His Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 184

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 184

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 185

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 185

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp His Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 186

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 186

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 187

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 187

Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 188

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 188

Gln His Tyr Thr Asn Trp Pro Pro Arg Leu Thr

1 5 10

<210> 189

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 189

Gln His Tyr Thr Asn Tyr Pro Pro Arg Leu Thr

1 5 10

<210> 190

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 190

Gln His Tyr Thr Asn Phe Pro Pro Arg Leu Thr

1 5 10

<210> 191

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 191
 Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Val His
 1 5 10

<210> 192

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 192
 Gly Pro Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Val His
 1 5 10

<210> 193

<211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 193
 Thr Leu Ile Ser Tyr Asp Gly Ala Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Gly

<210> 194

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

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

<400> 194

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

1 5 10 15

Asp Asn

<210> 195

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 195

Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 196

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 196

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser

1 5

<210> 197

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 197

Gln His Tyr Ser Asn Trp Pro Pro Arg Leu Thr

1 5 10

<210> 198

<211

> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 198

Gln His Tyr Ser Asn Phe Pro Pro Arg Leu Thr

1 5 10

<210> 199

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 199

Gln His Tyr Ser Asn Tyr Pro Pro Arg Leu Thr

1 5 10

<210> 200

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 200

Gly Ser Ile Phe Ser Asn Tyr Gly Ile Ser

1 5 10

<210> 201

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 201

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ala Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

1 5 10 15

Gln Gly

<210> 202

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 202

Ala Arg Arg Gln Gln Leu Tyr Lys Gly Tyr Tyr His His

1 5 10

<210> 203

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 203

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ala Asn Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 204

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 204

Gly Ala Ser Thr Arg Asp Thr

1 5

<210> 205

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 205

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Met Tyr Thr

1 5 10

<210> 206

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 206

Gly Tyr Ser Phe Asn Asn Tyr Gly Ile Asn

1 5 10

<210> 207

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 207

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr His Tyr Ala Lys Asn Phe
1 5 10 15

Glu Gly

<210> 208

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 208

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

Asp Tyr Trp

<210> 209

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 209

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 210
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 210
 Lys Val Ser Thr Leu Glu Ser
 1 5
 <210> 211
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 211
 Gln Arg Tyr Thr Ser Asn Ser Gln Gly Phe Thr

 1 5 10
 <210> 212
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 212
 Gly Tyr Thr Phe Asn Ala Tyr Tyr Ile His
 1 5 10
 <210> 213
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 213

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Phe Gly Gly Thr His Tyr Ala Arg Lys Phe

1 5 10 15

Gln Gly

<210> 214

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 214

Val Arg Trp Arg Ala Ala Val Ile Met Asp Gln Phe Tyr Lys Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 215

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 215

Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Tyr Asn Pro Val Ser

1 5 10

<210> 216

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 216

Ser Asn Thr Glu Arg Pro Ser

1 5

<210> 217

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 217

Ala Ala Trp Asp Asp Thr Leu Asn Gly Pro Val

1 5 10

<210> 218

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 218

Gly Gly Leu Ile Gly Thr Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5 10

<210> 219

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 219

Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr His Pro Ser Leu Lys

1 5 10 15

Ser

<210> 220

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 220

Ala Arg Tyr Asn Trp Gly Ile Arg Tyr Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 221

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

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

<400> 221

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

1 5 10 15

<210> 222

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 222

Lys Ile Ser Asn Arg Asp Ser

1 5

<210> 223

<211> 9

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 223

Met Gln Ala Thr His Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 224

<211> 566

<212> PRT

<213> Influenza A virus

<220><221> MOD_RES

<222> (239)..(240)

<223> Any amino acid

<400> 224

Met Lys Ala Ile Leu Val Val Leu Leu Tyr Thr Phe Ala Thr Ala Asn

1 5 10 15

Ala Asp Thr Leu Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ala Pro Leu His Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Ile Leu Gly

65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ser Thr Ala Ser Ser Trp Ser Tyr Ile

85 90 95

Val Glu Thr Pro Ser Ser Asp Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Asp Phe
100 105 110

Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe
115 120 125

Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser Ser Trp Pro Asn His Asp
130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Tyr Lys Asn Leu Ile Trp Leu Val Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro
165 170 175

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

Leu Trp Gly Ile His His Pro Ser Thr Ser Ala Asp Gln Gln Ser Leu
195 200 205

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

210 215 220

Lys Lys Phe Lys Pro Glu Ile Ala Ile Arg Pro Lys Val Arg Xaa Xaa
225 230 235 240

Glu Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Val Glu Pro Gly Asp Lys
245 250 255

Ile Thr Phe Glu Ala Thr Gly Asn Leu Val Val Pro Arg Tyr Ala Phe
260 265 270

Ala Met Glu Arg Asn Ala Gly Ser Gly Ile Ile Ile Ser Asp Thr Pro

275 280 285

Val His Asp Cys Asn Thr Thr Cys Gln Thr Pro Lys Gly Ala Ile Asn
290 295 300

Thr Ser Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Ile Thr Ile Gly Lys Cys
305 310 315 320

Pro Lys Tyr Val Lys Ser Thr Lys Leu Arg Leu Ala Thr Gly Leu Arg
325 330 335

Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly

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

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

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

 530 535 540
 Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
 545 550 555 560
 Gln Cys Arg Ile Cys Ile
 565
 <210> 225
 <211> 562
 <212> PRT

<213> Influenza A virus

<400> 225

Met Ala Ile Ile Tyr Leu Ile Leu Leu Phe Thr Ala Val Arg Gly Asp

1 5 10 15

Gln Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Glu Met Val Asp

20 25 30

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

35 40 45

Glu Lys Thr His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Asn Gly Ile Pro Pro

50 55 60

Leu Glu Leu Gly Asp Cys Ser Ile Ala Gly Trp Leu Leu Gly Asn Pro

65 70 75 80

Glu Cys Asp Arg Leu Leu Ser Val Pro Glu Trp Ser Tyr Ile Met Glu

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Glu Glu Leu Lys His Leu Leu Ser Ser Val Lys His Phe Glu Lys

115 120 125

Val Lys Ile Leu Pro Lys Asp Arg Trp Thr Gln His Thr Thr Thr Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Met Val Trp Leu Thr Lys Lys Gly Ser Asp Tyr Pro Val Ala Lys Gly

165 170 175

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

180 185 190

His His Pro Asn Asp Glu Thr Glu Gln Arg Thr Leu Tyr Gln Asn Val

195 200 205

Gly Thr Tyr Val Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu Asn Lys Arg Ser Thr

210 215 220

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

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

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

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

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

 465 470 475 480

Tyr His Lys Cys Asp Asp Glu Cys Met Asn Ser Val Lys Thr Gly Thr
485 490 495

Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Glu Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Asn Glu
500 505 510

Ile Lys Gly Val Lys Leu Ser Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala
515 520 525

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

530 535 540
Gly Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile
545 550 555 560
Cys Ile

<210> 226

<211> 566

<212> PRT

<213> Influenza A virus

<400> 226

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

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

Asn Lys Lys Trp Asp Leu Phe Val Glu Arg Ser Lys Ala Tyr Ser Asn
100 105 110
Cys Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Leu Val

115	120	125	
Ala Ser Ser Gly Thr Leu Glu Phe Asn Asn Glu Ser Phe Asn Trp Thr			
130	135	140	
Gly Val Thr Gln Asn Gly Thr Ser Ser Ala Cys Ile Arg Arg Ser Lys			
145	150	155	160
Asn Ser Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu Thr His Leu Asn Phe Lys			
165	170	175	
Tyr Pro Ala Leu Asn Val Thr Met Pro Asn Asn Glu Gln Phe Asp Lys			
180	185	190	
Leu Tyr Ile Trp Gly Val His His Pro Gly Thr Asp Lys Asp Gln Ile			
195	200	205	
Phe Leu Tyr Ala Gln Ala Ser Gly Arg Ile Thr Val Ser Thr Lys Arg			
210	215	220	
Ser Gln Gln Thr Val Ser Pro Asn Ile Gly Ser Arg Pro Arg Val Arg			
225	230	235	240
Asn Ile Pro Ser Arg Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly			
245	250	255	
Asp Ile Leu Leu Ile Asn Ser Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Gly			
260	265	270	
Tyr Phe Lys Ile Arg Ser Gly Lys Ser Ser Ile Met Arg Ser Asp Ala			
275	280	285	
Pro Ile Gly Lys Cys Asn Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile			
290	295	300	
Pro Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Arg Ile Thr Tyr Gly Ala			
305	310	315	320
Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met			
325	330	335	
Arg Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg Gly Ile Phe Gly Ala Ile Ala			
340	345	350	
Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly Met Val Asp Gly Trp Tyr Gly			
355	360	365	

Phe Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Arg Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys
370 375 380

Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile Asn Gly Lys Leu Asn Arg Leu
385 390 395 400

Ile Gly Lys Thr Asn Glu Lys Phe His Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser
405 410 415

Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr
420 425 430

Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu
435 440 445

Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe
450 455 460

Glu Lys Thr Lys Lys Gln Leu Arg Glu Asn Ala Glu Asp Met Gly Asn
465 470 475 480

Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys Asp Asn Ala Cys Ile Gly Ser
485 490 495

Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu
500 505 510

Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly Val Glu Leu Lys Ser Gly Tyr Lys
515 520 525

Asp Trp Ile Leu Trp Ile Ser Phe Ala Ile Ser Cys Phe Leu Leu Cys
530 535 540

Val Ala Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Lys Gly Asn Ile
545 550 555 560

Arg Cys Asn Ile Cys Ile
565

<210> 227

<211> 568

<212> PRT

<213> Influenza A virus

<400> 227

Met Glu Lys Ile Val Leu Leu Phe Ala Ile Val Ser Leu Val Lys Ser

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

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

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

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

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

 Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu
 485 490 495
 Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Gln Tyr Ser Glu Glu Ala

500 505 510
 Arg Leu Lys Arg Glu Glu Ile Ser Gly Val Lys Leu Glu Ser Ile Gly
 515 520 525
 Ile Tyr Gln Ile Leu Ser Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Ala
 530 535 540

Leu Ala Ile Met Val Ala Gly Leu Ser Leu Trp Met Cys Ser Asn Gly
 545 550 555 560
 Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
 565

<210> 228

<211> 562

<212> PRT

<213> Influenza A virus

<400> 228

Met Asn Thr Arg Ile Leu Ile Leu Thr Leu Thr Ala Val Ile His Thr
 1 5 10 15
 Asn Ala Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ser Asn Gly Thr
 20 25 30

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

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

Ser Ala Cys Arg Arg Ser Glu Ser Ser Phe Tyr Ala Glu Met Lys Trp
145 150 155 160

Leu Leu Ser Asn Thr Asp Asn Ala Ala Phe Pro Gln Met Thr Lys Ser
165 170 175

Tyr Lys Asn Thr Arg Asn Glu Pro Ala Leu Ile Val Trp Gly Ile His
180 185 190

His Ser Gly Ser Thr Thr Glu Gln Thr Lys Leu Tyr Gly Ser Gly Ser
195 200 205

Lys Leu Ile Thr Val Gly Ser Ser Asn Tyr Gln Gln Ser Phe Val Pro
210 215 220

Ser Pro Gly Ala Arg Pro Gln Val Asn Gly Gln Ser Gly Arg Ile Asp
225 230 235 240

Phe His Trp Leu Ile Leu Asn Pro Asn Asp Thr Val Thr Phe Ser Phe
245 250 255

Asn Gly Ala Phe Val Ala Pro Asp Arg Val Ser Phe Phe Lys Gly Glu
260 265 270

Ser Thr Gly Ile Gln Ser Glu Val Pro Val Asp Ala Asn Cys Glu Gly
275 280 285

Glu Cys Tyr His Ser Gly Gly Thr Ile Thr Ser Asn Leu Pro Phe Gln
290 295 300

Asn Val Asn Ser Arg Ala Val Gly Lys Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln
305 310 315 320

Lys Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met Lys Asn Val Pro Glu Ile Pro
325 330 335

Arg Lys Arg Lys Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu
340 345 350

Asn Gly Trp Glu Gly Leu Val Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln
355 360 365

Asn Ser Gln Gly Glu Gly Thr Ala Ala Asp Tyr Lys Ser Thr Gln Ser
370 375 380

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

385 390 395 400
 Asn Gln Gln Phe Glu Leu Ile Asp Asn Glu Phe Asn Glu Val Glu Lys
 405 410 415

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

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

Gly Leu Gly Phe Ile Cys Val Lys Asn Gly Asn Met Arg Cys Thr Ile
 545 550 555 560
 Cys Ile

<210> 229

<211> 566

<212> PRT

<213> Influenza A virus

<400> 229

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

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

35 40 45
Leu Leu Glu Asp Lys His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Arg Gly Val

50 55 60
Ala Pro Leu His Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Ile Leu Gly
65 70 75 80

Asn Pro Glu Cys Glu Ser Leu Ser Thr Ala Ser Ser Trp Ser Tyr Ile
85 90 95
Val Glu Thr Pro Ser Ser Asp Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly Asp Phe

100 105 110
Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Phe

115 120 125
Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser Ser Trp Pro Asn His Asp
130 135 140

Ser Asn Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Pro His Ala Gly Ala Lys Ser
145 150 155 160
Phe Tyr Lys Asn Leu Ile Trp Leu Val Lys Lys Gly Asn Ser Tyr Pro

165 170 175
Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Ile Asn Asp Lys Gly Lys Glu Val Leu Val

180 185 190
Leu Trp Gly Ile His His Pro Ser Thr Ser Ala Asp Gln Gln Ser Leu
195 200 205

Tyr Gln Asn Ala Asp Ala Tyr Val Phe Val Gly Ser Ser Arg Tyr Ser
210 215 220
Lys Lys Phe Lys Pro Glu Ile Ala Ile Arg Pro Lys Val Arg Asp Gln

225 230 235 240
Glu Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Val Glu Pro Gly Asp Lys

245 250 255
Ile Thr Phe Glu Ala Thr Gly Asn Leu Val Val Pro Arg Tyr Ala Phe
260 265 270

Ala Met Glu Arg Asn Ala Gly Ser Gly Ile Ile Ile Ser Asp Thr Pro

275 280 285
 Val His Asp Cys Asn Thr Thr Cys Gln Thr Pro Lys Gly Ala Ile Asn

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

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

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

 485 490 495
 Lys Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ala Lys Leu
 500 505 510
 Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Thr Arg Ile Tyr
 515 520 525

Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Val
530 535 540
Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
545 550 555 560
Gln Cys Arg Ile Cys Ile
565
<210> 230
<211> 565
<212> PRT
<213> Influenza A virus
<400> 230
Met Lys Ala Lys Leu Leu Val Leu Leu Tyr Ala Phe Val Ala Thr Asp
1 5 10 15
Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr Asp Thr
20 25 30
Val Asp Thr Ile Phe Glu Lys Asn Val Ala Val Thr His Ser Val Asn
35 40 45
Leu Leu Glu Asp Arg His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Lys Gly Ile
50 55 60
Ala Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Thr Gly Trp Leu Leu Gly
65 70 75 80
Asn Pro Glu Cys Asp Ser Leu Leu Pro Ala Arg Ser Trp Ser Tyr Ile
85 90 95
Val Glu Thr Pro Asn Ser Glu Asn Gly Ala Cys Tyr Pro Gly Asp Phe
100 105 110
Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser Ser Leu
115 120 125
Glu Arg Phe Glu Ile Phe Pro Lys Glu Ser Ser Trp Pro Asn His Thr
130 135 140
Phe Asn Gly Val Thr Val Ser Cys Ser His Arg Gly Lys Ser Ser Phe
145 150 155 160

Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Lys Lys Gly Asp Ser Tyr Pro Lys

165 170 175

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

180 185 190

Trp Gly Val His His Pro Ser Ser Ser Asp Glu Gln Gln Ser Leu Tyr

195 200 205

Ser Asn Gly Asn Ala Tyr Val Ser Val Ala Ser Ser Asn Tyr Asn Arg

210 215 220

Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Ala Arg Pro Lys Val Lys Asp Gln His

225 230 235 240

Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly Asp Thr Ile

245 250 255

Ile Phe Glu Ala Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr Ala Phe Ala

260 265 270

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

275 280 285

His Glu Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro Gln Gly Ser Ile Asn Ser

290 295 300

Asn Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys Pro

305 310 315 320

Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Val Thr Gly Leu Arg Asn

325 330 335

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

340 345 350

Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His

355 360 365

His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415
Glu Lys Arg Met Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu

420 425 430
Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu

435 440 445
Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Leu Asn Val Lys Asn Leu Tyr Glu Lys

450 455 460
Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys

465 470 475 480
Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asn Glu Cys Met Glu Ser Val Arg

485 490 495
Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn

500 505 510
Arg Glu Lys Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln

515 520 525
Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val

530 535 540
Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln

545 550 555 560
Cys Arg Ile Cys Ile

565

<210> 231

<211> 566

<212> PRT

<213> Influenza A virus

<400> 231

Met Lys Thr Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Ile Phe Cys Leu Ala Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp

35	40	45	
Gln Ile Glu Val Thr	Asn Ala Thr Glu Leu Val	Gln Ser Ser Ser Thr	
50	55	60	
Gly Lys Ile Cys Asn	Asn Pro His Arg Ile Leu Asp	Gly Ile Asp Cys	
65	70	75	80
Thr Leu Ile Asp Ala	Leu Leu Gly Asp Pro His Cys Asp	Val Phe Gln	
85	90	95	
Asn Glu Thr Trp Asp	Leu Phe Val Glu Arg Ser Lys	Ala Phe Ser Asn	
100	105	110	
Cys Tyr Pro Tyr Asp	Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg	Ser Leu Val	
115	120	125	
Ala Ser Ser Gly Thr	Leu Glu Phe Ile Thr Glu Gly Phe	Thr Trp Thr	
130	135	140	
Gly Val Thr Gln Asn	Gly Gly Ser Asn Ala Cys Lys Arg	Gly Pro Gly	
145	150	155	160
Asn Gly Phe Phe Ser	Arg Leu Asn Trp Leu Thr Lys	Ser Gly Ser Thr	
165	170	175	
Tyr Pro Val Leu Asn	Val Thr Met Pro Asn Asn Asp	Asn Phe Asp Lys	
180	185	190	
Leu Tyr Ile Trp Gly	Val His His Pro Ser Thr Asn Gln	Glu Gln Thr	
195	200	205	
Ser Leu Tyr Val Gln	Glu Ser Gly Arg Val Thr Val Ser	Thr Arg Arg	
210	215	220	
Ser Gln Gln Ser Ile	Ile Pro Asn Ile Gly Ser Arg	Pro Trp Val Arg	
225	230	235	240
Gly Gln Ser Ser Arg	Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Ile Val	Lys Pro Gly	
245	250	255	
Asp Val Leu Val Ile	Asn Ser Asn Gly Asn Leu Ile Ala	Pro Arg Gly	
260	265	270	
Tyr Phe Lys Met Arg	Thr Gly Lys Ser Ser Ile Met Ser	Ser Asp Ala	
275	280	285	

Pro Ile Asp Thr Cys Ile Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile

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

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

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

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

530 535 540
 Val Val Leu Leu Gly Phe Ile Met Trp Ala Cys Gln Arg Gly Asn Ile

 545 550 555 560
 Arg Cys Asn Ile Cys Ile

 565
 <210> 232
 <211> 562
 <212> PRT
 <213> Influenza A virus
 <400> 232
 Met Asn Thr Gln Ile Leu Val Phe Ala Leu Val Ala Ser Ile Pro Thr
 1 5 10 15
 Asn Ala Asp Lys Ile Cys Leu Gly His His Ala Val Ser Asn Gly Thr
 20 25 30
 Lys Val Asn Thr Leu Thr Glu Arg Gly Val Glu Val Val Asn Ala Thr

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

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

165	170	175	
Tyr Lys Asn Thr Arg Lys Asp Pro Ala Leu Ile Ile Trp Gly Ile His			
180	185	190	
His Ser Gly Ser Thr Thr Glu Gln Thr Lys Leu Tyr Gly Ser Gly Asn			
195	200	205	
Lys Leu Ile Thr Val Gly Ser Ser Asn Tyr Gln Gln Ser Phe Val Pro			
210	215	220	
Ser Pro Gly Ala Arg Pro Gln Val Asn Gly Gln Ser Gly Arg Ile Asp			
225	230	235	240
Phe His Trp Leu Ile Leu Asn Pro Asn Asp Thr Val Thr Phe Ser Phe			
245	250	255	
Asn Gly Ala Phe Ile Ala Pro Asp Arg Ala Ser Phe Leu Arg Gly Lys			
260	265	270	
Ser Met Gly Ile Gln Ser Glu Val Gln Val Asp Ala Asn Cys Glu Gly			
275	280	285	
Asp Cys Tyr His Ser Gly Gly Thr Ile Ile Ser Asn Leu Pro Phe Gln			
290	295	300	
Asn Ile Asn Ser Arg Ala Val Gly Lys Cys Pro Arg Tyr Val Lys Gln			
305	310	315	320
Glu Ser Leu Leu Leu Ala Thr Gly Met Lys Asn Val Pro Glu Ile Pro			
325	330	335	
Lys Arg Arg Arg Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu			
340	345	350	
Asn Gly Trp Glu Gly Leu Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln			
355	360	365	
Asn Ala Gln Gly Glu Gly Thr Ala Ala Asp Tyr Lys Ser Thr Gln Ser			
370	375	380	
Ala Ile Asp Gln Ile Thr Gly Lys Leu Asn Arg Leu Ile Glu Lys Thr			
385	390	395	400
Asn Gln Gln Phe Glu Leu Ile Asp Asn Glu Phe Thr Glu Val Glu Arg			
405	410	415	

Gln Ile Gly Asn Val Ile Asn Trp Thr Arg Asp Ser Met Thr Glu Val

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

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

545 550 555 560
Cys Ile

<210> 233

<211> 566

<212> PRT

<213> Influenza A virus

<400> 233

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

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

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

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

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

290	295	300
Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly Glu Cys		
305	310	315 320
Pro Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Ala Thr Gly Leu Arg		
	325	330 335
Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser Arg Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly		
	340	345 350
Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr		
	355	360 365
His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser		
	370	375 380
Thr Gln Asn Ala Ile Asp Gly Ile Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile		
	385	390 395 400
Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Asn		
	405	410 415
Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe		
	420	425 430
Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn		
	435	440 445
Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp Ser Asn Val Arg Asn Leu Tyr Glu		
	450	455 460
Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly		
	465	470 475 480
Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys Asp Asp Ala Cys Met Glu Ser Val		
	485	490 495
Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu		
	500	505 510
Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Val Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr		
	515	520 525
Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu		
	530	535 540

Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu
545 550 555 560

Gln Cys Arg Ile Cys Ile
565

<210> 234

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 234

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Asp Asn Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 235

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 235

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Ser His Asn

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Asn Trp Pro Pro

85 90 95

Arg Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 236

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 236

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 237

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 237

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

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

85 90 95
 Ala Arg Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110

<210> 238

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 238

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 239

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 239

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 240

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 240

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

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

85 90 95
 Ala Arg Phe Gln His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110

<210> 241

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 241

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

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

 85 90 95
Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 242

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 242

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

85 90 95
Ala Arg Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 243

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 243

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

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

85 90 95
 Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 244

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 244

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

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

85 90 95
 Cys Ala Arg Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 100 105 110
 Ser

<210> 245

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 245

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110