



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년07월09일
(11) 등록번호 10-1158959
(24) 등록일자 2012년06월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) C07K 16/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7014147
(22) 출원일자(국제) 2006년12월05일
심사청구일자 2008년06월12일
(85) 번역문제출일자 2008년06월12일
(65) 공개번호 10-2008-0068122
(43) 공개일자 2008년07월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/061586
(87) 국제공개번호 WO 2007/070750
국제공개일자 2007년06월21일
(30) 우선권주장
60/749,953 2005년12월13일 미국(US)
60/801,948 2006년05월19일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2004106377 A1

(73) 특허권자
일라이 릴리 앤드 캄파니
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코
포레이트 센터
(72) 발명자
알란, 바레트
미국 92024 캘리포니아주 엔시니타스 샌 디에귀
토 드라이브 542
조우, 치-킨
미국 46237 인디애나주 인디애나폴리스 원저 레
이크스 드라이브7348
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 김정아

(54) 발명의 명칭 항-I L-17 항체

(57) 요약

인간 IL-17에 대해 높은 친화도 및 느린 오프 레이트를 갖는 것을 특징으로 하는 항-IL-17 항체가 확인된다. 본 발명의 항체는 키메라, 인간화 또는 완전한 인간 항체, 항체의 면역원주게이트 또는 항원 결합 단편일 수 있다. 본 발명의 항체는 특히 자가면역, 염증, 세포 증식 및 발육 질환을 치료하기 위해 유용하다.

대표도 - 도1

IL-17 서열 (인간)

```

1          40
IL-17  MTPKTSVLS LLLLSKAI VKGIVTIF NKQPSRSK
IL-17B ---KQVSR LKPTLTIIP LGGLDNG KAKRSQRP
IL-17C ---MTLPG LKPTLTIIP LARRDRLSG IPRSRPTFC
IL-17D -----KQV LKPTLTIIP LARRDRLSG IPRSRPTFC
IL-17E MRRPRLSGD SLLRLFLGV VARLWNGIT HTTSWPSGC
IL-17F ---KQVLLS LKPTLTIIP LARRDRLSG IPRSRPTFC

41          80
IL-17  NPTPTQVNL KINRNTNTN D-----
IL-17B GRLAPQVGV KGLAKVQKP VAKRSTERN TERNVQALG
IL-17C YKAEELPGA FPHLAKGAK WQALPVALY SLLKASRNG
IL-17D FRELKQVY GRANVQVGA PHTLGLGPP SQANRACGA
IL-17E PEKQDTSSE LKMSVTVVP ELKAPRNSR PSCAS--
IL-17F

81          120
IL-17  -----KQ SDDYVNRST FWRLEHNSRP
IL-17B SEELAKVKE W-----LQ LKMSVQVSL FWRLEHNSRP
IL-17C SEELAKVKE W-----LQ LKMSVQVSL FWRLEHNSRP
IL-17D SEELAKVKE W-----LQ LKMSVQVSL FWRLEHNSRP
IL-17E SEELAKVKE W-----LQ LKMSVQVSL FWRLEHNSRP
IL-17F SEELAKVKE W-----LQ LKMSVQVSL FWRLEHNSRP

121          160
IL-17  ERTFVTVMA KCLRLGCTA D--GRVDNM NSVPTQREL
IL-17B ERTFVTVMA KCLRLGCTA D--GRVDNM NSVPTQREL
IL-17C ERTFVTVMA KCLRLGCTA D--GRVDNM NSVPTQREL
IL-17D ERTFVTVMA KCLRLGCTA D--GRVDNM NSVPTQREL
IL-17E ERTFVTVMA KCLRLGCTA D--GRVDNM NSVPTQREL
IL-17F ERTFVTVMA KCLRLGCTA D--GRVDNM NSVPTQREL

161          200
IL-17  VLRKSPVCP SE-----FRLKLVLS VQCTCTTZY
IL-17B VLRKSPVCP SE-----FRLKLVLS VQCTCTTZY
IL-17C VLRKSPVCP SE-----FRLKLVLS VQCTCTTZY
IL-17D VLRKSPVCP SE-----FRLKLVLS VQCTCTTZY
IL-17E VLRKSPVCP SE-----FRLKLVLS VQCTCTTZY
IL-17F VLRKSPVCP SE-----FRLKLVLS VQCTCTTZY

201          240
IL-17  RFA-----
IL-17B RFA-----
IL-17C RFA-----
IL-17D RFA-----
IL-17E RFA-----
IL-17F RFA-----

241          280
IL-17  RFA-----
IL-17B RFA-----
IL-17C RFA-----
IL-17D RFA-----
IL-17E RFA-----
IL-17F RFA-----

```

(72) 발명자

후양, 리후아

미국 46032 인디애나주 카멜 코삼 서클 3536

리우, 링

미국 46032 인디애나주 카멜 킬케니 서클 3393

루, 지룽

미국 46032 인디애나주 카멜 스톤 드라이브 13793

엔취, 킹팬

미국 46032 인디애나주 카멜 푸트남 플레이스
10745

테트럴트, 조나단, 웬델

미국 46228 인디애나주 인디애나폴리스 데버러 드
라이브 3232

웨르너, 앤드류, 고돈

미국 46260 인디애나주 인디애나폴리스 노쓰브루
크 드라이브 1550

특허청구의 범위

청구항 1

서열 131의 CDRL1 폴리펩티드, 서열 167의 CDRL2 폴리펩티드, 서열 168의 CDRL3 폴리펩티드, 서열 26의 CDRH1 폴리펩티드, 서열 30의 CDRH2 폴리펩티드 및 서열 52의 CDRH3 폴리펩티드를 포함하는 인간화 항-IL-17 항체.

청구항 2

서열 241의 경쇄 가변 구역 폴리펩티드 및 서열 118의 중쇄 가변 구역 폴리펩티드를 포함하는 인간화 항-IL-17 항체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항체가 전장 항체, Fab 단편, F(ab')₂ 단편 또는 단일쇄 Fv 단편인 항체.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항체가 IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA, IgE, IgM 및 IgD로 이루어지는 군 중에서 선택되는 중쇄 불변 구역을 추가로 포함하는 것인 항체.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 의학 분야, 특히 인간 IL-17에 대한 모노클로날 항체 분야에 관한 것이다. 본 발명은 아미노산 DGNVDYH (서열 276)를 포함하는 IL-17 비선형 또는 입체형태적 항원 에피토프에 높은 친화도로 결합하는 중화성 항-IL-17 모노클로날 항체에 관한 것이다. 본 발명의 항체는 키메라 (chimeric), 인간화 또는 인간 항체, 항체의 면역결합제 (immunoconjugate) 또는 그의 항원 결합 단편일 수 있고, 자가면역, 염증, 세포 증식 및 발육 질환 치료용 의약으로서 유용하다.

배경기술

[0002] 시토킨의 IL-17 패밀리는 현재 IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E 및 IL-17F를 포함한다. 모든 IL-17 패밀리 멤버는 사슬내 디설피드 연결의 형성에 관련되는 4개의 고도로 보존된 시스테인 잔기를 갖고, 사슬간 디설피드 연결에 관련될 수 있는 2개 이상의 시스테인 잔기를 갖는다. IL-17 패밀리의 멤버는 임의의 다른 공지의 시토킨에 대해 서열 유사성을 갖지 않는다. 그러나, IL-17A의 바이러스 상동체는 헤르페스바이러스 사이미리 (herpesvirus saimiri)의 개방 해독 프레임 13에서 발견되었고 (Yao, Z. et al., *Immunity*, 3:811, 1995), 인간 IL-17A에 대해 72%의 아미노산 잔기 동일성을 갖는다. 주로 면역 반응의 조절에 관여하는 IL-17 패밀리 멤버에 대해 여러 기능이 보고된 바 있다.

[0003] 인터루킨 17 (IL-17, 또한 IL-17A로도 불림)은 활성화된 CD4+ T 세포에 의해 주로 생산되는 20-30 kD 이종이량체 당단백질이고, 친염증 (proinflammatory) 시토킨으로 기능한다. 특정 IL-17 패밀리 멤버가 간단히 IL-17로 언급될 때, 언급되는 패밀리 멤버는 IL-17A로 이해된다. IL-17은 체순환이 아니라 염증 부위에서 활성화된 T 세포에 의해 분비된다. IL-17은 다른 공지의 시토킨 수용체에 대해 유의한 서열 유사성을 보이지 않는 임의의 모든 부위에서 발현되는 큰 단백질인 타입 I 트랜스메브레인 수용체 (IL-17R로 언급됨)에 결합한다. IL-17은 부착 분자의 상향조절 및 윤활막 세포, 연골세포, 섬유모세포, 내피세포, 상피세포, 각질 세포, 및 대식세포를 포함하는 다양한 세포 종류로부터 다수의 염증성 시토킨 및 케모킨 생산의 유도를 포함하여 다수의 생물학적 특성을 갖는다. 또한, IL-17은 케모킨 방출 유도를 통해 호중구의 염증 부위로의 동원을 유도하고, 프로스타글란딘 및 메탈로프로테이나제의 생산을 자극하고, 프로테오글리칸 합성을 억제한다. 또한, IL-17은 조혈 전구 세포의 성숙에서 중요한 기능을 수행한다. IL-17이 폐, 관절연골, 뼈, 뇌, 조혈세포, 신장, 피부 및 장을 포함하여 상이한 장기 및 조직에서 시그널 전달 기능을 수행함이 입증되었다. IL-17 생활성에 대해서는 예를 들어 문헌 [Kolls and Linden, *Immunity* 21:467-476, 2004, 또는 Fossiez, et al. *Int. Rev. Immunol.* 16:541, 1998]을 참고한다.

[0004] IL-17 (즉, IL-17A)의 수준 증가는 기도 염증, 류마티스성 관절염 ("RA"), 골관절염, 골 침식, 복강내 농양 및 유착, 염증성 장 질환 ("IBD"), 동종이식 거부, 건선, 특정 종류의 암, 혈관신생, 죽상 경화증 및 다발성 경화증 ("MS")을 포함하여 여러 병태, 질병 또는 질환과 연관된다 (Witkowski, et al, *Cell. Mol. Life Sci.* 61:567-579, 2004 참조). IL-17 및 IL-17R은 모두 RA 환자의 윤활 조직에서 상향조절된다. IL-17 특이적 항체 또는 가용성 수용체를 IL-17에 결합시켜 IL-17 생활성을 차단하면, 다양한 동물 관절염 모델에서 염증 및 골 침식이 감소한다 (예를 들어, Lubberts et al, *Arthritis & Rheumatism*, 50:650-659, 2004 참조). 또한, IL-17은 복합 콜라겐 분해 및 염증 및 관절 손상에 대해 IL-1 β 독립적 효과를 갖지만, IL-17은 염증 확대에 대해 TNF- α 와 상승효과를 갖는다.

[0005] 따라서, 염증 부위에 대한 그의 편재된 분포를 감안할 때, IL-17은 친염증성 시토킨, 예를 들어 TNF- α 의 체순환을 표적으로 하는 약물보다 잠재적으로 안전성이 더 큰 프로필을 갖는, RA 및 다른 염증 또는 자가면역 질병의 치료를 위한 신규한 표적으로 보인다. TNF- α 에 결합하여 중화시키는, 현재 FDA에서 승인한 바이오제

품 (ENBREL(등록상표), REMICADE(등록상표) 및 HUMIRA(등록상표) 항체)은 RA의 징후 및 증상을 감소시키고 RA 환자의 아집단에서 질병의 진행을 지연시킬 때 그 효능이 입증되었다. 그러나, 모든 RA 환자가 상기 바이오 제품을 사용한 TNF- α 생활성 억제에 대해 동등하게 반응하는 것은 아니다. 추가로, IL-17 mRNA는 특히 임상 악화 동안 다발성 경화증 병변 및 MS 환자의 혈액 및 뇌척수액 내의 단핵 세포에서 증가한다. 따라서, 염증 질환, 세포 증식 및 발육 질환 및 자가면역 질환, 예를 들어 RA 및 MS 및 IBD를 포함하여, IL-17 생활성의 존재가 바람직하지 않은 생리학적 효과를 야기하거나 작용하거나 또는 IL-17 생활성의 감소가 바람직한 치료 효과에 기여하는 질환, 질병 또는 병태를 치료하기 위해 IL-17의 활성을 길항하거나 중화시키는 조성물에 대한 필요성이 존재한다.

[0006] 비-인간 포유동물의 IL-17뿐만 아니라 인간 기원의 IL-17에 특이적으로 결합하여 전임상 및 임상의 생체 내 연구에 사용될 수 있는 중화성 항-IL-17 항체에 대한 필요성이 존재한다. 또한, 높은 친화도로 IL-17에 결합하고/하거나 느린 오프 레이트 (off rate)를 가져서 유효 치료 투여량을 최소화시킴으로써, 보다 약한 친화도 (즉, 보다 높은 K_D)로 IL-17에 결합하고/하거나 보다 빠른 오프 레이트를 갖는 항체보다 더 적은 횟수로 항체를 투여할 수 있도록 하는 IL-17-특이적 항체에 대한 필요성이 존재한다. 또한, 환자에게 정맥 내보다는 피하로 투여할 수 있기 때문에 높은 친화도의 IL-17-특이적 항체가 바람직하다. 또한, 최소 유효 치료 투여량을 갖는 항-IL-17 치료 항체를 생성시키기 위해 IL-17 생활성 분석에서 낮은 IC_{50} 값을 갖는 IL-17-특이적 항체에 대한 필요성이 존재한다. 또한, 항체를 투여한 환자에 의해 유발되는 항체에 대한 면역 반응이 최소화되는, IL-17에 특이적인 항체를 제공하는 것이 바람직하다. 본 발명은 이들 필요성을 충족시키고, 관련된 잇점을 제공한다.

[0007] <발명의 개요>

[0008] 본 발명의 항체는 IL-17 아미노산 DGNVDYH (서열 276)을 포함하는 비선행 에피토프에 결합하고 IL-17 또는 그의 일부에 연관된 적어도 하나의 시험관 내 또는 생체 내의 생물학적 활성을 길항하거나 중화시키는 키메라, 인간화, 또는 완전한 인간 항-IL-17 모노클로날 항체, 및 그의 항원 결합 부분이다.

[0009] 한 실시태양에서, 본 발명의 항체의 IC_{50} 은 예를 들어 본원의 실시예 6A에서 설명되는 시험관 내 IL-8 리포터 분석에서 약 1 nM, 900 pM, 800 pM, 700 pM, 600 pM, 560 pM 또는 500 pM 이하이거나, 또는 예를 들어 본원의 실시예 6B에서 설명되는 시험관 내 GRO α 리포터 분석에서 560 pM 이하이다.

[0010] 또다른 실시태양에서, 본 발명의 항체는 약 7 pM, 6.5 pM, 6.0 pM, 5.5 pM, 5.0 pM, 4.5 pM 또는 4.0 pM 미만의 인간 IL-17에 대한 강한 결합 친화도 (K_D)를 특징으로 한다. 별법으로, 본 발명의 항체는 인간 IL-17에 대한 K_D 가 약 7 pM, 6.5 pM, 6.0 pM, 5.5 pM, 5.0 pM, 4.5 pM 이하 또는 바람직하게는 약 4.0 pM 이하라는 특징을 갖는다. 바람직하게는, 본 발명의 항체는 추가로 인간 IL-17로부터의 k_{off} 레이트 (rate)가 $2 \times 10^{-5} s^{-1}$ 미만이라는 특징을 갖는다.

[0011] 또다른 실시태양에서, 본 발명의 항-IL-17 항체는 인간 IL-17 및 사이노몰거스 원숭이 IL-17에 특이적으로 결합하지만 마우스 또는 래트 IL-17에는 배경 (background)보다 큰 수준으로 결합하지 않는다는 특징을 갖는다. 추가로, 본 발명의 항-IL-17 항체는 인간 IL-17 (즉, IL-17A)에 결합하지만, 인간 IL-17B, C, D, E 또는 F에는 결합하지 않는다.

[0012] 한 실시태양에서, 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체는 하기 표 3에 나열된 Fab에 함께 존재하고 표 3에 나열된 Fab와 동일한 CDR 위치에서 본 발명의 항체에 존재하는 3개의 CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 구역 ("LCVR") 폴리펩티드를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체는 서열 178-243으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 LCVR 폴리펩티드를 포함한다.

[0013] 또다른 실시태양에서, 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체는 하기 표 2에 나열된 Fab에 함께 존재하고 표 2에 나열된 Fab와 동일한 CDR 위치에서 본 발명의 항체에 존재하는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 구역 ("HCVR") 폴리펩티드를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체는 서열 56-121로 이루어지는 군 중에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HCVR 폴리펩티드를 포함한다.

[0014] 또다른 실시태양에서, 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체는 표 3에 나열된 Fab에 함께 존재하고 표 3에 나열된 Fab와 동일한 CDR 위치에서 본 발명의 항체에 존재하는 3개의 CDR을 포함하는 LCVR 폴리펩티드를 포함하고, 표 2에 나열된 Fab에 함께 존재하고 표 2에 나열된 Fab와 동일한 CDR 위치에서 본 발명의 항체에 존재하

는 3개의 CDR을 포함하는 HCVR 폴리펩티드를 추가로 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 항체의 6개의 CDR, 또는 그의 기능성 단편은 표 1에 나열된 Fab에 함께 존재하고, 표 1에 나열된 Fab와 동일한 CDR 위치에서 본 발명의 항체에 존재한다.

[0015] 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체는 (i) 서열 178-243으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 LCVR 폴리펩티드 및 (ii) 서열 56-121 이루어지는 군 중에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HCVR 폴리펩티드를 포함한다. 보다 바람직한 실시태양에서, 서열 178-243으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 아미노산 서열을 갖는 LCVR 폴리펩티드를 포함하는 본 발명의 항체는 항체에 존재하는 특정 LCVR을 포함하는 표 1에 나열된 Fab에 존재하는 서열 56-121로 이루어지는 군 중에서 선택되는 HCVR 폴리펩티드를 추가로 포함한다.

[0016] 또다른 실시태양에서, 본 발명의 모노클로날 항체는 인간 IL-17, 또는 인간 IL-17의 일부에 결합하기 위해, 서열 241 및 118의 아미노산 서열을 갖는 2개의 폴리펩티드를 포함하는 경쟁 항체와 경쟁할 수 있는 항체이다.

[0017] 또다른 실시태양에서, 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체의 LCVR은 (a) 서열 122-149; (b) 서열 150-167, 및 (c) 서열 168-177에 제시된 서열을 갖는 펩티드로 이루어지는 군 중에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 펩티드, 바람직하게는 3개의 펩티드 (즉, 3개의 상기 펩티드를 포함하는 항체의 경우 (a)로부터 하나의 펩티드, (b)로부터 하나의 펩티드 및 (c)로부터 하나의 펩티드)를 포함한다. 서열 122-149에 나타난 서열을 갖는 펩티드는 본 발명의 항체에 존재할 때 CDRL1에 위치한다. 서열 150-167에 나타난 서열을 갖는 펩티드는 본 발명의 항체에 존재할 때 CDRL2에 위치한다. 서열 150-167에 나타난 서열을 갖는 펩티드는 본 발명의 항체에 존재할 때 CDRL3에 위치한다.

[0018] 또다른 실시태양에서, 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체의 HCVR은 (a) 서열 11-28; (b) 서열 29-32, 및 (c) 서열 33-55 및 261에 제시된 서열을 갖는 펩티드로 이루어지는 군 중에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 펩티드, 바람직하게는 3개의 펩티드 (즉, 3개의 상기 펩티드를 포함하는 항체의 경우 (a)로부터 하나의 펩티드, (b)로부터 하나의 펩티드 및 (c)로부터 하나의 펩티드)를 포함한다. 서열 11-28에 나타난 서열을 갖는 펩티드는 상기 항체에 존재할 때 CDRH1에 위치한다. 서열 29-32에 나타난 서열을 갖는 펩티드는 상기 항체에 존재할 때 CDRH2에 위치한다. 서열 33-55 및 261에 나타난 서열을 갖는 펩티드는 상기 항체에 존재할 때 CDRH3에 위치한다.

[0019] 본 발명은 추가로 (a) 서열 122-149; (b) 서열 150-167, (c) 서열 168-177, (d) 서열 11-28; (e) 서열 29-32, 및 (f) 서열 33-55 및 261에 제시된 서열을 갖는 펩티드로 이루어지는 군 중에서 선택되는 6개의 펩티드 (즉, (a-f)로부터 각각 하나의 펩티드)를 포함하는 항-IL-17 모노클로날 항체를 제공하고, 바람직하게는 6개의 펩티드는 본원의 표 1에 나열된 Fab에 함께 존재한다. 서열 122-149에 나타난 서열을 갖는 펩티드는 본 발명의 항체에 존재할 때 CDRL1에 위치한다. 서열 150-167에 나타난 서열을 갖는 펩티드는 본 발명의 항체에 존재할 때 CDRL2에 위치한다. 서열 150-167에 나타난 서열을 갖는 펩티드는 본 발명의 항체에 존재할 때 CDRL3에 위치한다. 서열 11-28에 나타난 서열을 갖는 펩티드는 상기 항체에 존재할 때 CDRH1에 위치한다. 서열 29-32에 나타난 서열을 갖는 펩티드는 상기 항체에 존재할 때 CDRH2에 위치한다. 서열 33-55 및 261에 나타난 서열을 갖는 펩티드는 상기 항체에 존재할 때 CDRH3에 위치한다.

[0020] 본 발명은 또한 서열 247, 248, 249, 244, 245 및 246에 나타난 서열을 갖는 6개의 펩티드를 포함하는 항-IL-17 모노클로날 항체를 제공한다. 서열 247에 나타난 서열을 갖는 펩티드는 CDRL1에 위치한다. 서열 248에 나타난 서열을 갖는 펩티드는 CDRL2에 위치한다. 서열 249에 나타난 서열을 갖는 펩티드는 CDRL3에 위치한다. 서열 244에 나타난 서열을 갖는 펩티드는 CDRH1에 위치한다. 서열 245에 나타난 서열을 갖는 펩티드는 CDRH2에 위치한다. 서열 246에 나타난 서열을 갖는 펩티드는 CDRH3에 위치한다.

[0021] 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체는 무손상 항체 (즉, 전장), 실질적으로 무손상 항체 또는 그의 항원 결합 부분, 예를 들어, Fab 단편, F(ab')₂ 단편 또는 단일쇄 Fv 단편을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 또한, 본 발명의 항체는 검출가능한 표지로 표지되고, 고체상에 고정되고/되거나 이중 화합물, 예를 들어, 효소, 독소 또는 폴리에틸렌 글리콜 분자로 컨쥬게이팅될 수 있다.

[0022] 또다른 실시태양에서, 본 발명은 본 발명의 숙주 세포 (즉, 본 발명의 항체를 발현하는 본 발명의 벡터 (또는 벡터들)로 형질전환, 형질도입 또는 감염된 숙주 세포)를 본 발명의 모노클로날 항체의 발현에 적절한 조건 하에 유지하여 상기 항체를 발현시키는 것을 포함하는, 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체의 제조 방법을 제공한다. 이 방법은 세포 또는 바람직하게는 세포가 성장한 배양 배지로부터 본 발명의 모노클로날 항체를

단리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

- [0023] 본 발명의 모노클로날 항체의 진단 용도도 고려된다. 한 진단 용도에서, 본 발명은 시험 샘플을 결합 조건 하에서 본 발명의 항-IL-17 항체에 노출시키고 항체의 샘플에 대한 특이적인 결합을 결정하는 것을 포함하는, 샘플 내의 IL-17 단백질의 수준을 결정하는 방법을 제공한다. 본 발명의 항-IL-17 항체는 상기 항체를 기지량의 IL-17이 존재하는 샘플에 결합시켜 작성한 표준 곡선과 시험 샘플 값을 비교함으로써 시험 샘플 내의 IL-17의 수준을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명은 본 발명의 항체 및 바람직하게는 샘플 내의 IL-17 단백질을 검출하기 위해 항체를 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 추가로 제공한다.
- [0024] 본 발명은 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체를 포함하는 조성물, 바람직하게는 제약 조성물을 제공한다. 본 발명의 제약 조성물은 추가로 제약상 허용되는 담체, 부형제 및/또는 희석제를 포함할 수 있다. 상기 제약 조성물에서, 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체는 유일한 활성 성분이다. 바람직하게는, 제약 조성물은 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체의 균질한 또는 실질적으로 균질한 집단을 포함한다. 치료 용도를 위한 조성물은 생리학상 적합하고, 멸균상태이고, 동결건조될 수 있고, 임의로 적절한 희석제를 포함한다.
- [0025] 본 발명은 치료 유효량, 또는 IL-17 중화량의 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체를 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 그를 필요로 하는 동물, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간에서 적어도 하나의 IL-17 생활성을 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 치료 유효량의 IL-17 중화량의 본 발명의 모노클로날 항체를 그 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, IL-17 생활성의 중화 또는 길항에 의해, 예를 들어, IL-17의 그의 수용체에 대한 결합에 의해 발생하는 시그널 트랜스덕션의 억제에 의해 개선되는 질병 또는 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0026] 본 발명은 예를 들어 자가면역 질환 또는 염증 질환 또는 세포-증식 질환의 치료를 위해 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체를 제공한다.
- [0027] 또한, 본 발명은 포장재 및 상기 포장재 내에 포함된 본 발명의 항체를 포함하는 제조품을 제공하고, 상기 포장재는 항체가 IL-17 활성을 특이적으로 중화시키거나 또는 전신계에 존재하는 기능성 IL-17의 수준을 감소시키는 것을 나타내는 포장 삽입물을 포함한다.
- [0028] 본 발명은 또한 본 발명의 항체 또는 그의 경쇄 또는 중쇄를 코딩하는 단리된 핵산 분자; 벡터로 형질전환된 숙주 세포에 의해 인식되는 조절 서열에 임의로 작동가능하게 연결된 상기 핵산을 포함하는 벡터 (또는 벡터들); 벡터를 포함하는 숙주 세포; 숙주 세포를 배양시켜 핵산을 발현시키고, 임의로, 숙주 세포 배양 배지로부터 항체를 회수하는 것을 포함하는 본 발명의 항체의 제조 방법을 제공한다.
- [0029] 본 발명은 또한 사이노몰거스 원숭이 IL-17 (서열 253) 또는 토끼 IL-17 (서열 251)을 코딩하는 단리된 핵산 분자; 사이노몰거스 원숭이 또는 토끼 핵산 (각각 서열 10 또는 9)에 의해 코딩되는 IL-17 단백질; 상기 핵산 분자를 포함하는 벡터; 상기 벡터를 포함하는 숙주 세포; 및 사이노몰거스 원숭이 IL-17 또는 토끼 IL-17의 생산 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

- [0032] 본 발명은 키메라, 인간화 또는 완전한 인간 항-IL-17 모노클로날 항체, 또는 적어도 하나의 IL-17 활성을 시험관 내에서 및/또는 생체 내에서 중화 또는 길항할 수 있는 그의 항원 결합 부분을 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 상기 항체는 추가로 예를 들어 시험관 내 IL-8 리포터 분석 또는 GRO α 리포터 분석 (예를 들어, 실시예 6 참조)에서 IC₅₀이 약 600 또는 560 pM 미만이고/이거나 바람직하게는 IL-17에 대해 4 pM 미만의 강한 결합 친화도를 갖는다는 특징을 갖는다. 본 발명의 항체는 추가로 이들이 인간 및 사이노몰거스 원숭이 IL-17 (각각 서열 1 및 10)에는 특이적으로 결합하지만, 무린 또는 래트 IL-17 (각각 서열 7 및 8)에는 결합하지 않는다는 특징을 갖는다. 본 발명의 모노클로날 항체가 결합하는 항원 에피토프는 인간 (및 원숭이) IL-17의 비선형 에피토프이고, IL-17의 잔기 DGNVDYH (서열 276)를 포함한다. 본 발명의 항체는 전장 IL-17에 존재하는 펩티드 DGNVDYH (서열 276)에 접촉한다.
- [0033] 정의
- [0034] "IL-17" 또는 "IL-17A"로도 언급되는 "인터루킨 17"은 20-30 kD의 글리코실화된 이종이량체 단백질이다. 인간 IL-17 유전자는 19개 아미노산의 시그널 서열 및 136개 아미노산의 성숙 세그먼트를 갖는 155개 아미노산의 단백질을 코딩한다. 인간 IL-17은 도 2에 제시된 마우스 및 래트 아미노산 IL-17 서열에 대해 각각 62.5% 및 58%의 아미노산 서열 동일성을 보인다. 인간 IL-17은 사이노몰거스 원숭이 IL-17에 대해 97.4%의 아미노

산 서열 동일성을 보인다.

[0035] 천연적으로 존재하는 전장 항체는 디설피드 결합에 의해 상호 연결된 2개의 중쇄 (H) (전장인 경우 약 50-70 kDa) 및 2개의 경쇄 (L) (전장인 경우 약 25 kDa)의 4개의 펩티드 사슬로 구성된 면역글로불린 분자이다. 각 사슬의 아미노 말단 부분은 항원 인식을 주로 담당하는 아미노산 약 100-110 개 이상의 가변 구역을 포함한다. 각 사슬의 카르복시 말단 부분은 효과기 기능을 주로 담당하는 불변 구역을 규정한다.

[0036] 경쇄는 카파 또는 람다로 분류되고, 특정 불변 구역을 특징으로 한다. 각각의 경쇄는 N-말단 경쇄 가변 구역 (본원에서 LCVR)으로 이루어지고, 경쇄 불변 구역은 하나의 도메인, 즉 CL로 이루어진다. 중쇄는 감마, 뮤, 알파, 델타, 또는 엡실론으로 분류되고, 항체의 이소형을 각각 IgG, IgM, IgA, IgD, 및 IgE로 규정하고, 이들 중 여러 이소형은 다시 서브클래스 (이소형), 예를 들어, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ 및 IgA₂로 분류될 수 있다. 각각의 중쇄 타입은 특정 불변 구역을 특징으로 한다. 각각의 중쇄는 N-말단 중쇄 가변 구역 (본원에서 HCVR) 및 중쇄 불변 구역으로 이루어진다. 중쇄 불변 구역은 IgG, IgD 및 IgA의 경우 3개의 도메인 (CH1, CH2, 및 CH3)으로 이루어지고, IgM 및 IgE의 경우에는 4개의 도메인 (CH1, CH2, CH3, 및 CH4)으로 이루어진다.

[0037] HCVR 및 LCVR 구역은 보다 더 보존된, 프레임워크 구역 ("FR")으로 불리는 구역이 산재하는, 상보성 결정 구역 ("CDR")으로 불리는 초가변 구역으로 다시 세분될 수 있다. 각각의 HCVR 및 LCVR은 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성되고, 아미노-말단으로부터 카르복시 말단으로 다음 순서로 정렬된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 본 발명의 전장 항체에 대해, 경쇄는 바람직하게는 FR4의 하류에, 서열 277에 나타난 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 본 발명의 전장 항체에 대해, 중쇄는 바람직하게는 FR4의 하류에, 서열 278에 나타난 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 본원에서, 중쇄의 3개의 CDR은 "CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3"으로 언급되고, 경쇄의 3개의 CDR은 "CDRL1, CDRL2 및 CDRL3"으로 언급된다. CDR은 항원과 특이적인 상호작용을 형성하는 대부분의 잔기를 포함한다. HCVR 및 LCVR 구역 내의 CDR 아미노산 잔기의 넘버링 및 위치는 공지의 카바트 (Kabat) 넘버링 규정에 따른다.

[0038] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체 (또는 간단히 본 발명의 항체)에 대해 용어 "항체"는 모노클로날 항체를 의미한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 모노클로날 항체는 본원에서 달리 나타내지 않으면 설치류, 바람직하게는 무린 항체, 키메라 항체, 인간화 항체 또는 완전한 인간 항체를 의미한다. 본 발명의 모노클로날 항체는 예를 들어 당업계에서 공지된 하이브리도마 기술 및 재조합 기술, 파지 디스플레이 기술, 합성 또는 재조합 기술 또는 당업계에서 쉽게 알 수 있는 상기 기술의 조합을 사용하여 생산할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "모노클로날 항체"는 하이브리도마 기술에 의해 생산된 항체에 한정되지 않는다. "모노클로날 항체"는 예를 들어 임의의 진핵세포, 원핵세포 또는 파지 클론을 포함하는 단일 세포 또는 클론으로부터 유래된 항체를 지칭하고, 항체가 생산된 방법을 지칭하지 않는다. "모노클로날 항체"는 무린 항체의 또는 키메라, 인간화 또는 인간 항체의 무손상 항체 (완전한 또는 전장 Fc 구역 포함), 실질적으로 무손상 항체, 또는 항원 결합 부분을 포함하는 항체의 부분 또는 단편, 예를 들어, Fab 단편, Fab' 단편 또는 F(ab')₂ 단편일 수 있다. "Fab" 단편은 경쇄의 가변 및 불변 도메인 및 중쇄의 가변 도메인 및 제1 불변 도메인 (CH1)을 포함한다. "F(ab')₂" 항체 단편은 그 사이의 힌지 시스테인에 의해 그의 카르복시 말단 근처에서 일반적으로 공유 연결된 Fab 단편의 쌍을 포함한다. 항체 단편의 화학적 커플링도 당업계에 공지되어 있다.

[0039] 각각의 경쇄-중쇄쌍의 가변 구역은 항체의 항원 결합 부위를 형성한다. 따라서, 무손상 IgG 항체는 두개의 결합 부위를 갖는다. 2기능성 또는 이중특이적 항체를 제외하고, 항체의 2개의 항원 결합 부위는 동일하다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "항원 결합 부분" 또는 "항원 결합 구역" 또는 "항원 결합 도메인"은 항원과 상호작용하고 항원에 대한 그의 특이성 및 친화도를 항체에 부여하는 아미노산 잔기를 함유하는 항체 분자의 부분을 상호 교환가능하게 지칭한다. 이러한 항체 부분은 항원-결합 잔기의 적절한 입체형태를 유지하기 위해 필요한 "프레임워크" 아미노산 잔기를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 항체의 항원 결합 구역의 CDR은 항체의 특정 특성, 예를 들어 K_D, k_{off}, IC₅₀을 최적화시키기 위해서 특정 아미노산 잔기가 임의로 변경된, 예를 들어 상이한 아미노산 잔기로 치환된 (표 2 및 3 참조), 완전히 또는 실질적으로 무린에서 유래된 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 항체의 항원 결합 구역의 CDR은 인간 기원 또는 실질적으로 인간 기원 (적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 인간 기원)의 것이다. 본 발명의 항체의 바람직한 프레임워크 구역은 다음 서열을 갖고 카바트 넘버링을 따른다: 서열 262 (HCVR FR1), 263 (HCVR FR2), 264 (HCVR FR3), 265 (HCVR FR4), 266 (LCVR FR1), 267 (LCVR FR2), 268 (LCVR FR3), 269 (LCVR FR4). 다른 실시태양에

서, 본 발명의 IL-17 항체의 항원 결합 구역은 토끼, 래트 또는 햄스터를 포함하여 이로 제한되지 않는 다른 비-인간 종으로부터 유도될 수 있다. 별법으로, 항원 결합 구역은 인간 서열로부터 유도될 수 있다.

[0040] 또한, 본원에서 사용된 "모노클로날 항체"는 LCVR을 코딩하는 DNA 및 HCVR을 코딩하는 DNA를 링커 서열과 연결시킴으로써 생산될 수 있는 단일쇄 Fv 단편일 수 있다 ([Pluckthun, *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp 269-315, 1994] 참조). 단편이 특정되는지 여부와 상관없이 본원에서 사용된 용어 "항체"에는 이같은 단편뿐만 아니라 단일쇄 형태도 포함되는 것으로 이해된다. 단백질이 그의 의도된 표적 (예를 들어, 에피토프 또는 항원)에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 능력을 유지하는 한, 이는 용어 "항체"에 포함된다. 항체는 글리코실화되거나 글리코실화되지 않을 수 있고, 여전히 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0041] "모노클로날 항체"의 집단은 균질한 또는 실질적으로 균질한 항체 집단을 지칭한다 (즉, 집단 내의 항체의 적어도 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 보다 바람직하게는 적어도 약 97% 또는 98% 또는 가장 바람직하게는 적어도 99%가 ELISA 분석법에서 동일한 항원 또는 에피토프에 대해 경쟁하거나 또는 보다 바람직하게는 항체는 아미노산 서열이 동일할 것이다). 항체는 글리코실화되거나 글리코실화되지 않을 수 있고, 여전히 본 발명의 범위 내에 포함된다. 모노클로날 항체는 번역후 변형, 예를 들어, 글리코실화 패턴이 상이할 수 있지만, 동일한 아미노산 서열을 가질 경우 균질할 수 있다.

[0042] 모 항체 서열의 1개 이상의 아미노산 잔기(들)를 부가, 결실 및/또는 치환시킴으로써 "모" 항체 아미노산 서열과 아미노산 서열이 상이한 분자를 지칭한다. 바람직한 실시태양에서, 변이체 항체는 모항체의 CDR 구역 내에서의 적어도 하나의 아미노산 부가, 결실 및/또는 치환 (예를 들어, 1개 내지 약 10개, 바람직하게는 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개)을 포함한다. 본원에서 변이체 항체 서열에 대한 동일성 또는 상동성은 서열들을 정렬하고 최대 서열 동일성을 달성하기 위해 필요한 경우 갭을 도입한 후, 모 항체 잔기와 동일한 변이체 항체 서열 내의 아미노산 잔기의 비율 (%)로서 정의된다. 변이체 항체는 모 항체와 결합하는 항원 또는 바람직하게 에피토프와 결합할 수 있는 능력을 보유하고, 바람직하게 모 항체보다 탁월한 적어도 하나의 특성 또는 생활성을 지닌다. 예를 들어, 변이체 항체는 바람직하게 모 항체보다 더 강력한 결합 친화도, 보다 느린 오프-레이트, 보다 낮은 IC₅₀ 또는 보다 증강된 항원 생활성 억제 능력을 지니고 있다. 본원에서 특히 관심있는 변이체 항체는 모 항체와 비교해서 특성이나 생활성이 적어도 약 2배, 바람직하게는 적어도 약 5배, 10배 또는 20배 증강된 항체이다.

[0043] 본원에서 "모" 항체는 변이체 항체를 제조하기 위해 사용된 아미노산 서열을 함유하는 항체이다. 모 항체는 뮤린 기원의 프레임워크 서열을 가질 수도 있지만, 바람직하게는 프레임워크 서열이 전적으로 또는 실질적으로 인간 기원의 것이다. 모 항체는 뮤린, 키메라, 인간화 또는 인간 항체일 수 있다.

[0044] 본원에서 사용되는 용어 "특이적으로 결합하는"은 특이적 결합 쌍의 한 멤버가 그의 특이적 결합 파트너(들) 이외의 다른 분자에는 유의하게 결합하지 않는 상황을 지칭한다. 이 용어는 예를 들어 본 발명의 항체의 항원 결합 도메인이 다수의 항원이 지닌 특정 에피토프에 특이적인 경우에도 적용가능하고, 이 경우에 항원 결합 도메인을 지닌 특이적 항체는 이 에피토프를 지닌 다양한 항원에 결합할 수 있을 것이다. 따라서, 본 발명의 모노클로날 항체는 인간 IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F에 특이적으로 결합하지 않으면서 인간 IL-17 (즉, IL-17A)에 특이적으로 결합한다. 또한, 본 발명의 모노클로날 항체는 인간 IL-17 및 사이노몰거스 원숭이 IL-17에 특이적으로 결합하지만, 래트 IL-17 또는 뮤린 IL-17에는 특이적으로 결합하지 않는다. 또한, 본 발명의 모노클로날 항체는 아미노산 DGNVDYH (서열 276)를 포함하는 비선형 또는 입체형태적 인간 IL-17 에피토프에 특이적으로 결합하지만, 아미노산 DGNVDYH (서열 276)를 포함하지 않는 인간 IL-17 에피토프에는 결합하지 않는다.

[0045] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "우선적으로 결합하는"은 당업계에 이용가능한 기술, 예를 들어 경쟁 ELISA 또는 BIACORE 또는 KINEXA 분석을 사용한 K_D 측정으로 측정할 때 항체가 상이한 항원에 결합하는 것보다 특이적인 항원에 적어도 약 20%, 바람직하게는 적어도 약 50%, 2배, 20배, 50배 또는 100배 더 많이 결합하는 상황을 의미한다. 항체는 동일한 항원 내의 상이한 에피토프보다 항원 내의 하나의 에피토프에 우선적으로 결합할 수 있다. 따라서, 본 발명의 항체는 토끼 IL-17보다 인간 IL-17에 우선적으로 결합한다.

[0046] 용어 "에피토프"는 하나 이상의 항체의 항원 결합 구역에서 항체에 의해 인식되고 결합될 수 있는 분자의 특정 부분을 지칭한다. 에피토프는 종종 화학적으로 활성인 분자 표면 집단, 예를 들어 아미노산 또는 당 측쇄로 이루어지고, 특이적 전하 특징뿐만 아니라 특이적인 3차원적 구조 특징을 지닌다. "억제성 에피토프" 및/또는 "중화성 에피토프"란 무손상 항원성 분자의 맥락에서 볼 때, 그리고 에피토프에 특이적인 항체에 의해

결합된 경우에, 생체 내 또는 시험관 내에서 또는 해당 분자를 함유하는 유기체 내에서 이러한 분자의 생물학적 활성의 상실 또는 감소를 야기하는 에피토프를 의미한다.

[0047] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "에피토프"는 추가로 동물, 바람직하게는 포유동물, 예를 들어, 마우스 또는 인간에서 항원성 및/또는 면역원성 활성을 갖는 폴리펩티드의 부분을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항원성 에피토프"는 당해 분야에 널리 공지된 모든 방법, 예를 들어 통상적인 면역분석에 의해 결정되는 바와 같이, 항체와 특이적으로 결합할 수 있는 폴리펩티드의 특정 부분으로서 정의된다. 항원성 에피토프는 반드시 면역원성일 필요는 없지만, 면역원성일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "면역원성 에피토프"는 당해 분야에 널리 공지된 모든 방법에 의해 결정되는 바와 같이 동물에서 항체 반응을 유도하는 폴리펩티드의 부분으로서 규정된다. "비선형 에피토프" 또는 "입체 형태적 에피토프"는 이러한 에피토프에 특이적인 항체가 결합하는 항원성 단백질 내의 비-인접 폴리펩티드 (또는 아미노산)를 포함한다.

[0048] 본 발명의 항체와 관련된 어구 "생물학적 특성" 또는 "생물학적 특징" 또는 용어 "활성" 또는 "생활성"은 본원에서 상호 교환가능하게 사용되고, 에피토프/항원 친화도 및 특이성, 생체 내 또는 시험관 내에서 IL-17의 활성을 중화 또는 길항하는 능력, IC₅₀, 항체의 생체내 안정성, 및 항체의 면역원성 특성이 포함되지만 이에 한정되지는 않는다. 당업계에서 인정되는 항체의 다른 확인가능한 생물학적 특성 또는 특징에는, 예를 들어, 교차 반응성 (즉, 일반적으로, 표적 펩티드의 비-인간 상동체와의 교차 반응성, 또는 다른 단백질 또는 조직과의 교차 반응성), 및 포유동물 세포에서 단백질의 고발현 수준을 보존하는 능력이 포함된다. 상기 언급된 특성 또는 특징은 ELISA, 경쟁적 ELISA, BIACORE 또는 KINEXA 표면 플라즈몬 공명 분석, 비제한적인 시험관내 및 생체내 중화 분석, 수용체 결합, 시토킨 또는 성장 인자 생산 및/또는 분비, 시그널 전달, 및 인간, 영장류 또는 기타 공급원이 포함되는 여러 공급원으로부터의 조직 절편의 면역조직화학을 포함하고 이에 한정되지 않는, 당업계에 인정된 기술을 사용하여 관찰 또는 측정 또는 평가할 수 있다.

[0049] 본 발명의 항체의 활성과 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "억제" 또는 "중화"는 예를 들어 생물학적 활성 (예를 들어, IL-17 활성) 또는 특성, 질병 또는 병태가 포함되지만 이에 한정되지 않는 억제되는 대상의 진행 또는 심도를 실질적으로 길항하거나, 방해하거나, 방지하거나, 억제하거나, 느리게하거나, 파괴하거나, 제거하거나, 정지시키거나, 또는 역전시키는 능력을 의미한다. 본 발명의 항체의 IL-17에 대한 결합에 의한 IL-17 활성의 억제 또는 중화는 바람직하게는 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상이다.

[0050] 핵산 또는 단백질 (예를 들어, 항체)과 관련되어 사용될 때 용어 "단리된"은 그의 천연 공급원 내에서 통상적으로 회합된 적어도 하나의 오염물로부터 확인 및 분리된 핵산 분자 또는 단백질을 지칭한다. 바람직하게는, "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체이다 (예를 들어, 본 발명의 제약 조성물은 IL-17에 특이적으로 결합하는 단리된 항체를 포함하고, IL-17 이외의 다른 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없다).

[0051] 용어 "카바트 (Kabat) 넘버링" 및 "카바트 라벨링"은 본원에서 상호 교환가능하게 사용된다. 당업계에서 인정되는 이러한 용어는 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 구역 내의 다른 아미노산 잔기보다 더 가변성 (즉, 초가변성)인 아미노산 잔기의 넘버링 시스템을 지칭한다 (Kabat, *et al.*, *Ann. NY Acad. Sci.* 190:382-93 (1971); Kabat, *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 (1991)).

[0052] 폴리뉴클레오티드는 또다른 폴리뉴클레오티드와 기능적인 관계로 위치할 때 "작동가능하게 연결"된 것이다. 예를 들어, 프로모터 또는 인핸서는 서열의 전사에 영향을 미치면 코딩 서열에 작동가능하게 연결된 것이다. 펩티드는 그를 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 작동가능하게 연결된 경우에, 바람직하게는 이들이 동일한 개방해독 프레임에 존재할 경우에 "작동가능하게 연결된" 것이다.

[0053] 본원에서 상호 교환가능하게 사용되는 용어 "개체", "대상" 및 "환자"는 무인, 원숭이, 인간, 포유류 농장 동물, 포유류 운동 동물, 및 포유류 애완동물이 포함되지만 이에 한정되지 않는 포유동물을 지칭하고, 바람직하게는, 이 용어는 인간을 지칭한다. 특정 실시태양에서, 대상, 바람직하게는 포유동물, 바람직하게는 인간은 또한 IL-17의 생활성 감소가 도움이 되는 질병 또는 질환 또는 병태를 특징으로 한다.

[0054] 용어 "백터"에는 플라스미드 또는 바이러스 백터가 포함되지만 이에 한정되지 않는, 자신이 연결된 또다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자가 포함된다. 특정 백터는 자신이 도입된 숙주 세포 내에서 자가 복제할 수 있고, 다른 백터들은 숙주 세포 내로의 도입 시 숙주 세포의 게놈 내로 통합되어 숙주 게놈과 함께 복제된다. 또한, 특정 백터는 자신이 작동가능하게 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이같은 백터는 본원에서

"제조합 발현 벡터" (또는 간단히 "발현 벡터")로 지칭되고, 예시적인 벡터는 당업계에 주지되어 있다.

[0055] 본원에서 사용되는 바와 같이, 표현 "세포", "숙주 세포", "세포주" 및 "세포 배양액"은 상호 교환가능하게 사용되고, 본 발명의 임의의 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 본 발명의 HCVR, LCVR 또는 모노클로날 항체를 코딩하는 서열을 포함하는 임의의 제조합 벡터(들)의 수여자인 개별적인 세포 또는 세포 배양액을 포함한다. 숙주 세포에는 단일 숙주 세포의 자손체가 포함되고, 자손체는 자연적인, 우연한 또는 계획적인 돌연변이 및/또는 변화로 인해 원래의 모 세포와 반드시 완전하게 동일한 것은 아닐 수 있다 (형태학 또는 전체 DNA 상보체의 관점에서). 숙주 세포에는 본 발명의 모노클로날 항체 또는 그의 경쇄 또는 중쇄를 발현하는 제조합 벡터 또는 폴리뉴클레오티드로 형질전환, 형질도입 또는 감염된 세포가 포함된다. 본 발명의 제조합 벡터 (숙주 염색체 내로 안정하게 혼입되었는지 여부와 상관없음)를 포함하는 숙주 세포를 "제조합 숙주 세포"로 또한 지칭할 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 바람직한 숙주 세포는 CHO 세포 (예를 들어, ATCC CRL-9096), NSO 세포, SP2/0 세포 및 COS 세포 (예를 들어, ATCC CRL-1650, ATCC CRL-1651), HeLa (ATCC CCL-2)이다. 본 발명에 사용하기 위한 추가의 숙주 세포로는 식물 세포, 효모 세포, 기타 포유류 세포 및 원핵 세포가 포함된다.

[0056] 항체 특성화

[0057] 본 발명은 인간 IL-17 (즉, IL-17A)에 높은 친화도로 특이적으로 결합하는 단리된 모노클로날 항체에 관한 것이다. 본 발명의 항체는 바람직하게는 키메라, 인간화 또는 인간 항체 또는 그의 항원 결합 부분이다. 또한, 본 발명의 항체는 적어도 하나의 IL-17 생물학적 활성을 생체 내에서 및/또는 시험관 내에서 중화 또는 길항한다. 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체 (그의 항원 결합 부분 포함)의 IL-17에 대한 특이적인 결합 때문에, 상기 항체를 IL-17 연관 질병 및 질환, 즉, IL-17 생물학적 활성의 억제가 도움이 되는 병태, 질병 또는 질환의 치료제로서 사용할 수 있다.

[0058] 본 발명의 항체가 결합하는 항원성 IL-17 에피토프는 인간 IL-17의 아미노산 ADGNVDYHNM (서열 275), 보다 바람직하게는 아미노산 DGNVDYH (서열 276)를 포함하는 비선형 에피토프이다. 상기 에피토프에 결합하는 항체는 그의 무린 IL-17 또는 래트 IL-17에 대한 결합에 비해 인간 IL-17 및 사이노몰거스 원숭이 IL-17에 대해 특이적으로 및 우선적으로 결합한다. 본 발명의 모노클로날 항체는 예를 들어 ELISA 분석, 경쟁 ELISA 분석 또는 BIACORE 또는 KINEXA 분석의 K_D 값으로 결정할 때 무린 IL-17 또는 래트 IL-17에 결합하는 것보다 적어도 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100배 더 많이 (예를 들어, 더 큰 친화도 또는 더 큰 특이성); 보다 바람직하게는 무린 IL-17 또는 래트 IL-17에 결합하는 것보다 적어도 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 또는 600배 더 많이 인간 IL-17에 결합하고, 훨씬 더 바람직하게는 본 발명의 모노클로날 항체는 배경 수준보다 큰 수준으로 무린 IL-17 또는 래트 IL-17에 결합하지 않는다.

[0059] 바람직한 실시태양에서, 본 발명은 인간 IL-17에 대한 강한 결합 친화도를 갖는, 즉 인간 IL-17, 또는 DGNVDYH (서열 276)을 포함하는 그의 일부에 결합하는 [즉, 항체는 DGNVDYH (서열 276) 폴리펩티드에 접촉한다] 항-IL-17 모노클로날 항체를 제공하고, 상기 항체의 인간 IL-17에 대한 결합 친화도 (K_D)는 약 7 pM, 6.5 pM 또는 6 pM 미만, 바람직하게는 약 5.5 pM, 5 pM 또는 4.5 pM 미만, 가장 바람직하게는 약 4 pM 미만이다. 별법으로, 본 발명의 항체는 인간 IL-17에 대한 K_D 가 약 7 pM, 6.5 pM 또는 6 pM 이하, 바람직하게는 약 5.5 pM, 5 pM 또는 4.5 pM 이하, 가장 바람직하게는 약 4 pM 이하인 것을 특징으로 한다. 항체 친화도는 하기 실시예 또는 당업계에 이용가능한 다른 방법을 사용하여 결정할 수 있다. 바람직하게는, 상기한 바와 같은 강한 결합 친화도를 갖는 본 발명의 항-IL-17 항체는 또한 아미노산 ADGNVDYHNM (서열 275), 보다 바람직하게는 아미노산 DGNVDYH (서열 276)를 포함하는 비선형 인간 IL-17 에피토프에도 결합하고, 여기서 항체는 폴리펩티드 DGNVDYH (서열 276)에 접촉한다.

[0060] 한 실시태양에서, 본 발명의 항체의 인간 IL-17에 대한 오프 레이트 (k_{off})는 5×10^{-5} , 4×10^{-5} , 3×10^{-5} 또는 $2 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 미만이다. 바람직한 실시태양에서, 상기한 바와 같은 인간 IL-17에 대한 강한 결합 친화도 (K_D : 약 7 pM 또는 6 pM 미만, 바람직하게는 약 5 pM 또는 4.5 pM 미만, 가장 바람직하게는 약 4 pM 미만)를 갖는 것을 특징으로 하는 본 발명의 항체도 인간 IL-17에 대한 오프 레이트 (k_{off})가 5×10^{-5} , 4×10^{-5} , 3×10^{-5} 또는 $2 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 미만이고, 훨씬 더 바람직하게는 또한 인간 IL-17의 아미노산 ADGNVDYHNM (서열 275), 보다 바람직하게는 아미노산 DGNVDYH (서열 276)을 포함하는 비선형 인간 IL-17 에피토프에 결합한다.

- [0061] 또다른 실시태양에서, 본 발명의 항체의 IC₅₀은 예를 들어 시험관 내 IL-8 리포터 분석에서 1 nM, 900 pM, 800 pM, 700 pM, 650 pM, 600 pM, 560 pM, 550 pM 또는 500 pM 미만 또는 GRO α 리포터 분석에서 약 560 pM 미만 이다 (실시예 6 참조). 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 항체는 상기한 바와 같은 인간 IL-17에 대한 강한 결합 친화도 (K_D: 약 7 pM 또는 6 pM 미만, 바람직하게는 약 5 pM 또는 4.5 pM 미만, 가장 바람직하게는 약 4 pM 미만)를 갖는 것을 특징으로 하고, 또한 IC₅₀이 예를 들어 시험관 내 IL-8 리포터 분석에서 1 nM, 900 pM, 800 pM, 700 pM, 650 pM, 600 pM, 560 pM, 550 pM 또는 500 pM 미만 또는 GRO α 리포터 분석에서 약 560 pM 미만이고, 훨씬 더 바람직하게는 인간 IL-17에 대한 오프 레이트 (k_{off})가 5×10^{-5} , 4×10^{-5} , 3×10^{-5} 또는 $2 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 미만이고, 훨씬 더 바람직하게는 또한 인간 IL-17의 아미노산 DGNVDYH (서열 276)를 포함하는 비선형 인간 IL-17 에피토프에 결합하고, 여기서 항체는 DGNVDYH (서열 276) 폴리펩티드에 접촉한다.
- [0062] 본 발명의 가장 바람직한 실시태양은 서열 279로 이루어지는 경쇄 아미노산 서열 및 서열 280으로 이루어지는 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항-IL-17 항체이다. 바람직하게는, 상기 항체는 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄를 포함한다. 바람직하게는, 서열 279에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄는 서열 281 (시그널 서열 포함) 또는 서열 283 (시그널 서열 불포함)에 제시된 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩된다. 바람직하게는, 서열 280에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄는 서열 282 (시그널 서열 포함) 또는 서열 284 (시그널 서열 불포함)에 제시된 서열을 포함하는 핵산에 의해 코딩된다.
- [0063] 모노클로날 항체 ("mAb")는 당업계에 널리 공지된 하이브리도마 방법 (예를 들어, Kohler et al., *Nature*, 256:495, 1975 참조)을 사용하여 제조할 수 있거나 또는 재조합 DNA 방법 (예를 들어, 미국 특허 4,816,567에 기재된 바와 같은)에 의해 제조할 수 있다. 일반적으로, 면역화된 동물의 항체 생산 세포를 적절한 불멸 세포주 (예를 들어, 골수종 세포주, 예컨대 SP2/0)와 융합시킴으로써 하이브리도마를 생산할 수 있다. 항체 생산 세포, 바람직하게는 비장 또는 림프절의 항체 생산 세포를 목적하는 항원으로 면역화된 동물로부터 수득한다. 융합된 세포 (하이브리도마)를 선택 배양 조건을 사용하여 단리하고, 제한 희석에 의해 클로닝할 수 있다. 하이브리도마 세포가 성장하는 배양 배지를 항원에 대해 작용하는 모노클로날 항체의 생산에 대해 분석한다. 바람직하게는, 하이브리도마 세포에 의해 생산되는 mAb의 결합 특이성은 면역침전 또는 시험관 내 결합 분석, 예를 들어 방사성 면역분석 또는 ELISA에 의해 결정한다. 목적하는 결합 특성을 갖는 항체를 생산하는 세포는 적합한 분석에 의해 선별할 수 있다. 상기 단리 및 스크리닝 방법은 당업계에 공지되어 있다.
- [0064] 예를 들어, 재조합 항체 (예를 들어, 단일쇄 Fv 또는 Fab)를 라이브러리로부터 선택하는 방법, 또는 인간 항체 레파토리를 생산할 수 있는 트랜스제닉 (transgenic) 동물 (예를 들어, 마우스)의 면역화에 의지하는 방법을 포함하는, 인간 또는 인공 항체를 포함하여 본 발명의 항체를 생산 또는 단리하는 다른 적절한 방법을 사용할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Jakobovits et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:2551-2555, 1993; Jakobovits et al., *Nature*, 362:255-258, 1993]; 미국 특허 5,545,806 및 5,545,807 참조).
- [0065] 상이한 종으로부터 유래된 부분을 포함하는, 단일쇄 항체, 및 키메라, 인간화 또는 영장류화 (primatized) (CDR-그래프팅된 (grafted)) 항체, 뿐만 아니라 키메라 또는 CDR-그래프팅된 단일쇄 항체 등이 또한 본 발명 및 용어 "항체"에 포함된다. 이러한 항체의 다양한 부분을 합성 방식으로 통상적인 기술에 의해 화학적으로 함께 연결시킬 수 있거나, 유전자 조작 기술을 사용하여 인접 단백질로서 제조할 수 있다. 예를 들어, 키메라 또는 인간화 사슬을 코딩하는 핵산을 발현시켜 인접 단백질을 생산할 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 4,816,567; 유럽 특허 125,023 B1; 미국 특허 4,816,397; 유럽 특허 120,694 B1; WO 86/01533; 유럽 특허 194,276 B1; 미국 특허 5,225,539; 유럽 특허 239,400 B1 및 미국 특허 5,585,089 및 5,698,762 참조).
- [0066] 또한, 키메라, 인간화, 영장류화 또는 단일쇄 항체의 단편을 포함하는 항체의 기능성 단편 (즉, 항원 결합 단편)도 생산될 수 있고, 본 발명의 범위에 포함된다. 바람직한 기능성 단편은 상응하는 전장 항체의 항원-결합 기능을 유지한다. 특히 바람직한 기능성 단편은 포유류 성숙 IL-17, 바람직하게는 인간 IL-17의 하나 이상의 기능 또는 생활성 특징, 예컨대 결합 활성, 시그널 전달 활성 및/또는 세포 반응의 자극 또는 억제를 억제하는 능력을 유지한다. 예를 들어, 한 실시태양에서, 기능성 단편은 성숙 IL-17과 그의 수용체와의 상호작용을 억제할 수 있고/있거나 하나 이상의 수용체-매개 기능을 억제할 수 있다.
- [0067] 인간 IL-17에 결합할 수 있는 항체 부분에는 Fv, Fab, Fab' 및 F(ab')₂ 단편이 포함되지만 이에 한정되지 않고, 이들은 본 발명에 포함된다. 이같은 단편은 효소 절단에 의해 또는 재조합 기술에 의해 생산할 수 있다. 예를 들어, 무손상 항체의 파파인 또는 펩신 절단으로 각각 Fab 또는 F(ab')₂ 단편이 생성될 수 있다. 항체

의 파파인 소화는 각각 하나의 항원 결합 부위를 갖는 "Fab" 단편으로 불리는 2개의 동일한 항원 결합 단편을 생성시킨다. Fab 단편은 또한 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인 (CH1)을 포함한다. 펩신 처리는 2개의 항원 조합 부위를 갖고 항원과 여전히 가교결합할 수 있는 F(ab')₂ 단편을 생성시킨다.

[0068] "Fv"는 완전한 항원 인식 및 항원 결합 부위를 포함하는 최소 항체 단편이다. 이 구역은 긴밀하게 비공유 회합된, 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 구성된다. 각각의 가변 도메인의 3개의 CDR이 상호작용하여 V_H-V_L 이량체의 표면 상의 항원 결합 부위를 한정하는 것은 상기 입체형태 내이다. 집합적으로, 6개의 CDR은 항원 결합 특이성을 항체에 부여한다. Fv 내의 비공유 연결된 HCVR 및 LCVR 도메인이 숙주 세포에서 동시 발현될 때 해리되는 경향을 극복하기 위해서, 적절히 긴 가요성 폴리펩티드가 HCVR의 C-말단을 LCVR의 N-말단에 또는 LCVR의 C-말단을 HCVR의 N-말단에 연결하는 단일쇄 Fv 단편 (scFv)을 제조할 수 있다. 통상적으로 사용되는 링커는 15개 잔기의 (Gly₄Ser)₃ 펩티드이다. scFv에 대해서는 문헌 [Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)]을 참고한다. 또한, 하나 이상의 정지 코돈이 천연 정지 부위의 상류에 도입된 항체 유전자를 사용하여 항체를 다양한 말단절단된 (truncated) 형태로 생산할 수 있다. 예를 들어, 중쇄의 힌지 구역 및 CH₁ 도메인을 코딩하는 DNA 서열을 포함하도록 F(ab')₂ 중쇄 부분을 코딩하는 키메라 유전자를 고안할 수 있다.

[0069] 농축 기술, 예를 들어 파지-디스플레이 (Matthews DJ and Wells JA. *Science*. 260:1113-7, 1993), 리보솜 디스플레이 (Hanes, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 95:14130-5, 1998), 세균 디스플레이 (Samuelson P., et al., *Journal of Biotechnology*. 96:129-54, 2002) 또는 효모 디스플레이 (Kieck M.C., et al., *Protein Engineering*, 10:1303-10, 1997)를 사용한 라이브러리로부터 항체 단편의 선별은 전통적인 하이브리도마 기술의 성공적인 대안으로 입증되었다 (Little M. et al., *Immunology Today*, 21:364-70, 2000).

[0070] 변이체 항체

[0071] IL-17에 대해 생성된 무린 모노클로날 항체 또는 인간 항체 (예를 들어 트랜스제닉 마우스에서 생산된)가 모 항체일 수 있다. 모 항체는 항체의 키메라 또는 인간화 형태 또는 다른 변이체 형태를 생성시키기 위해 당업계에 이용가능한 방법, 예를 들어, PCR 돌연변이 유발을 사용하여 추가로 변경될 수 있다. 상기 키메라, 인간화, 또는 다른 변이체 항체는 추가의 변이 또는 돌연변이 유발을 위한 모 항체로서 기능할 수 있다. 본 발명의 모 항체는 목적하는 특성, 예를 들어, 결합 친화도 (보다 낮은 K_D), IC₅₀, 특이성, 우선적인 결합 등의 존재에 대해 스크리닝될 수 있는 변이체 항체를 생성시키기 위해, 예를 들어 CDR 도메인(들) (예를 들어, 표 2 및 3 참조) 내에서 돌연변이 유발될 수 있다. 바람직하게는, 변이체 항체의 목적하는 특성은 모 항체의 특성보다 개선된다. 아미노산 치환 변이체 항체가 바람직하고, 모 항체 분자의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개 아미노산 잔기(들)가 제거되고, 상이한 잔기가 그 대신에 삽입된다. 치환 돌연변이 유발을 위해 가장 주목되는 부위는 하나 이상의 CDR 구역이지만, FR 변경도 고려된다. 보존적 아미노산 치환이 바람직하지만, 보다 많은 실질적인 변경을 위해 비-보존적 아미노산 변경이 도입될 수 있고, 생성되는 항체를 목적하는 특성에 대해 스크리닝할 수 있다.

[0072] 모 항체의 치환 변이체를 생성시키는 편리한 방법은 파지 디스플레이를 이용하는 친화도 성숙이다. 간단히 설명하면, 모 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 분자는 치환이 요구되는 각각의 아미노산 잔기에서 모든 가능한 아미노산 치환을 생성시키기 위해 하나 이상의 CDR 구역 내에서 돌연변이된다. 이와 같이 생성된 항체 변이체는 융합체로서 필라멘트성 파지 입자로부터 각각의 입자 내에서 패키징되는 M13의 유전자 III 산물에 이르기까지 1가 방식으로 디스플레이된다. 이어서, 파지-디스플레이된 변이체 항체를 그의 생물학적 활성 (예를 들어, 결합 친화도, 특이성, IC₅₀)에 대해 스크리닝한다. 변형을 위한 후보 CDR 구역 부위를 확인하기 위해서, 알라닌 스캐닝 돌연변이 유발을 수행하여 항원 결합에 유의하게 기여하는 CDR 구역 잔기를 확인할 수 있다.

[0073] 별법으로, 또는 추가하여, 항체와 IL-17 사이의 접촉 지점을 확인하기 위해 항원-항체 복합체의 결정 구조를 분석하는 것이 유리할 수 있다. 상기 접촉 잔기 및 인접 잔기는 본원에서 제시되거나 당업계에 공지된 기술에 따른 치환을 위한 후보 잔기이다. 별법으로, 또는 추가하여, 랜덤 돌연변이 유발 또는 점 돌연변이 유발을 적어도 하나의 CDR을 코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 분자에 대해 수행할 수 있다. 돌연변이 유발은 CDR이 가변 구역 내의 프레임워크 구역에 작동가능하게 연결되거나 또는 CDR이 다른 가변 구역 서열과 무관하게 존재하면서 하나 이상의 위치에서 수행된 후, 변경된 CDR을 재조합 DNA 기술을 사용하여 가변 구역

에 복귀시킬 수 있다. 상기 변이체 항체가 생성된 후에, 일군의 변이체를 목적하는 특성 또는 활성에 대해 스크리닝하고, 하나 이상의 관련 분석에서 우수한 특성을 갖는 항체를 추가의 개발을 위해 선택할 수 있다.

[0074] 본 발명의 항-IL-17 항체의 적절한 입체형태의 유지에 관련되지 않는 임의의 시스템인 잔기는 분자의 산화 안정성을 개선시키고 이상 가교결합을 방지하기 위해 일반적으로 세린으로 치환될 수 있다. 이와 반대로, 그의 안정성을 개선시키기 위해 (특히 항체가 항체 단편, 예를 들어 Fv 단편인 경우에) 시스템인 결합(들)이 항체에 추가될 수 있다.

[0075] 항체의 다른 종류의 아미노산 변이체는 항체의 본래의 글리코실화 패턴이 변경된 변이체이다. 변경은 항체에서 발견되는 하나 이상의 탄수화물 잔기의 결실 및/또는 모 항체에 존재하지 않는 하나 이상의 글리코실화 부위의 추가를 의미한다. 항체의 글리코실화는 일반적으로 N-연결 또는 O-연결된다. N-연결은 아스파라긴 잔기의 측쇄에 탄수화물 잔기의 부착을 의미한다. 트리펩티드 서열인 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌 (여기서 X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산임)은 아스파라긴 측쇄에 대한 탄수화물 잔기의 효소에 의한 부착을 위한 인식 서열이다. 따라서, 폴리펩티드 내의 상기 트리펩티드 서열의 존재는 효능있는 글리코실화 부위를 생성시킨다. O-연결 글리코실화는 당 N-아세틸갈락토사민, 갈락토스, 또는 자일로스의 히드록시아미노산, 가장 일반적으로는 세린 또는 트레오닌 중의 하나의 부착을 의미하지만, 5-히드록시프롤린 또는 5-히드록시리신도 사용될 수 있다.

[0076] 항체에 대한 글리코실화 부위의 부가는 하나 이상의 상기 트리펩티드 서열 (N-연결 글리코실화 부위에 대해)을 포함하도록 아미노산 서열을 변경함으로써 편리하게 달성된다. 또한, 변형은 본래 항체의 서열에 대한 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 추가 또는 치환에 의해 수행될 수 있다 (O-연결된 글리코실화 부위에 대해).

[0077] 서열

[0078] 바람직한 본 발명의 모노클로날 항체는 서열 178-243으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 서열을 갖는 펩티드를 포함하는 LCVR 및/또는 서열 56-121로 이루어지는 군 중에서 선택되는 서열을 갖는 펩티드를 포함하는 HCVR을 포함한다. 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 항체는 서열 178-243으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 서열을 갖는 펩티드를 포함하는 LCVR을 포함하고, 서열 56-121로 이루어지는 군 중에서 선택되는 서열을 갖는 펩티드를 포함하는 HCVR을 추가로 포함하고, 여기서 본 발명의 항체에 존재하는 HCVR 및 LCVR은 표 1에 나열된 Fab에 함께 존재한다. 예를 들어, 서열 178의 아미노산 서열을 갖는 LCVR 폴리펩티드를 포함하는 본 발명의 항체는 바람직하게는 서열 56, 60, 68-93 및 95로 이루어지는 군 중에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 폴리펩티드를 추가로 포함한다. 또한, 서열 241의 아미노산 서열을 갖는 LCVR 폴리펩티드를 포함하는 본 발명의 항체는 바람직하게는 서열 118 및 106으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 HCVR 폴리펩티드를 추가로 포함한다. 당업자는 본 발명의 항체가 본원의 표 1에 나열된 HCVR 및 LCVR의 특이적인 서열로 한정되지 않고, 본 발명의 항-IL-17 항체에 존재할 때 모 항체의 항원 결합 능력 및 적어도 하나의 다른 기능적 특성, 예를 들어 에피토프 특이성, IL-17에 결합하기 위해 모 항체와 경쟁하는 능력, 인간 IL-17에 결합하기 위한 IC₅₀ 및/또는 K_D 또는 k_{off} 값을 유지하거나 개선시키는 상기 서열의 변이체를 포함함을 이해할 것이다.

[0079] 또한, 본 발명의 모노클로날 항체는 인간 IL-17 (또는 DGNVDYH (서열 276)를 포함하는 그의 일부)에 대한 결합이 서열 241 (LCVR) 및 118 (HCVR)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 두개의 폴리펩티드를 포함하는 경쟁 모노클로날 항체에 의해 경쟁적으로 억제되는 항체이다. 상기 항체 사이의 경쟁적 억제는 당업계에 공지된 분석, 예를 들어 경쟁 ELISA 분석에 의해 측정할 수 있다.

[0080] 바람직하게는, 상기 정의된 경쟁 항체와 경쟁하는 본 발명의 항체는 인간 IL-17에는 특이적으로 결합하지만 인간 IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E 또는 IL-17F에는 결합하지 않는다는 특징을 추가로 갖는다. 추가로, 항체는 인간 IL-17 및 사이노몰거스 원숭이 IL-17에는 특이적으로 결합하지만, 래트 IL-17 또는 마우스 IL-17에는 배경보다 큰 수준으로 결합하지 않는다는 특징을 갖는다.

[0081] 보다 바람직하게는, 인간 IL-17에 결합하기 위해 서열 241 및 118에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쟁 항체와 경쟁하는 본 발명의 항체는 아미노산 DGNVDYH (서열 276)을 포함하는 인간 IL-17 비선형 에피토프에 대한 결합이라는 특징을 추가로 갖는다. 훨씬 더 바람직하게는, 인간 IL-17에 결합하기 위해 서열 241 및 118에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쟁 항체와 경쟁하는 본 발명의 항체는 추가로 인간 IL-17에 대한 K_D가 약 7 pM, 6.5 pM 또는 6 pM 미만, 바람직하게는 약 5.5 pM, 5 pM 또는 4.5 pM 미만, 가장 바람직하게는

약 4 pM 미만임을 특징으로 하고/하거나 바람직하게는 시험관 내 IL-8 리포터 분석에서 IC₅₀이 700 pM, 650 pM, 600 pM, 560 pM, 550 pM 또는 500 pM 미만, 또는 시험관 내 GRO α 리포터 분석에서 IC₅₀이 약 560 pM 미만 이고/이거나 인간 IL-17에 대한 오프 레이트 (k_{off})가 5×10^{-5} , 4×10^{-5} , 3×10^{-5} 또는 $2 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 미만인 것을 특징으로 한다.

[0082] 한 실시태양에서, 본 발명의 항-IL-17 항체는 중쇄 가변 구역 및 경쇄 가변 구역을 갖고, 여기서 중쇄 가변 구역은 CDRH1 (서열 244), CDRH2 (서열 245) 및 CDRH3 (서열 246)의 아미노산을 갖는 CDR 구역을 포함하고/하거나, 경쇄 가변 구역은 CDRL1 (서열 247), CDRL2 (서열 248) 및 CDRL3 (서열 249)의 아미노산을 갖는 CDR 구역을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 항체의 6개의 CDR은 본원의 표 1에 나열된 Fab에서와 같이 함께 존재한다. 훨씬 더 바람직하게는, 중쇄 CDR은 서열 262를 갖는 FR1, 서열 263을 갖는 FR2, 서열 264를 갖는 FR3 및 서열 265를 갖는 FR4의 프레임워크 서열의 맥락에서 존재하고, 경쇄 CDR은 서열 266을 갖는 FR1, 서열 267을 갖는 FR2, 서열 268을 갖는 FR3 및 서열 269를 갖는 FR4의 프레임워크 서열의 맥락에서 존재하고, 아미노 말단으로부터의 순서는 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4이다.

[0083] 또한, 본 발명의 항-IL-17 항체가 서열 11-28로 이루어지는 군 중에서 선택되는 서열을 포함하는 CDRH1, 및/또는 서열 29-32로 이루어지는 군 중에서 선택되는 서열을 포함하는 CDRH2 및/또는 서열 33-55 및 261로 이루어지는 군 중에서 선택되는 서열을 포함하는 CDRH3을 포함하는 HCVR을 포함하는 것이 고려된다. 또다른 실시태양에서, 본 발명의 항-IL-17 항체는 서열 122-149로 이루어지는 군 중에서 선택되는 서열을 포함하는 CDRL1, 및/또는 서열 150-167로 이루어지는 군 중에서 선택되는 서열을 포함하는 CDRL2 및/또는 서열 168-177로 이루어지는 군 중에서 선택되는 서열을 포함하는 CDRL3을 포함하는 LCVR을 포함한다. 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 항-IL-17 항체는 서열 11-28로 이루어지는 군 중에서 선택되는 서열을 포함하는 CDRH1, 및/또는 서열 29-32로 이루어지는 군 중에서 선택되는 서열을 포함하는 CDRH2 및/또는 서열 33-55 및 261로 이루어지는 군 중에서 선택되는 서열을 포함하는 CDRH3을 포함하는 HCVR을 포함하고, 서열 122-149로 이루어지는 군 중에서 선택되는 서열을 포함하는 CDRL1, 및/또는 서열 150-167로 이루어지는 군 중에서 선택되는 서열을 포함하는 CDRL2 및/또는 서열 168-177로 이루어지는 군 중에서 선택되는 서열을 포함하는 CDRL3을 포함하는 LCVR을 추가로 포함한다.

[0084] 본 발명의 CDR을 포함하는 조성물은 일반적으로 CDR이 카바트 넘버링에 따른 위치에 존재하는, 항체 중쇄 또는 경쇄 서열 또는 그의 실질적인 부분일 것이다. 각각의 사슬, 중쇄 및 경쇄에 대한 3개의 CDR 구역은 인접 서열로서 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4로 표시되는 프레임워크 구역에 제공된다. 중쇄 또는 경쇄 FR1, FR2, FR3 및 FR4는 CDR이 언급된 순서로 존재하는 인접 서열로서 정렬될 때 항체의 완전한 프레임워크 구역을 형성하도록 조합된다. 바람직하게는, 본 발명의 항체의 프레임워크 구역은 인간 기원 또는 실질적으로 인간 기원 (즉, 약 80, 82, 85, 87, 90, 92, 95, 97% 초과)이다.

[0085] 인간에서 치료 용도를 위한 인간화 항체에서, 프레임워크 서열은 바람직하게는 완전히 또는 실질적으로 인간 기원의 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 인간화, 인간 또는 키메라 항체의 경쇄 프레임워크 구역은 서열 266을 갖는 FR1, 서열 267을 갖는 FR2, 서열 268을 갖는 FR3 및 서열 269를 갖는 FR4를 포함한다. 바람직하게는, 발명의 인간화, 인간 또는 키메라 항체의 중쇄 프레임워크 구역은 서열 262를 갖는 FR1, 서열 263을 갖는 FR2, 서열 264를 갖는 FR3 및 서열 265를 갖는 FR4를 포함한다. 예를 들어, 본원의 표 1, 2 및 3에 설명된 바와 같은 본 발명의 항체 126의 LCVR의 바람직한 실시태양은 (폴리펩티드의 N-말단으로부터 순서대로 나타냄) 서열 266을 갖는 FR1, 서열 131을 갖는 CDR1, 서열 267을 갖는 FR2, 서열 167을 갖는 CDR2, 서열 268을 갖는 FR3, 서열 168을 갖는 CDR3 및 서열 269를 갖는 FR4를 포함한다. 인간 카파 불변 구역에 작동가능하게 연결된 전체 LCVR 서열은 서열 274에 제시한 것이다. 또한, 본 발명의 항체 126의 HCVR의 바람직한 실시태양은 (N-말단으로부터 순서대로 나타냄) 서열 262를 갖는 FR1, 서열 26을 갖는 CDR1, 서열 262를 갖는 FR2, 서열 30을 갖는 CDR2, 서열 264를 갖는 FR3, 서열 52를 갖는 CDR3 및 서열 265를 갖는 FR4를 포함한다. 인간 IgG₄ Fc 구역에 작동가능하게 연결된 전체 HCVR 서열은 서열 273에 제시한 것이다.

[0086] 한 실시태양에서, 가변 구역의 전부 또는 일부가 본 발명의 서열 번호 (예를 들어, 표 1-3 참조)로 제시된 특정 서열로 제한된 본 발명의 항-IL-17 항체는 생체 내에서 또는 시험관 내에서 적어도 하나의 인간 IL-17 활성을 길항 또는 중화시키는 키메라, 인간화, 또는 완전한 인간 항체 또는 그의 항원 결합 부분이라는 특징을 갖는다. 가변 구역의 전부 또는 일부가 본 발명의 서열 번호로 제시된 특정 서열로 제한된 본 발명의 IL-17 항체는 인간 IL-17에는 특이적으로 결합하지만, 인간 IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E 또는 IL-17F에는 결합하지 않는다는 특징을 추가로 갖는다. 추가로, 항체는 인간 IL-17 및 사이노몰거스 원숭이 IL-17에는 특이적

으로 결합하지만, 래트 IL-17 또는 마우스 IL-17에는 배경보다 큰 수준으로 결합하지 않는다는 특징을 갖는다.

[0087] 보다 바람직하게는, 상기 항체는 또한 아미노산 DGNVDYH (서열 276)를 포함하는 인간 IL-17 비선형 에피토프에 결합한다는 특징을 갖고, 여기서 항체는 서열 276을 갖는 폴리펩티드와 접촉한다. 훨씬 더 바람직하게는, 상기 항체는 인간 IL-17에 대한 K_D 가 약 7 pM, 6.5 pM 또는 6 pM 미만, 바람직하게는 약 5.5 pM, 5 pM 또는 4.5 pM 미만, 가장 바람직하게는 약 4 pM 미만임을 특징으로 하고/하거나 바람직하게는 시험관 내 IL-8 리포터 분석에서 IC_{50} 이 700 pM, 650 pM, 600 pM, 560 pM, 550 pM 또는 500 pM 미만이거나, 또는 시험관 내 GRO α 리포터 분석에서 IC_{50} 이 약 560 pM 미만이고/이거나 인간 IL-17에 대한 오프 레이트 (k_{off})가 5×10^{-5} , 4×10^{-5} , 3×10^{-5} 또는 $2 \times 10^{-5} s^{-1}$ 미만인 것을 추가로 특징으로 한다.

[0088] 항체 발현

[0089] 또한, 본 발명은 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체 또는 그의 일부를 발현하는 세포주에 관한 것이다. 본 발명의 모노클로날 항체를 생산하는 세포주의 제조 및 단리는 당업계에 공지된 표준 기술을 사용하여 달성할 수 있다. 바람직한 세포주는 COS, CHO, SP2/0, NS0 및 효모 (공공 기탁기관, 예를 들어 ATCC (American Type Culture Collection, 미국 버지니아주 매나사스)로부터 입수가 가능함)를 포함한다.

[0090] 원핵세포 및 진핵세포 발현 시스템 (예를 들어 효모, 바칼로바이러스, 식물, 포유동물 및 다른 동물 세포, 트랜스제닉 동물, 및 하이브리도마 세포), 및 파지 디스플레이 발현 시스템을 포함하여 매우 다양한 숙주 발현 시스템을 사용하여 본 발명의 항체를 발현시킬 수 있다. 적합한 세균 발현 벡터의 예는 pUC119이고, 적합한 진핵세포 발현 벡터는 약해진 *dhfr* 선별 시스템을 갖는 변형 pcDNA3.1 벡터이다. 다른 항체 발현 시스템도 당업계에 공지되어 있고, 본원에 고려된다.

[0091] 본 발명의 항체는 숙주 세포에서 면역글로불린 경쇄 및 중쇄 유전자의 재조합 발현에 의해 제조할 수 있다. 항체를 재조합 방식으로 발현시키기 위해, 숙주 세포는 경쇄 및/또는 중쇄가 숙주 세포에서 발현되도록 항체의 면역글로불린 경쇄 및/또는 중쇄를 코딩하는 DNA 단편을 갖는 하나 이상의 재조합 발현 벡터로 형질전환되거나, 형질도입되거나, 감염된다. 중쇄 및 경쇄는 이들이 하나의 벡터에서 작동가능하게 연결된 상이한 프로모터로부터 독립적으로 발현될 수 있거나, 또는 별법으로, 중쇄 및 경쇄는 이들이 두개의 벡터 (한 벡터는 중쇄를 발현하고 다른 하나는 경쇄를 발현함)에서 작동가능하게 연결된 상이한 프로모터로부터 독립적으로 발현될 수 있다. 임의로, 중쇄 및 경쇄는 상이한 숙주 세포에서 발현될 수 있다. 바람직하게는, 재조합 항체는 숙주 세포가 배양되는 배지로 분비된 후, 항체를 배지로부터 회수 또는 정제할 수 있다. 표준 재조합 DNA 방법을 사용하여 항체 중쇄 및 경쇄 유전자를 얻고, 이 유전자를 재조합 발현 벡터에 통합시키고, 벡터를 숙주 세포 내로 도입시킨다. 상기 표준 재조합 DNA 기술은 예를 들어 문헌 [Sambrook, Fritsch, and Maniatis (Eds.), *Molecular Cloning; A Laboratory Manual*, Second Edition, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989; Ausubel, et al (Eds.) *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates, 1989]에 기재되어 있다.

[0092] HCVR 구역을 코딩하는 단리된 DNA는 HCVR-코딩 DNA를 중쇄 불변 구역 (CH1, CH2, 및 CH3)을 코딩하는 다른 DNA 분자에 작동가능하게 연결시킴으로써 전장 중쇄 유전자로 전환시킬 수 있다. 인간 중쇄 불변 구역 유전자의 서열은 당업계에 공지되어 있다 [예를 들어, Kabat, et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 (1991) 참조]. 상기 구역을 포함하는 DNA 단편은 예를 들어 표준 PCR 증폭에 의해 얻을 수 있다. 중쇄 불변 구역은 임의의 종류 (예를 들어, IgG, IgA, IgE, IgM 또는 IgD), 클래스 (예를 들어, IgG₁, IgG₂, IgG₃ 및 IgG₄) 또는 서브클래스 불변 구역 및 카바트 (상기 문헌)에 기재된 바와 같은 그의 임의의 동종이인자형 (allotypic) 변이체일 수 있다. 별법으로, 항원 결합 부분은 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, Fd, 또는 단일쇄 Fv 단편 (scFv)일 수 있다. Fab 단편 중쇄 유전자의 경우, HCVR-코딩 DNA는 중쇄 CH1 불변 구역만을 코딩하는 다른 DNA 분자에 작동가능하게 연결될 수 있다.

[0093] LCVR 구역을 코딩하는 단리된 DNA는 LCVR-코딩 DNA를 경쇄 불변 구역, 즉 CL을 코딩하는 다른 DNA 분자에 작동가능하게 연결시킴으로써 전장 경쇄 유전자 (및 Fab 경쇄 유전자)로 전환시킬 수 있다. 인간 경쇄 불변 구역 유전자의 서열은 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, 카바트, 상기 문헌 참조). 상기 구역을 포함하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭에 의해 얻을 수 있다. 경쇄 불변 구역은 카파 또는 람다 불변 구역일 수 있다.

- [0094] scFv 유전자를 생성시키기 위해, HCVR- 및 LCVR-코딩 DNA 단편은 LCVR 및 HCVR 구역이 가요성 (flexible) 링커에 의해 연결되어 HCVR 및 LCVR 서열이 인접한 단일쇄 단백질로서 발현될 수 있도록 가요성 링커를 코딩하는, 예를 들어 아미노산 서열 (Gly₄-Ser)₃을 코딩하는 다른 단편에 작동가능하게 연결된다 (예를 들어, Bird, *et al.*, *Science* 242:423-6, 1988; Huston, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-83, 1988; McCafferty, *et al.*, *Nature* 348:552-4, 1990 참조).
- [0095] 한 실시태양에서, 본 발명은 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터, 바람직하게는 (이로 제한되지 않음) 플라스미드, 재조합 발현 벡터, 효모 발현 벡터, 또는 레트로바이러스 발현 벡터를 제공한다. 별법으로, 본 발명의 벡터는 본 발명의 LCVR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 HCVR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. LCVR 및 HCVR 코딩 서열이 모두 동일한 벡터에 존재할 때, 이들 서열은 이들이 작동가능하게 연결된 별개의 프로모터로부터 각각 독립적으로 전사될 수 있다. LCVR 및 HCVR을 코딩하는 서열이 동일한 벡터에 존재하고 이들이 작동가능하게 연결된 하나의 프로모터로부터 전사될 경우, LCVR은 HCVR에 대해 5'에 위치할 수 있거나 또는 LCVR은 HCVR에 대해 3'에 위치할 수 있고, 벡터 내의 LCVR 및 HCVR 코딩 구역은 임의의 크기 또는 함량의 링커 서열에 의해 분리될 수 있고, 바람직하게는 존재할 경우 상기 링커는 내부 리보솜 도입 부위를 코딩하는 폴리뉴클레오티드이다.
- [0096] 본 발명의 항체를 발현하기 위해서, 상기한 바와 같이 얻은 부분 또는 전장 경쇄 및/또는 중쇄를 코딩하는 DNA를 유전자가 전사 및 번역 조절 서열에 작동가능하게 연결되도록 발현 벡터 내로 삽입한다. 발현 벡터 및 발현 조절 서열은 사용되는 발현 숙주 세포에 적합한 것으로 선택한다. 항체 경쇄 유전자 및 항체 중쇄 유전자는 별개의 벡터에 삽입될 수 있거나, 또는 보다 일반적으로는, 두 유전자가 모두 동일한 발현 벡터에 삽입된다. 항체 유전자는 표준 방법에 의해 발현 벡터 내로 삽입된다. 추가로, 재조합 발현 벡터는 숙주 세포로부터 항-IL-17 모노클로날 항체 경쇄 및/또는 중쇄의 분비를 용이하게 하기 위한 시그널 펩티드를 코딩할 수 있다. 항-IL-17 모노클로날 항체 경쇄 및/또는 중쇄 유전자는 시그널 펩티드가 항체 사슬 유전자의 아미노말단에 작동가능하게 인-프레임으로 (in-frame) 연결되도록 벡터 내에 클로닝될 수 있다. 시그널 펩티드는 번역글로블린 시그널 펩티드 또는 이중 시그널 펩티드일 수 있다.
- [0097] 항체 중쇄 및/또는 경쇄 유전자(들)에 더하여, 본 발명의 재조합 발현 벡터는 숙주 세포에서 항체 사슬 유전자(들)의 발현을 제어하는 조절 서열을 지닌다. 용어 "조절 서열"은 항체 사슬 유전자(들)의 전사 또는 번역을 제어하는 프로모터, 인핸서 및 필요한 경우, 기타 발현 제어 요소 (예를 들어, 폴리아데닐화 신호)를 포함하도록 의도된다. 조절 서열의 선택을 포함하는 발현 벡터의 고안은 형질전환될 숙주 세포의 선택, 원하는 단백질의 발현 수준과 같은 요인에 의해 결정될 수 있다. 포유동물 숙주 세포에 바람직한 조절 서열에는 포유동물 세포에서 고수준의 단백질 발현을 지시하는 바이러스 성분, 예를 들어 사이토메갈로바이러스 (CMV), 원숭이 바이러스 40 (SV40), 아데노바이러스, (예를 들어, 아데노바이러스 주요 후기 프로모터 (AdMLP)) 및 폴리오마 바이러스를 포함한다.
- [0098] 항체 중쇄 및/또는 경쇄 유전자 및 조절 서열에 더하여, 본 발명의 재조합 발현 벡터는 추가적인 서열, 예컨대 숙주 세포에서 벡터의 복제를 조절하는 서열 (예를 들어, 복제 기점) 및 하나 이상의 선택가능 마커 유전자를 보유할 수 있다. 선택가능 마커 유전자는 벡터가 도입된 숙주 세포의 선택을 용이하게 한다. 예를 들어, 전형적으로 선택가능 마커 유전자는 약물, 예컨대 G418, 히그로마이신, 또는 메토트렉세이트에 대한 저항성을 벡터가 도입된 숙주 세포에 부여한다. 바람직한 선택가능 마커 유전자에는 디히드로폴레이트 리덕타제 (*dhfr*) 유전자 (메토트렉세이트 선택/증폭과 함께 DHFR-마이너스 숙주 세포에서 사용하기 위해), *neo* 유전자 (G418 선택을 위해), 및 선택/증폭을 위한 GS-음성 세포주 (예컨대 NSO)에서의 글루타민 합성 효소 (GS)가 포함된다.
- [0099] 경쇄 및/또는 중쇄의 발현을 위해, 중쇄 및/또는 경쇄를 코딩하는 발현 벡터(들)을 표준 기술, 예를 들어, 전기천공, 인산칼슘 침전, DEAE-텍스트란 형질감염, 형질도입, 감염 등에 의해 숙주 세포 내로 도입한다. 본 발명의 항체를 원핵 또는 진핵 숙주 세포에서 발현시키는 것이 이론적으로 가능하지만, 진핵 세포가 바람직하고, 포유동물 숙주 세포가 가장 바람직하는데, 이 세포가 적절하게 폴딩되고(folded) 면역학적으로 활성인 항체를 조립하고 분비할 가능성이 크기 때문이다. 본 발명의 재조합 항체의 발현에 바람직한 포유류 숙주 세포로는 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO 세포) (예를 들어, [Kaufman and Sharp, *J. Mol. Biol.* 159:601-21, 1982]에 기술된 바와 같이 DHFR 선택가능 마커와 함께 사용되는, [Urlaub and Chasin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-20, 1980]에 기술된 *dhfr* 마이너스 CHO 세포 포함), NSO 골수종 세포, COS 세포, 및 SP2/0 세포가 포함된다. 항체 유전자를 코딩하는 재조합 발현 벡터가 포유동물 숙주 세포 내로 도입되면, 항체가 숙주세포 내에서 발현되도록, 또는 더욱 바람직하게는 숙주 세포가 성장한 배양 배지 내로 항체가 분비되도록 하기에

적절한 당업계에 공지된 조건 하에 충분한 시간 동안 숙주 세포를 배양함으로써 항체가 생산된다. 항체를 숙주 세포 및/또는 배양 배지로부터 표준 정제 방법을 사용하여 회수할 수 있다.

[0100] 통상적인 기술에 의해, 무손상 항체의 일부 또는 단편, 예를 들어, Fab 단편 또는 scFv 분자를 생산하는데 숙주 세포를 사용할 수 있다. 상기 절차의 변형이 본 발명의 범주 내에 속한다는 것을 당업자는 이해할 것이다. 예를 들어, 숙주 세포를 본 발명의 항체의 경쇄 또는 중쇄를 코딩하는 DNA로 형질감염시키는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 재조합 DNA 기술을 사용하여 IL-17에 대한 결합에 필요하지 않은 경쇄 및 중쇄 중 어느 하나 또는 모두를 코딩하는 DNA의 일부 또는 전부를 제거할 수 있다. 이같은 말단절단된 DNA 분자로부터 발현된 분자도 본 발명의 항체에 포함된다.

[0101] 본 발명은 본 발명의 핵산 분자를 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 숙주 세포는 본 발명의 핵산 분자를 포함하는 하나 이상의 벡터 또는 구성체를 제공한다. 본 발명의 숙주 세포는 본 발명의 항체의 LCVR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및/또는 본 발명의 HCVR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 본 발명의 벡터가 도입된 세포이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 항체의 LCVR을 코딩하는, 프로모터 서열에 작동가능하게 연결된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 하나의 벡터 및 본 발명의 항체에 존재하는 HCVR을 코딩하는, 프로모터 서열에 작동가능하게 연결된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 다른 하나의 벡터가 도입된 숙주 세포를 제공한다. 숙주 세포 종류는 포유동물, 세균, 식물 및 효모 세포를 포함한다. 바람직하게는, 숙주 세포는 CHO 세포, COS 세포, SP2/0 세포, NS0 세포, 효모 세포 또는 임의의 바람직한 세포 종류의 유도체 또는 자손체이다.

[0102] 본 발명의 항체의 재조합 발현을 위한 바람직한 시스템에서, 항체 중쇄 및 항체 경쇄 모두를 코딩하는 재조합 발현 벡터를 *dhfr*-마이너스 CHO 세포 내로, 예를 들어 인산칼슘-매개 형질감염에 의해 도입한다. 재조합 발현 벡터 내에서, 항체 중쇄 및 경쇄 유전자는 인헨서/프로모터 조절 성분 (예를 들어, SV40, CMV, 아데노바이러스 등으로부터 유래된 것들, 예컨대 CMV 인헨서/AdMLP 프로모터 조절 성분 또는 SV40 인헨서/AdMLP 프로모터 조절 성분)에 각각 작동가능하게 연결되어 유전자의 고수준의 전사가 유도된다. 재조합 발현 벡터는 메토타렉세이트 선택/증폭을 사용하여 벡터로 형질감염된 CHO 세포가 선택되도록 하는 *dhfr* 유전자를 또한 보유한다. 선택된 형질전환체 숙주 세포를 배양하여 항체 중쇄 및 경쇄가 발현되도록 하고, 무손상 항체를 배양 배지로부터 회수한다. 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 재조합 벡터를 제조하고, 숙주 세포를 형질감염시키고, 형질전환체를 선택하고, 숙주 세포를 배양하고, 항체를 배양 배지로부터 회수한다. 본 발명의 항체, 또는 그의 항원 결합 부분은 인간 면역글로불린 유전자에 대해 트랜스제닉인 동물 (예를 들어, 마우스)에서 발현될 수 있다 (예를 들어, Taylor, *et al.*, *Nucleic Acids Res.* 20:6287-95, 1992 참조).

[0103] 일단 발현되면, 무손상 항체, 그의 이량체, 개별적인 경쇄 및 중쇄, 또는 본 발명의 기타 면역글로불린 형태를 황산암모늄 침전, 이온 교환, 친화, 역상, 소수성 상호작용 컬럼 크로마토그래피, 겔 전기영동 등이 포함되는 당업계의 표준 절차에 따라 정제할 수 있다. 약제학적 용도를 위해, 적어도 약 90%, 92%, 94% 또는 96% 균질성의 실질적으로 순수한 면역글로불린이 바람직하고, 98 내지 99% 이상의 균질성이 가장 바람직하다. 부분적으로 또는 원하는 균질성으로 일단 정제한 후, 펩티드를 본원에 지시된 바와 같이 치료적 또는 예방적으로 사용할 수 있다.

[0104] 키메라 항체

[0105] 본원에서 사용된 용어 "키메라 항체"에는 1가, 2가 또는 다가 면역글로불린이 포함된다. 1가 키메라 항체는 디설피드 다리를 통해 키메라 경쇄에 회합된 키메라 중쇄에 의해 형성된 이량체이다. 2가 키메라 항체는 하나 이상의 디설피드 다리를 통해 회합된 2개의 중쇄-경쇄 이량체에 의해 형성된 사량체이다.

[0106] 항체의 키메라 중쇄는 인간 또는 실질적으로 인간 (또는 항원 결합 구역이 유래되는 것과 상이한 종) 중쇄 불변 구역의 적어도 일부, 예컨대 CH1 또는 CH2, 또는 바람직하게는 전장 중쇄 불변 구역에 작동가능하게 연결된, IL-17에 특이적인 비-인간 항체의 중쇄로부터 유래된 항원 결합 구역을 포함한다. 인간에서 사용하기 위한 항체의 키메라 경쇄는 인간 또는 실질적으로 인간 (또는 항원 결합 구역이 유래되는 것과 상이한 종) 경쇄 불변 구역 (CL)의 적어도 일부, 또는 바람직하게는 전장 경쇄 불변 구역에 작동가능하게 연결된, IL-17에 특이적인 비-인간 항체의 경쇄로부터 전적으로 또는 실질적으로 유래된 항원 결합 구역을 포함한다. 동일한 또는 상이한 가변 구역 결합 특이성의 키메라 중쇄 및 경쇄를 갖는 항체, 단편 또는 유도체를, 공지된 방법 단계에 따라, 개별적인 폴리펩티드 사슬의 적절한 회합에 의해 또한 제조할 수 있다.

[0107] 이러한 방법으로, 키메라 중쇄를 발현하는 숙주를 키메라 경쇄를 발현하는 숙주와 별도로 배양하고, 면역글로불린 사슬을 별도로 회수한 후, 회합시킨다. 별법으로, 숙주를 동시에 배양하고, 배양 배지 내에서 사슬들이

자발적으로 회합하도록 한 후, 조립된 면역글로불린 또는 단편을 회수할 수 있다. 키메라 항체의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다 (예를 들어, 미국 특허: 6,284,471; 5,807,715; 4,816,567; 및 4,816,397 참조).

인간화 항체

바람직하게는, 치료 목적으로 사용되는 본 발명의 항체는 치료 항체에 대한 면역 반응을 포유동물이 이끌어낼 가능성이 감소되도록 항체가 치료제로서 사용될 포유동물로부터 유래된 프레임워크 및 불변 구역의 서열 (항체에 존재하는 정도로)을 가질 것이다. 인간화 항체는 설치류 항체의 경우에 종종 관찰되는 인간 항-마우스 항체 반응을 피하면서 치료 용도에 유용할 것으로 간주되기 때문에 특히 흥미롭다. 추가로, 인간화 항체에서 항체의 효과기 부분은 인간 기원의 것이어서 인간 면역 시스템의 다른 부분과 더 잘 상호작용할 수 있다 (예를 들어, 보체-의존성 세포독성 또는 항체-의존성 세포독성에 의해 표적 세포를 더욱 효율적으로 파괴함). 또한, 주사된 비인간 항체는 예를 들어 무린 항체보다는 천연 발생 인간 항체의 반감기와 더욱 유사한 반감기를 가질 수 있어서, 더 적고 더 적은 빈도의 용량이 제공되도록 할 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "인간화 항체"는 적어도 한 부분이 인간 기원인, 상이한 기원의 항체들의 부분을 포함하는 면역글로불린을 지칭한다. 예를 들어, 인간화 항체는 통상적인 기술 (예를 들어, 합성)에 의해 화학적으로 함께 연결된 또는 유전자 조작 기술을 사용하여 인접 폴리펩티드로서 제조된, 필수적인 특이성을 갖는 비인간 기원, 예컨대 마우스의 항체로부터 유래된 부분 및 인간 기원의 항체로부터 유래된 부분을 포함할 수 있다.

바람직하게는, "인간화 항체"는 비인간 항체 (바람직하게는 마우스 모노클로날 항체)로부터 유래된 (또는 실질적으로 유래된) CDR을 갖고, 프레임워크 및 불변 구역 (또는 이의 상당한 또는 실질적인 부분, 즉 적어도 약 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%)은, 존재한다면, 상기 항체가 인간 세포에서 생산되는지 여부와 상관없이, 인간 생식계열 면역글로불린 구역 (예를 들어, International ImmunoGeneTics Database 참조) 또는 그의 재조합 또는 돌연변이 형태에서 발생하는 핵산 서열 정보에 의해 코딩된다.

인간화 항체의 CDR은 요구되는 특성, 예를 들어, 특이성, 친화도 및/또는 우선적인 결합을 생성시키기 위해 CDR이 유래되는 비-인간 모 항체의 CDR로부터 변경되거나 최적화될 수 있다. 변경되거나 최적화된 CDR은 모 CDR에 비해 6개의 CDR 도메인 내에 바람직하게는 총 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 치환, 부가 및/또는 결실을 가질 수 있다. 예를 들어, 표 2 및 3의 밑줄친 굵은 글씨체의 CDR의 아미노산 위치는 표 2 및 3의 Fab 1에 제시된 CDR로부터 변경된 위치이다. 별법으로, 무린 항체 2321은 본 발명의 항체의 CDR과 비교를 위한 모 항체일 수 있다.

비-인간 (예를 들어, 무린) 항체의 인간화 형태는 무손상 항체, 실질적인 무손상 항체, 항원-결합 부위를 포함하는 항체의 일부, 또는 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 또는 단일쇄 Fv 단편을 포함하는 항체의 부분일 수 있다. 인간화 항체는 바람직하게는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 포함한다. 또한, 인간화 항체는 수여 항체 또는 도입 CDR 또는 프레임워크 서열에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 CDR 구역 내의 모든 또는 실질적으로 모든 아미노산이 비-인간 면역글로불린에 대응하고 FR 구역 내의 모든 또는 실질적으로 모든 아미노산이 인간 면역글로불린 컨센서스 서열인, 적어도 하나, 일반적으로 두개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이다. 또한, 인간화 항체는 적어도 일부의 면역글로불린 불변 구역 (Fc), 일반적으로 인간 면역글로불린의 불변 구역을 최적으로 포함한다 [Jones et al., *Nature*, 321:522-525, 1986; Riechmann et al., *Nature*, 332:323-329, 1988; 및 *Presta, Curr. Op. Struct. Biol.*, 2:593-596, 1992.]

인간화 항체를 당업계에서 일상적으로 사용되는 방법을 사용하여 시험관내 돌연변이 유발 (또는 인간 Ig 서열에 대해 트랜스제닉인 동물을 사용할 때는, 생체내 체세포 돌연변이 유발)시킬 수 있고, 따라서, 인간화 재조합 항체의 HCVR 및 LCVR 구역의 프레임워크 구역 아미노산 서열은, 인간 생식계열 HCVR 및 LCVR 서열에 관련된 것들로부터 유래되면서, 생체 내에서 인간 항체 생식계열 레파토리 내에 천연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다. 인간화 재조합 항체의 HCVR 및 LCVR 프레임워크 구역의 이같은 아미노산 서열은 인간 생식계열 서열과 적어도 90%, 92%, 94%, 95%, 96%, 98%, 가장 바람직하게는 적어도 99% 동일한 것으로 생각된다. 바람직하게는, 결합-부위 구조를 유지하거나 이에 영향을 미치는 모 항체 (예를 들어, 무린 항체 또는 일반적으로 인간화 항체가 유도되는 항체)의 프레임워크 잔기는 계속 유지될 것이다. 이러한 잔기는 모 항체 또는 Fab 단편의 X-선 결정학에 의해 항원 결합 부위의 3차원 구조를 확인함으로써 확인될 수 있다. 항체를 인간화하는 한가지 전략은 공여 CDR을 수여받는 프레임워크로서 모 항체의 프레임워크에 대해 가장 큰 상동성을 갖는 인간 생식계열 서열을 선택하는 것이다. 상기 생식계열 방법은 최적 맞춤 (best-fit) 전략과 동일한 원리에 기초로 한 것이지만, 생식계열 서열만이 데이터베이스에서 검색된다.

- [0114] 본 발명의 인간화 항체는 인간 생식계열 경쇄 프레임워크를 포함하거나 이로부터 유래될 수 있다. 특정 실시태양에서, 경쇄 생식계열 서열은 A1, A10, A11, A14, A17, A18, A19, A2, A20, A23, A26, A27, A3, A30, A5, A7, B2, B3, L1, L10, L11, L12, L14, L15, L16, L18, L19, L2, L20, L22, L23, L24, L25, L4/18a, L5, L6, L8, L9, O1, O11, O12, O14, O18, O2, O4, 및 O8을 포함하고 이로 제한되지 않는 인간 VK 서열로부터 선택된다. 특정 실시태양에서, 상기 경쇄 인간 생식계열 프레임워크는 V1-11, V1-13, V1-16, V1-17, V1-18, V1-19, V1-2, V1-20, V1-22, V1-3, V1-4, V1-5, V1-7, V1-9, V2-1, V2-11, V2-13, V2-14, V2-15, V2-17, V2-19, V2-6, V2-7, V2-8, V3-2, V3-3, V3-4, V4-1, V4-2, V4-3, V4-4, V4-6, V5-1, V5-2, V5-4, 및 V5-6으로부터 선택된다.
- [0115] 다른 실시태양에서, 본 발명의 인간화 항체는 인간 생식계열 중쇄 프레임워크를 포함하거나 이로부터 유래될 수 있다. 특정 실시태양에서, 상기 중쇄 인간 생식계열 프레임워크는 VH1-18, VH1-2, VH1-24, VH1-3, VH1-45, VH1-46, VH1-58, VH1-69, VH1-8, VH2-26, VH2-5, VH2-70, VH3-11, VH3-13, VH3-15, VH3-16, VH3-20, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-33, VH3-35, VH3-38, VH3-43, VH3-48, VH3-49, VH3-53, VH3-64, VH3-66, VH3-7, VH3-72, VH3-73, VH3-74, VH3-9, VH4-28, VH4-31, VH4-34, VH4-39, VH4-4, VH4-59, VH4-61, VH5-51, VH6-1, 및 VH7-81로부터 선택된다 (상기한 생식계열 서열에 대한 설명에 대해서는 PCT WO 2005/005604 참조).
- [0116] 특정 실시태양에서, 경쇄 가변 구역 및/또는 중쇄 가변 구역은 프레임워크 구역 또는 적어도 프레임워크 구역의 일부 (예를 들어, 2 또는 3개의 하위구역, 예를 들어 FR2 및 FR3 포함)를 포함한다. 특정 실시태양에서, 적어도 FRL1, FRL2, FRL3, 또는 FRL4는 완전히 인간 기원의 것이다. 다른 실시태양에서, 적어도 FRH1, FRH2, FRH3, 또는 FRH4는 완전히 인간 기원의 것이다. 일부 실시태양에서, 적어도 FRL1, FRL2, FRL3, 또는 FRL4는 생식계열 서열 (예를 들어, 인간 생식계열)이거나, 또는 특정 프레임워크에 대해 인간 컨센서스 서열을 포함한다. 다른 실시태양에서, 적어도 FRH1, FRH2, FRH3, 또는 FRH4는 생식계열 서열 (예를 들어, 인간 생식계열)이거나, 또는 특정 프레임워크에 대해 인간 컨센서스 서열을 포함한다. 바람직한 실시태양에서, 모든 프레임워크 구역은 인간 프레임워크 구역이다.
- [0117] 일반적으로, 인간화 항체는 본 발명의 IL-17 에피토프에 결합하는 항체, 예를 들어, 뮤린 항체 또는 하이브리도마에 의해 제조된 항체의 HCVR 및 LCVR을 코딩하는 핵산 서열을 수득하고, 상기 HCVR 및 LCVR (비인간) 내의 CDR을 확인하고, 이같은 CDR-코딩 핵산 서열을 선택된 인간-프레임워크 코딩 핵산 서열 상에 그래프팅시킴으로써 생산할 수 있다. 임의로, CDR 구역은 CDR 구역을 프레임워크 구역 내에 그래프팅시키기 전에 CDR 내의 하나 이상의 아미노산을 상이한 아미노산으로 치환시키기 위해서 무작위로 또는 특정 위치에서 돌연변이를 유발시켜 최적화시킬 수 있다. 별법으로, CDR 구역은 당업자가 이용가능한 방법을 사용하여 인간 프레임워크 구역 내로 삽입된 후에 최적화될 수 있다. 바람직하게는, 인간 프레임워크 아미노산 서열은 생성된 항체가 인간에서의 생체내 투여에 적합할 수 있도록 선택된다. 이는, 예를 들어 상기 인간 프레임워크 서열을 함유하는 항체의 이전의 사용을 기초로 결정할 수 있다. 바람직하게는, 인간 프레임워크 서열은 그 자체는 유의하게 면역원성이 아닐 것이다.
- [0118] 별법으로, 인간화될 항체에 대한 프레임워크의 아미노산 서열을 공지된 인간 프레임워크 서열과 비교하고, CDR-그래프팅에 사용될 인간 프레임워크 서열을 모 항체, 예를 들어 IL-17에 결합하는 뮤린 항체 (예를 들어, 서열 270을 갖는 HCVR을 포함하고 서열 271을 갖는 LCVR을 추가로 포함하는 항체)의 것과 매우 유사한 서열을 포함하는 것을 기초로 하여 선택할 수 있다. 수많은 인간 프레임워크 서열이 단리되었고, 이들의 서열이 당업계에 보고되었다. 이는 선택된 인간 프레임워크 (및 가능하게는 또한 인간 불변 구역) 상에 그래프팅된 모 (예를 들어, 뮤린) 항체의 CDR 또는 최적화된 CDR을 함유하는, 생성되는 CDR-그래프팅된 인간화 항체가 항원 결합 구조를 실질적으로 유지하고, 따라서 모 항체의 결합 친화도를 유지할 가능성을 증강시킨다. 유의한 정도의 항원 결합 친화도를 유지하기 위해, 선택된 인간 프레임워크 구역은 생체내 투여에 적합할 것으로 예상되는, 즉 면역원성이 아닌 것들인 것이 바람직할 것이다.
- [0119] 두 방법에서, 바람직하게는 뮤린 항-IL-17 항체의 HCVR 및 LCVR 구역을 코딩하는 DNA 서열이 수득된다. 면역글로불린을 코딩하는 핵산 서열의 클로닝 방법은 당업계에 주지되어 있다. 이같은 방법은 예를 들어 적절한 프라이머를 사용하여 중합효소 연쇄 반응 (PCR)에 의해 면역글로불린-코딩 서열을 증폭시키는 것을 수반할 수 있다. 면역글로불린 핵산 서열, 특히 뮤린 HCVR 및 LCVR 서열의 증폭에 적절한 프라이머는 문헌에 보고되어 있다. 이같은 면역글로불린-코딩 서열을 클로닝한 후, 당업계에 주지된 방법에 의해 서열을 분석할 수 있다.
- [0120] CDR-코딩 서열을 선택된 인간 프레임워크 코딩 서열 상에 그래프팅시킨 후, "인간화" 가변 중쇄 및 가변 경쇄 서열을 코딩하는 생성되는 DNA 서열을 발현시켜 IL-17에 결합하는 인간화 Fv 또는 인간화 항체를 생산한다. 인간화 HCVR 및 LCVR은 전체 항-IL-17 항체 분자의 일부로서, 즉 그를 코딩하는 DNA 서열이 시판되는 라이브

러리로부터 수득된, 또는 예를 들어 상기 설명된 DNA 서열 수득 방법 중 하나를 사용하여 수득되거나 당업계에 존재하는 인간 불변 도메인 서열과의 융합 단백질로서 발현될 수 있다. 그러나, 인간화 항-IL-17 항체 Fv가 생산되도록 불변 서열의 부재 하에서 HCVR 및 LCVR 서열이 발현될 수도 있다. 그럼에도 불구하고, 생성되는 인간화 항-IL-17 항체가 인간 효과기 기능을 가질 수 있기 때문에, 가변 구역에 대한 인간 불변 서열의 융합이 잠재적으로 바람직하다.

[0121] 공지된 서열의 단백질을 코딩하는 DNA의 합성 방법은 당업계에 주지되어 있다. 이같은 방법을 사용하여, 목적하는 인간화 HCVR 및 LCVR 서열을 코딩하는 DNA 서열을 합성한 후 (불변 구역과 함께 또는 불변 구역 없이), 이를 재조합 항체의 발현에 적절한 벡터 시스템 내에서 발현시킨다. 이는 목적하는 인간화 HCVR 및 LCVR 서열이 인간 불변 도메인 서열과의 융합 단백질로서 발현되고 회합하여 기능성 (항원 결합) 항체 또는 항체 단편이 생산되는 임의의 벡터 시스템에서 실행될 수 있다.

[0122] 인간 불변 도메인 서열은 당업계에 공지되어 있고, 문헌에 보고되어 있다. 바람직한 인간 불변 경쇄 서열은 카파 및 람다 불변 경쇄 서열을 포함한다. 바람직한 인간 불변 중쇄 서열은 인간 IgG₁, 인간 IgG₂, 인간 IgG₃, 인간 IgG₄ (예를 들어, 각각 서열 257-260 참조), 및 변경된 효과기 기능, 예를 들어, 향상된 생체 내 반감기, 감소된 Fc 수용체 결합, 변경된 탈아미드화 프로파일 등을 제공하는 그의 돌연변이된 형태를 포함한다.

[0123] 존재한다면, 인간 프레임워크 구역은 바람직하게는 항원 결합 구역 공여자 (즉, 모 항체)의 유사 또는 등가 구역과 서열 유사성을 갖는 인간 항체 가변 구역으로부터 유래된다. 인간화 항체의 인간 기원 부분에 대한 프레임워크 구역의 기타 공급원으로는 인간 가변 컨센서스 서열이 포함된다 (예를 들어, Kettleborough, C.A. et al. *Protein Engineering* 4:773-783 (1991); Carter et al., WO 94/04679 참조). 예를 들어, 비인간 부분을 수득하기 위해 사용된 항체 또는 가변 구역의 서열을 문헌 [Kabat et al. *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, NIH, U.S. Government Printing Office (1991)]에 기술된 인간 서열과 비교할 수 있다. 특히 바람직한 실시양태에서, 인간화 항체 사슬의 프레임워크 구역은 비인간 공여자의 가변 구역과 적어도 약 60%의 전체 서열 동일성, 바람직하게는 적어도 약 70%, 80%, 또는 90%의 전체 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 약 85%의 전체 서열 동일성을 갖는 인간 가변 구역으로부터 유래된다. 또한, 인간 부분은 비인간 공여자의 등가 부분 (예를 들어, FR)과 비교했을 때, 사용되는 특정 부분 (예를 들어, FR) 내에 적어도 약 65%의 서열 동일성, 바람직하게는 적어도 약 70%의 서열 동일성을 갖는 인간 항체로부터 유래될 수 있다.

[0124] 사용될 수 있는 마우스 항체의 인간화에 수반되는 방법을 추가로 기술하는 참고문헌은 예를 들어 [Queen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:2869, 1991]; 미국 특허 5,693,761; 미국 특허 4,816,397; 미국 특허 5,225,539; [Levitt, M., *J. Mol. Biol.* 168:595-620, 1983]에 기술된 컴퓨터 프로그램 ABMOD 및 ENCAD이고; 인간화는 윈터 (Winter) 등의 방법에 따라 수행할 수 있다 (Jones et al., *Nature*, 321:522-525, 1986; Riechmann et al., *Nature*, 332:323-327, 1988; Verhoeyen et al., *Science*, 239:1534-1536, 1988).

[0125] 인간 항체

[0126] 인간화에 대한 대안으로서, 인간 항체를 생성시킬 수 있다. 인간 항체는 파지 디스플레이 라이브러리를 포함하여 당업계에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산할 수 있다 (Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381, 1991; Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 222:581, 1991). 또한, 콜 (Cole) 등 및 보르너 (Boerner) 등의 기술은 인간 모노클로날 항체의 제조에 이용될 수 있다 (Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985) 및 Boerner et al., *J. Immunol.*, 147:86-95, 1991). 유사하게, 인간 항체는 내인성 면역글로불린 유전자가 부분적으로 또는 완전히 불활성화된 트랜스제닉 동물, 예를 들어 마우스 내로 인간 면역글로불린 로커스를 도입함으로써 제조할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 면역원성 에피토프를 포함하는 항원으로 면역화시에, 인간 항체 생산의 전체 레파토리가 얻어지고, 이것은 유전자 재배열, 조립 및 항체 레파토리를 포함하여 모든 측면에서 인간에서 관찰되는 것과 매우 유사하다. 이 방법은 예를 들어 미국 특허 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,589,369; 5,591,669; 5,625,126; 5,633,425; 5,661,016, 및 문헌 [Marks et al., *BioTechnology* 10:779-783, 1992; Lonberg et al., *Nature* 368: 856-859, 1994; Morrison, *Nature* 368: 812-13, 1994; Fishwild et al., *Nature Biotechnology* 14:845-51, 1996; Neuberger, *Nature Biotechnology* 14: 826 (1996); Lonberg and Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995) 및 Jobkbovits et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:2551, 1993]에 기재되어 있다.

[0127] 마우스에 도입되어 인간 서열을 갖는 항체를 사용하여 항원에 반응할 수 있는 트랜스제닉 마우스를 생성시키는 인간 면역글로불린 유전자도 문헌에 기재되어 있다 [Bruggemann et al., *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*

86:6709-6713, 1989]. 인간 항체를 생산하는 포유동물을 제조하는 몇가지 전략이 존재한다. 특히, 외인성 Ig 로커스로부터의 단편들 (예를 들어, 개별적인 유전자)의 통합을 통해 외인성 Ig 로커스를 모방하는 "미니 로커스 (minilocus)" 방법 (예를 들어, 미국 특허 5,545,807, 5,545,806, 5,625,825, 5,625,126, 5,633,425, 5,661,016, 5,770,429, 5,789,650, 및 5,814,318, 5,612,205, 5,721,367, 5,789,215 참조), Ig 로커스의 큰 실질적으로 생식계열의 단편의 YAC 도입 (Mendez et al. *Nature Genetics* 15:146-156, 1997; Green and Jakobovits *J. Exp. Med.* 188:483-495, 1998 참조), 및 마이크로셀 (microcell) 융합을 사용한 전체 또는 실질적으로 전체 로커스의 도입 (유럽 특허 출원 EP 0 843 961 A1 참조)이 존재한다.

[0128] 인간 서열을 갖는 항체를 사용한 면역화에 반응할 수 있는 임의의 트랜스제닉 마우스를 사용하여, 예를 들어, 상기 마우스가 본 발명의 면역원성 에피토프를 포함하는 폴리펩티드로 면역화될 때 당업자가 이용할 수 있는 방법을 사용하여 본 발명의 항-IL-17 항체를 생산할 수 있다.

[0129] 용도

[0130] 본 발명의 항체는 본원에서 설명되는 치료, 예방, 진단 및 연구 용도에서 유용하다. 본 발명의 항체는 인간 IL-17의 발현과 연관된 질환 또는 질병을 진단하기 위해 사용될 수 있다. 유사한 방식으로, 본 발명의 항체는 IL-17 연관 병태에 대해 시험될 대상에서 IL-17 수준을 모니터링하는 분석법에서 사용될 수 있다. 연구 용도에는 샘플, 예를 들어, 인간 체액 또는 세포 또는 조직 추출물 내의 IL-17을 검출하기 위한 표지 및 본 발명의 항체를 사용하는 방법이 포함된다. 본 발명의 항체는 변형시키거나 변형 없이 사용할 수 있고, 검출 가능한 잔기의 공유 또는 비-공유 부착에 의해 표지시킨다. 검출가능한 잔기는 검출가능한 시그널을 직접적으로 또는 간접적으로 생산할 수 있는 임의의 것일 수 있다. 예를 들어, 검출가능한 잔기는 예를 들어 ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , 또는 ^{125}I 와 같은 방사성 동위원소, 형광 또는 화학발광 화합물, 예컨대 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민 또는 루시페린; 또는 효소, 예컨대 알칼린 포스파타제, 베타-갈락토시다제, 또는 양고추냉이 퍼옥시다제일 수 있다. 문헌 [Hunter, et al., *Nature* 144:945, 1962; David, et al., *Biochemistry* 13:1014, 1974; Pain, et al., *J. Immunol. Meth.* 40: 219, 1981; 및 Nygren, J. *Histochem. and Cytochem.* 30:407, 1982]에 기술된 방법을 포함하여, 항체를 검출가능한 잔기에 별개로 컨주게이팅시키기 위한 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용할 수 있다.

[0131] 예를 들어, ELISA, RIA, 및 FACS를 포함하여, IL-17을 측정하기 위한 다양한 통상적인 프로토콜이 당업계에 공지되어 있고, IL-17 발현의 변경된 또는 비정상 수준을 진단하기 위한 기초를 제공한다. 임의의 당업계에 공지된 기술을 사용하여, 예를 들어, IL-17 폴리펩티드를 포함하는 샘플을, 예를 들어, 항원:항체 복합체 형성에 적절한 조건 하에 항체와 조합함으로써 정상 또는 표준 발현 값을 확립한다. 항체를 직접적으로 또는 간접적으로 검출가능한 물질로 표지시켜 결합된 또는 결합되지 않은 항체의 검출을 용이하게 한다. 적절한 검출가능한 물질에는 다양한 효소, 보결분자단, 형광 물질, 발광 물질 및 방사능 물질이 포함된다. 적절한 효소의 예로는 양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼린 포스파타제, β -갈락토시다제, 또는 아세틸콜린스테라제가 포함되고; 적절한 보결분자단 복합체의 예로는 스트렙타비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴이 포함되고; 적절한 형광 물질의 예로는 옴벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 또는 파이크에리트린이 포함되고; 발광 물질의 예로는 루미놀이 포함되고; 방사능 재료의 예로는 ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S , 또는 ^3H 가 포함된다 (예를 들어, Zola, *Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques*, CRC Press, Inc. (1987) 참조). 형성된 표준 복합체의 양을 예를 들어 광도측정 수단과 같은 다양한 방법에 의해 정량한다. 그 후, 샘플에서 발현된 IL-17 폴리펩티드의 양을 표준 값과 비교한다.

[0132] 편의상, 본 발명의 항체를 키트에 제공할 수 있는데, 이는 진단 분석을 수행하기 위한 설명서와 함께 소정량의 시약을 조합 포장한 것이다. 항체를 효소로 표지시킨 경우에는, 이러한 효소에 의해 요구되는 기질과 보조인자 (예를 들어, 검출가능한 발색단 또는 형광단을 제공하는 기질 전구체)가 키트에 포함될 것이다. 또한, 기타 첨가제, 예를 들어 안정화제, 버퍼 (예를 들어, 차단 버퍼 또는 용해 버퍼) 등이 포함될 수 있다. 각종 시약의 상대적 양은 해당 분석의 민감도를 실질적으로 최적화시키는 시약 용액 중의 농도를 제공하도록 광범위하게 다양할 수 있다. 특히, 시약은 통상적으로 동결건조시킨 건조 분말로서 공급될 수 있는데, 이에 는 용해시 적당한 농도를 갖는 시약 용액을 제공하는 부형제가 포함된다.

[0133] 항체에 대한 치료 용도

[0134] IL-17은 체순환에서가 아니라 염증 부위에서 활성화된 T 세포에 의해 분비되는 친염증성 시토킨이고, 건강한

사람의 혈청 또는 조직에서 쉽게 검출되지 않는다. IL-17은 유착 분자를 상향조절하고, 윤활막 세포, 연골세포, 섬유아세포, 내피세포, 상피세포를 포함하는 다양한 세포 종류로부터 다수의 염증성 시토킨 및 케모킨의 생산을 유도하여 호중구를 염증 부위로 동원시키고, 프로스타글란딘 및 메탈로프로테이나제의 생산을 자극하고, 프로테오글리칸 합성을 억제한다. 또한, IL-17은 조혈 전구 세포의 성숙에서 중요한 기능을 수행한다. IL-17이 폐, 관절연골, 뼈, 뇌, 조혈세포, 신장, 피부 및 장을 포함하여 상이한 장기 및 조직에서 시그널 전달 기능을 수행한다. IL-17은 IL-17 B, C 및 E와 15-27%의 아미노산 상동성을 공유하고, IL-17 D 및 F와 44-50%의 아미노산 상동성을 공유한다. IL-17은 낮은 친화도 (약 1 nM)로 IL-17 수용체에 결합하지만, 다른 IL-17 패밀리의 멤버는 IL-17 수용체에 결합하지 않는다.

[0135] IL-17 (즉, IL-17A)의 수준 증가는 기도 염증, RA, 골관절염, 골 침식, 복강내 농양 및 유착, IBD, 동종이식 거부, 건선, 특정 종류의 암, 혈관신생, 죽상 경화증 및 MS를 포함하여 여러 병태와 연관되었다. IL-17과 IL-17R은 모두 RA 환자의 윤활 조직에서 상향조절된다. IL-17은 IL-1- β 의존성 및 TNF- α 의존성 경로 및 비의존성 경로를 통해 RA의 발병기전에서 그의 기능을 나타낸다. IL-17은 다른 시토킨 및 케모킨, 예를 들어, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 및 Gro- α 의 분비를 자극한다. IL-17은 직접 RA의 질병 진행에 작용한다. IL-17을 마우스 무릎에 주사하면 IL-1 β 활성화와 무관하게 관절 파괴가 촉진된다 (Ann. Rheum. Dis. 59:529-32, 2000). 항-IL-1 β 항체는 IL-17 유도 염증 및 관절 손상에 대한 효과를 갖지 않는다 (J. Immunol. 167:1004-1013, 2001). SCW-유도 무릎 관절염 모델에서, IL-17은 야생형 및 IL-1 β 낙아웃 (knock out) 및 TNF- α 낙아웃 마우스에서 염증 세포 침윤 및 프로테오글리칸 고갈을 유도하였다. IL-17 낙아웃 마우스는 항원을 투여하지 않은 상태에서는 표현형상 정상이지만, 타입 II 콜라겐 면역화 후에 현저하게 감소된 관절염을 보였다 (J. Immunol. 171:6173-6177, 2003).

[0136] 다발성 경화증 ("MS")은 축삭 주위의 미엘린 수초가 손상된 중추신경계 ("CNS") 염증을 특징으로 하는 자가면역 질병이다. MS의 특징은 T 세포가 CNS 내로 침윤한다는 점이다. MS는 미국에서 350,000 명, 전세계적으로 2백5십만 명 이상에서 이환된다. 많은 형태가 존재하고, 2차 진행 단계가 이어지는 재발/완화형 질병 ("RRMS")이 가장 통상적이다. 현재의 치료제는 재발/악화율을 31%-34% 감소시키는 인터페론- β (AVONEX, BETASERON 및 REBIF)로 구성되지만, 감기 유사 증상 및/또는 중화 항체의 합성을 야기할 수 있다 (예를 들어, AVONEX를 투여한 약 15%의 환자에서 18개월 내에 중화 항체가 생성된다). RRMS에 대해 FDA에서 승인된 TYSABRI는 CNS 면역억제의 우려에 의해 추후에 시장에서 철수하였다. MS 치료시에 여전히 충족되지 않은 의학적 필요성이 존재한다. IL-17 mRNA는 MS 병변에서 및 혈액 및 MS 환자로부터의 뇌척수액 내의 단핵세포 (MNC)에서 증가한다. 보다 많은 수의 IL-17 mRNA-발현 혈액 MNC는 MS의 임상적인 완화에 비해 악화 동안 검출된다 (Multiple Sclerosis, 5:101-104, 1999). 또한, MS의 전임상 동물 모델인 실험적 자가면역 뇌척수염 ("EAE")은 IL-17 낙아웃 마우스에서 유의하게 억제된다.

[0137] 따라서, 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체를 포함하는 제약 조성물은 IL-17의 존재가 바람직하지 않은 생리학적인 효과를 야기하거나 이 효과에 기여하거나 또는 IL-17 활성화의 감소가 포유동물, 바람직하게는 인간에서 치료상 유리한 병태, 예를 들어 기도 염증, 천식, RA, 골관절염, 골 침식, 복강내 농양 및 유착, IBD, 동종이식 거부, 건선, 특정 종류의 암, 혈관신생, 죽상 경화증 및 MS, 및 홍반성, 알레르기 반응에 대한 반응, 헬리코박터 파일로리 (*Helicobacter pylori*) 관련 위염, 기관지 천식, 및 동종이식 거부 (예를 들어, 신장), 전신성 홍반성 루푸스 및 루푸스 신염을 포함하고 이로 제한되지 않는 다른 염증 질환, 병태, 질병 또는 상태의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다. IL-17 활성화가 유해하거나 생활성 IL-17의 수준 감소가 유리한 적어도 하나의 상기한 질환의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체의 용도가 본원에서 고려된다. 추가로, 적어도 하나의 상기한 질환의 치료를 위한 의약 제제에 사용하기 위한 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체의 용도가 고려된다.

[0138] 본원에서 사용된 용어 "치료", "치료하는" 등은 원하는 약리학적 및/또는 생리학적인 효과를 획득하는 것을 지칭한다. 효과는 질병 또는 그의 증상을 완전히 또는 부분적으로 방지하는 관점에서 예방적일 수 있고/있거나 질병 및/또는 질병에 기인하는 유해한 효과에 대한 부분적인 또는 완전한 치유의 관점에서 치료적일 수 있다. 본원에서 사용된 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서 질병 또는 병태의 치료를 위해 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하고, (a) 질병에 걸리기 쉬울 수 있지만 아직은 질병에 걸린 것으로 진단되지 않은 대상에서 질병이 발생하는 것을 방지하는 것; (b) 질병을 억제하는 것, 즉 그의 발달을 정지시키는 것; 및 (c) 질병을 경감시키는 것, 즉 질병 또는 질환의 퇴행을 야기하거나 그의 증상 또는 합병증을 완화시키는 것이 포함된다. 투여 요법은 최적의 원하는 반응 (예를 들어, 치료적 또는 예방적 반응)을 제공하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 단일 볼러스가 투여될 수 있거나, 여러 분할된 용량이 장기간에 걸쳐 투여될 수 있거나, 또는 치료 상

항의 요건에 의해 지시되는 대로 용량이 비례적으로 저하되거나 증가될 수 있다.

[0139] 제약 조성물

[0140] 본 발명의 항체는 대상에게 투여하기 적절한 제약 조성물 내로 혼입될 수 있다 (예를 들어, 실시예 14 참조). 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 제약상 허용되는 담체, 희석제 및/또는 부형제와 조합되어 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 투여를 위한 제약 조성물은 선택된 투여 방식에 적절하도록 고안되고, 제약상 허용되는 희석제, 담체 및/또는 부형제, 예컨대 분산제, 버퍼, 계면활성제, 보존제, 가용화제, 등장화제, 안정화제 등이 적절하게 사용된다 (예를 들어, 본원의 실시예 14 참조). 상기 조성물은 예를 들어 의사에게 일반적으로 공지된 제제화 기술의 개요를 제공하는 문헌 [예를 들어, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1995]에서와 같은 통상적인 기술에 따라 고안된다.

[0141] 본 발명의 항-IL-17 모노클로날 항체를 포함하는 제약 조성물을 경구, 정맥내, 복강내, 피하, 폐, 경피, 근육내, 비강내, 구강, 설하, 또는 좌약 투여가 포함되는 표준 투여 기술을 사용하여 본원에 기술된 바와 같은 질병의 위험이 있거나 이러한 질병을 나타내는 대상에게 투여할 수 있다.

[0142] 본 발명의 제약 조성물은 바람직하게는 본 발명의 항체의 "치료 유효량" 또는 "예방 유효량"을 포함한다. "치료 유효량"은 투여량에서 및 필요한 기간 동안 목적하는 치료 결과를 달성하기에 효과적인 양을 지칭한다. 항체의 치료 유효량은 질병 상태, 개인의 연령, 성별 및 체중, 및 개인에게서 목적하는 반응을 이끌어내는 항체 또는 항체 부분의 능력과 같은 인자에 따라 다를 수 있다. 또한, 치료 유효량은 치료적으로 유익한 효과가 항체의 임의의 독성 또는 불리한 효과를 능가하는 것이다. "예방 유효량"은 투여량에서 및 필요한 기간 동안 원하는 예방적 결과를 달성하기에 효과적인 양을 지칭한다. 일반적으로, 예방 용량은 질병 발생 전에 또는 질병의 초기 단계에 대상에서 사용되기 때문에, 예방 유효량은 치료 유효량보다 적을 것이다.

[0143] 치료 유효량 또는 예방 유효량은 대상에게 치료 잇점을 부여하기 위해 필요한 활성제의 적어도 최소의 용량이지만 독성 용량보다는 적다. 다시 말하면, 본 발명의 항체의 치료 유효량은 포유동물, 바람직하게는 인간에서 IL-17 생활성을 감소시키는, 예를 들어 IL-17의 존재가 바람직하지 않은 생리학적 효과를 야기하거나 이 효과에 기여하거나 또는 IL-17 수준의 감소가 포유동물, 바람직하게는 인간에서 유리한 치료 효과를 발생시키는 경우에 IL-17R에 대한 결합을 감소시키는 양이다.

[0144] 본 발명의 항체의 투여 경로는 경구, 비경구, 흡입, 또는 국소 투여일 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 항체는 비경구 투여에 적절한 제약 조성물 내로 혼입될 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "비경구"에는 정맥내, 근육내, 피하, 직장, 질, 또는 복강내 투여가 포함된다. 정맥내 또는 복강내 또는 피하 주사에 의한 말초 전신 전달이 바람직하다. 이같은 주사를 위한 적절한 비히클은 당업계에서 용이하게 선택할 수 있다.

[0145] 제약 조성물은 전형적으로 멸균성이어야 하고, 제조 및 보관 조건 하에, 예를 들어 밀봉 바이알 또는 주사기와 같은 제공된 용기 내에서 안정적이어야 한다. 따라서, 제약 조성물은 제제 제조 후에 멸균 여과될 수 있거나, 또는 다르게는 미생물학적으로 허용가능하게 제조될 수 있다. 전형적인 정맥내 주입용 조성물은 멸균 링거액, 생리식염수, 텍스트로스 용액 및 Hank 용액 (Hank's solution)과 같은 250-1000 ml의 유체 부피 및 치료 유효 용량 (예를 들어, 1 내지 100 mg/ml 이상)의 항체 농도를 가질 수 있다. 용량은 질환의 유형 및 심도에 따라 다를 수 있다. 의학 업계에 주지된 바와 같이, 임의의 한 대상에 대한 투여량은 환자의 크기, 체표면적, 연령, 투여될 특정 화합물, 성별, 투여 시간 및 경로, 일반적인 건강 상태, 및 함께 투여되는 기타 약물이 포함되는 많은 인자에 따라 좌우된다. 전형적인 용량은 예를 들어 0.001 내지 1000 µg일 수 있다. 그러나, 특히 상기 언급된 인자들을 고려하여, 이러한 예시적인 범위보다 낮은 또는 높은 용량이 가능하다. 일일 비경구 투여 요법은 전체 체중 1 kg 당 약 0.1 µg/kg 내지 약 100 mg/kg, 바람직하게는 약 0.3 µg/kg 내지 약 10 mg/kg, 더욱 바람직하게는 약 1 µg/kg 내지 1 mg/kg, 훨씬 더 바람직하게는 약 0.5 내지 10 mg/kg/일일 수 있다. 주기적인 평가에 의해 진행을 모니터링할 수 있다. 수일 이상에 걸친 반복 투여를 위해, 병태에 따라, 질환 증상의 목적하는 억제가 일어날 때까지 치료를 반복할 수 있다. 그러나, 기타 투여 요법이 유용할 수 있고, 본 발명에서 배제되지 않는다. 목적하는 투여량은 진료의가 달성하기 바라는 약동학적 붕괴 패턴에 따라 단일 볼러스 투여, 다중 볼러스 투여, 또는 항체의 연속 주입 투여에 의해 전달될 수 있다.

[0146] 항체의 이러한 제안된 양은 많은 치료적 판단에 영향을 받기 쉽다. 적절한 용량 및 스케줄의 선택시에 중요한 요소는 수득된 결과이다. 이러한 상황에서 고려할 요소에는 치료될 특정 질환, 치료될 특정 포유동물, 개별적인 환자의 임상 상태, 질환의 원인, 항체의 전달 부위, 항체의 특정 유형, 투여 방법, 투여 스케줄, 및

진료의에게 공지된 기타 요소가 포함된다.

[0147] 본 발명의 치료제는 보관을 위해 동결 또는 동결건조되어, 사용 전에 적절한 멸균 담체 내에서 재구성될 수 있다. 동결건조 및 재구성으로 항체 활성이 상이한 정도로 손실될 수 있다. 이를 보상하도록 투여량을 조절할 필요가 있을 수 있다. 일반적으로, 6 내지 8 사이의 pH가 바람직하다.

[0148] 제조품

[0149] 상기 언급된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는데 유용한 물질을 함유하는 제조품이 제공된다. 이러한 제조품은 용기와 표지를 포함한다. 적합한 용기에는 예를 들어 병, 바이알, 주사기 및 시험관이 포함된다. 용기는 각종 재료, 예를 들어 유리 또는 플라스틱으로부터 형성할 수 있다. 용기는 상기 질환 또는 병태를 예방하거나 치료하는데 유효한 본 발명의 항체 조성물을 보유하고 있고, 멸균 유입 포트를 가질 수 있다 (예를 들어, 상기 용기는 피하 주사 바늘에 의해 뚫을 수 있는 마개를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있다). 조성물 내의 활성제는 본 발명의 항-IL-17 항체이다. 용기 위에 있거나 용기와 연합된 표지는 해당 조성물이 선택된 병태를 치료하는데 사용된다는 것을 표시한다. 제조품은 제약상 허용되는 버퍼, 예를 들어 인산염 완충 염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 상업적 및 사용자 측면에서 바람직한 기타 재료, 예를 들어 기타 버퍼, 희석제, 필터, 바늘, 주사기, 및 사용설명서가 존재하는 포장 삽입물을 추가로 포함할 수 있다.

[0150] 하기 실시예는 예시의 목적을 위해서만 제공되고, 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로도 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

표 1

서열 번호

Fab #	LCVR	경쇄 CDR1	경쇄 CDR2	경쇄 CDR3	HCVR	H-CDR1	H-CDR2	H-CDR3
1	178	122	150	168	56	11	29	33
2	179	122	150	169	57	11	29	34
3	180	123	150	168	56	11	29	33
4	181	124	150	168	58	11	29	35
5	179	122	150	169	59	11	29	36
6	182	124	150	169	60	11	29	37

[0151]

7	183	125	150	170	56	11	29	33
8	184	124	150	171	61	11	29	38
9	185	124	150	170	62	11	29	39
10	178	122	150	168	60	11	29	37
11	181	124	150	168	61	11	29	38
12	186	124	150	172	63	11	29	40
13	187	123	150	169	64	11	29	41
14	188	123	150	173	65	11	29	42
15	189	124	150	174	66	11	29	43
16	181	124	150	168	62	11	29	39
17	187	123	150	169	61	11	29	38
18	181	124	150	168	67	11	29	44
19	190	124	150	175	56	11	29	33
20	178	122	150	168	68	12	29	33
21	178	122	150	168	69	13	29	33
22	178	122	150	168	70	14	29	33
23	178	122	150	168	71	15	29	33
24	178	122	150	168	72	16	29	33
25	178	122	150	168	73	17	29	33
26	178	122	150	168	74	18	29	33
27	178	122	150	168	75	19	29	33
28	178	122	150	168	76	20	29	33
29	178	122	150	168	77	21	29	33
30	178	122	150	168	78	22	29	33
31	178	122	150	168	79	23	29	33
32	178	122	150	168	80	24	29	33
33	178	122	150	168	81	11	30	33
34	178	122	150	168	82	11	31	33
35	178	122	150	168	83	11	32	33
36	178	122	150	168	58	11	29	35
37	178	122	150	168	84	11	29	45
38	178	122	150	168	85	11	29	261
39	178	122	150	168	86	11	29	47
40	178	122	150	168	87	11	29	48
41	178	122	150	168	88	11	29	49
42	178	122	150	168	89	11	29	50
43	178	122	150	168	90	11	29	51
44	178	122	150	168	91	11	29	52
45	178	122	150	168	92	11	29	53
46	178	122	150	168	93	11	29	54
47	191	125	150	168	56	11	29	33
48	192	126	150	168	56	11	29	33
49	193	127	150	168	56	11	29	33
50	194	128	150	168	56	11	29	33
51	195	129	150	168	56	11	29	33
52	196	130	150	168	56	11	29	33
53	197	131	150	168	56	11	29	33
54	198	132	150	168	56	11	29	33
55	199	133	150	168	56	11	29	33
56	200	134	150	168	56	11	29	33
57	201	135	150	168	56	11	29	33
58	202	136	150	168	56	11	29	33
59	203	137	150	168	56	11	29	33
60	204	138	150	168	56	11	29	33
61	205	139	150	168	56	11	29	33
62	206	140	150	168	56	11	29	33

[0152]

63	199	133	150	168	56	11	29	33
64	207	141	150	168	56	11	29	33
65	208	142	150	168	56	11	29	33
66	209	143	150	168	56	11	29	33
67	210	144	150	168	56	11	29	33
68	211	122	151	168	56	11	29	33
69	212	122	150	176	56	11	29	33
70	213	122	150	177	56	11	29	33
71	214	145	150	168	94	25	29	46
72	191	125	150	168	95	26	29	46
73	215	146	150	168	96	26	29	55
74	199	133	150	168	97	26	29	48
75	178	122	150	168	95	26	29	46
76	199	133	150	168	95	26	29	46
78	178	122	150	168	98	26	29	47
79	195	129	150	168	99	27	29	46
80	195	129	150	168	97	26	29	48
82	199	133	150	168	98	26	29	47
84	199	133	150	168	100	26	29	52
85	191	125	150	168	98	26	29	47
86	191	125	150	168	95	26	29	46
87	216	147	150	168	95	26	29	46
88	199	133	150	168	94	25	29	46
89	196	130	150	168	100	26	29	52
91	195	129	150	168	97	26	29	48
92	216	147	150	168	97	26	29	48
93	195	129	150	168	101	27	29	48
94	199	133	150	168	95	26	29	46
95	217	130	152	168	98	26	29	47
96	218	125	153	168	102	26	32	46
97	219	145	154	168	97	26	29	48
98	199	133	150	168	98	26	29	47
99	199	133	150	168	95	26	29	46
100	220	125	155	168	103	26	32	33
101	221	133	156	168	95	26	29	46
102	222	148	157	168	95	26	29	46
103	223	130	158	168	104	26	32	46
104	224	145	159	168	104	26	32	46
105	225	130	150	169	105	26	32	47
106	226	133	160	168	106	26	29	47
107	227	130	161	169	107	25	32	48
108	228	133	162	169	108	25	29	47
109	229	130	163	168	109	27	32	46
110	230	131	164	169	100	26	29	52
111	231	146	165	168	95	26	29	46
112	232	125	166	168	97	26	29	48
113	199	133	150	168	110	27	29	47
114	233	129	159	168	106	26	29	47
115	234	133	167	168	106	26	29	47
116	235	149	167	168	110	27	29	47
117	236	125	167	168	111	28	32	53
118	234	133	167	168	112	26	30	53
119	237	122	167	168	100	26	29	52
120	238	122	167	169	112	28	30	46
121	239	147	167	169	113	28	32	46
122	237	122	167	168	114	26	30	53

[0153]

123	236	125	167	168	115	26	29	53
124	240	131	167	168	116	11	30	53
125	178	122	150	168	117	26	32	52
126	241	131	167	168	118	26	30	52
127	241	131	167	168	106	26	29	47
128	242	129	167	169	119	27	30	47
129	236	125	167	168	120	26	30	52
130	243	129	167	168	119	27	30	47
131	236	125	167	168	117	26	32	52
132	236	125	167	168	121	27	30	52

[0154]

표 2

중쇄 CDR 정렬

Fab#	CDR1	서열	CDR2	서열	CDR3	서열
1	<u>GYSFTDYNMN</u>	11	<u>VINPNYGTDDYNQRFKG</u>	29	<u>YDYATGTGAY</u>	33
2	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGGY	34
3	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
4	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	35
5	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGLY	36
6	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGGY	37
7	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
8	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGVY	38
9	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGGY	39
10	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGGY	37
11	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGVY	38
12	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGEY	40
13	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGGY	41
14	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGPY	42
15	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGGY	43
16	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGGY	39
17	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGVY	38
18	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGGY	44
19	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
20	GYSFTDYNIN	12	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
21	GYSFTDYNLN	13	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
22	GYSFTDYNMN	14	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
23	GYSFTDYNMN	15	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
24	GYSFTDYNMN	16	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
25	GYSFTDYNMN	17	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
26	GYSFTDYNMS	18	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
27	GYSFTDYNIN	19	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
28	GYSFTDYNMN	20	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
29	GYSFTDYNMN	21	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
30	GYSFTDYNMN	22	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
31	GYSFTDYNMN	23	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
32	GYSFTDYNMN	24	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
33	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	30	YDYATGTGAY	33
34	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	31	YDYATGTGAY	33
35	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYATGTGAY	33
36	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	35
37	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	45
38	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	261
39	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	47
40	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	48
41	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	49
42	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	50
43	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	51
44	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGVY	52
45	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGVY	53
46	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	54
47	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
48	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
49	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
50	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
51	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
52	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
53	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
54	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
55	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
56	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33

[0155]

57	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
58	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
59	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
60	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
61	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
62	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
63	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
64	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
65	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
66	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
67	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
68	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
69	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
70	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	33
71	GYSFTDYHIG	25	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	46
72	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	46
73	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	55
74	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	48
75	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	46
76	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	46
78	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	47
79	GYSFTDYHMS	27	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	46
80	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	48
82	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	47
84	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	52
85	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	47
86	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	46
87	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	46
88	GYSFTDYHIG	25	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	46
89	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	52
91	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	48
92	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	48
93	GYSFTDYHMS	27	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	48
94	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	46
95	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	47
96	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYATGTGAY	46
97	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	48
98	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	47
99	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	46
100	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYATGTGAY	33
101	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	46
102	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	46
103	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYATGTGAY	46
104	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYATGTGAY	46
105	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYATGTGAY	47
106	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	47
107	GYSFTDYHIG	25	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYATGTGAY	48
108	GYSFTDYHIG	25	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	47
109	GYSFTDYHMS	27	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYATGTGAY	46
110	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	52
111	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	46
112	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	48
113	GYSFTDYHMS	27	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	47
114	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	47
115	GYSFTDYHIG	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	47
116	GYSFTDYHMS	27	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	47
117	GYSFTDYHIS	28	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYATGTGAY	53
118	GYSFTDYHIS	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	30	YDYATGTGAY	53
119	GYSFTDYHIS	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	52

120	GYSFTDYHIS	28	VINPNYGTDDYNQRFKG	30	YDYATGTGAY	46
121	GYSFTDYHIS	28	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYATGTGAY	46
122	GYSFTDYHIS	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	30	YDYATGTGAY	53
123	GYSFTDYHIS	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	53
124	GYSFTDYNMN	11	VINPNYGTDDYNQRFKG	30	YDYATGTGAY	53
125	GYSFTDYHIS	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYATGTGAY	52
126	GYSFTDYHIS	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	30	YDYATGTGAY	52
127	GYSFTDYHIS	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	29	YDYATGTGAY	47
128	GYSFTDYHMS	27	VINPNYGTDDYNQRFKG	30	YDYATGTGAY	47
129	GYSFTDYHIS	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	30	YDYATGTGAY	52
130	GYSFTDYHMS	27	VINPNYGTDDYNQRFKG	30	YDYATGTGAY	47
131	GYSFTDYHIS	26	VINPNYGTDDYNQRFKG	32	YDYATGTGAY	52
132	GYSFTDYHMS	27	VINPNYGTDDYNQRFKG	30	YDYATGTGAY	52

컨센서스:

서열 244
 $X_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 X_{10}$
 X_1 은 H 또는 G임.
 X_3 은 S, R 또는 P임.
 X_5 은 G, R, T, N 또는 F임.
 X_6 은 D 또는 W임.
 X_7 은 Y 또는 F임.
 X_8 은 N 또는 H임.
 X_9 은 M, T, L 또는 I임.
 X_{10} 은 N, G, H 또는 S임.

서열 245
 $VINPNYGTDDYNQRFKG$
 X_5 는 N, A, M or E

서열 246
 $YDX_1 X_2 X_3 X_4 X_5 X_6 X_7 X_8 X_9 Y$
 X_1 은 Y, A 또는 P임.
 X_4 는 Y, F, H, S, W, L 또는 A임.
 X_5 는 T 또는 P임.
 X_6 은 G 또는 S임.
 X_9 는 A, G, L, V, P 또는 T임.

[0157]

표 3

경쇄 CDR 정렬

Fab#	CDR1	서열	CDR2	서열	CDR3	서열
1	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
2	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	169
3	RSSQSLVHSHGNTYLH	123	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
4	RSSQSLVHSHGNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
5	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	169
6	RSSQSLVHSHGNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	169
7	RSSQSLVHSHGNTYLH	125	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	170
8	RSSQSLVHSHGNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	171
9	RSSQSLVHSHGNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	170
10	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
11	RSSQSLVHSHGNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
12	RSSQSLVHSHGNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	172
13	RSSQSLVHSHGNTYLH	123	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	169
14	RSSQSLVHSHGNTYLH	123	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	173
15	RSSQSLVHSHGNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	174
16	RSSQSLVHSHGNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
17	RSSQSLVHSHGNTYLH	123	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	169
18	RSSQSLVHSHGNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
19	RSSQSLVHSHGNTYLH	124	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	175
20	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
21	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
22	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
23	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
24	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
25	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
26	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
27	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
28	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
29	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
30	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
31	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
32	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
33	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
34	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
35	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
36	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
37	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
38	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
39	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
40	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
41	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
42	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
43	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
44	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
45	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
46	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
47	RSSQSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
48	RSSQSLVHSRGNTYLH	126	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
49	RSSQSLVHSRGNTYLH	127	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
50	RSSQSLVHSRGNTYLH	128	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
51	RSSQSLVHSRGNTYLH	129	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
52	RSSQSLVHSRGNTYLH	130	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
53	RSSQSLVHSRGNTYLH	131	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
54	RSSQSLVHSRGNTYLH	132	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
55	RSSQSLVHSRGNTYLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
56	RSSQSLVHSRGNTYLH	134	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
57	RSSQSLVHSRGNTYLH	135	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
58	RSSQSLVHSRGNTYLH	136	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
59	RSSQSLVHSRGNTYLH	137	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
60	RSSQSLVHSRGNTYLH	138	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
61	RSSQSLVHSRGNTYLH	139	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
62	RSSQSLVHSRGNTYLH	140	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
63	RSSQSLVHSRGNTYLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
64	RSSQSLVHSRGNTYLH	141	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
65	RSSQSLVHSRGNTYLH	142	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
66	RSSQSLVHSRGNTYLH	143	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
67	RSSQSLVHSRGNTYLH	144	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
68	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
69	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	176
70	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	177
71	RSSQSLVHSRGNTYLH	145	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
72	RSSQSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
73	RSSQSLVHSRGNTYLH	146	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
74	RSSQSLVHSRGNTYLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
75	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
76	RSSQSLVHSRGNTYLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
78	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
79	RSSQSLVHSRGNTYLH	129	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
80	RSSQSLVHSRGNTYLH	129	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
82	RSSQSLVHSRGNTYLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
84	RSSQSLVHSRGNTYLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
85	RSSQSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
86	RSSQSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
87	RSSQSLVHSRGNTYLH	147	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
88	RSSQSLVHSRGNTYLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
89	RSSQSLVHSRGNTYLH	130	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
91	RSSQSLVHSRGNTYLH	129	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
92	RSSQSLVHSRGNTYLH	147	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168

93	RSSQSLKHSRGNTYLH	129	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
94	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
95	RSSQSLRHSRGNTYLH	130	KVSNRFX	152	SQSTHLPFT	168
96	RSSKSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	153	SQSTHLPFT	168
97	RSSKSLVHSRGNTFLH	145	KVSNRFS	154	SQSTHLPFT	168
98	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
99	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
100	RSSKSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	155	SQSTHLPFT	168
101	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	156	SQSTHLPFT	168
102	RSSKSLVHSRGNTFLH	148	KVSNRFS	157	SQSTHLPFT	168
103	RSSQSLRHSRGNTYLH	130	KVSNRFS	158	SQSTHLPFT	168
104	RSSKSLVHSRGNTFLH	145	KVSNRFS	159	SQSTHLPFT	168
105	RSSQSLRHSRGNTYLH	130	KVSNRFS	150	SQSTHYPFT	169
106	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	160	SQSTHLPFT	168
107	RSSQSLRHSRGNTFLH	130	KVSNRFS	161	SQSTHYPFT	169
108	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFV	162	SQSTHYPFT	169
109	RSSQSLRHSRGNTYLH	130	KVSNRFS	163	SQSTHLPFT	168
110	RSSRSLVHSRGNTYLH	131	KVSNRFT	164	SQSTHYPFT	169
111	RSSQSLRHSRGNTFLH	146	KVSNRFS	165	SQSTHLPFT	168
112	RSSKSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	166	SQSTHLPFT	168
113	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
114	RSSQSLKHSRGNTYLH	129	KVSNRFS	159	SQSTHLPFT	168
115	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
116	RSSQSLKHSRGNTYLH	149	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
117	RSSKSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
118	RSSQSLVHSRGNTFLH	133	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
119	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
120	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
121	RSSQSLKHSRGNTFLH	147	KVSNRFS	167	SQSTHYPFT	169
122	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
123	RSSKSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
124	RSSRSLVHSRGNTYLH	131	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
125	RSSQSLVHSRGNTYLH	122	KVSNRFS	150	SQSTHLPFT	168
126	RSSRSLVHSRGNTYLH	131	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
127	RSSRSLVHSRGNTYLH	131	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
128	RSSQSLKHSRGNTYLH	129	KVSNRFS	167	SQSTHYPFT	169
129	RSSKSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
130	RSSQSLKHSRGNTYLH	129	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
131	RSSKSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168
132	RSSKSLVHSRGNTYLH	125	KVSNRFS	167	SQSTHLPFT	168

전체서열:

서열 247

X₁SX₂X₃SK₄X₅HX₆X₇GK₁₂X₁₃X₁₄X₁₅H
X₁은 R 또는 V 일.
X₂은 S 또는 H 일.
X₃은 Q, K, R 또는 A 일.
X₄은 V 또는 L 일.
X₅은 R, V 또는 K 일.
X₆은 S, N, R, A 또는 L 일.
X₇은 H, R, N 또는 Y 일.
X₁₂은 N, K 또는 R 일.
X₁₃은 T 또는 V 일.
X₁₄은 F, Y 또는 W 일.
X₁₅은 L, T, S, H 또는 F 일.

서열 248

X₁LVX₂X₃RX₄X₅
X₁은 K 또는 I 일.
X₂은 S, A, D, T, R, H 또는 F 일.
X₃은 N, V 또는 T 일.
X₄은 R, I 또는 N 일.
X₅은 F, I 또는 N 일.
X₆은 S, H, L, T 또는 V 일.

서열 249

X₁QX₂X₃X₄X₅X₆PFT
X₁은 S 또는 N 일.
X₂은 S 또는 T 일.
X₃은 T, L 또는 M 일.
X₄은 H 또는 S 일.
X₅은 L, I, V, E 또는 Y 일.

[0160]

실시예

[0161]

실시예 1 ELISA I: 상이한 종의 IL-17에 대한 항체 결합

[0162]

항체의 IL-17에 대한 결합을 측정하기 위한 예시적인 ELISA 분석은 카르보네이트 코팅 버퍼 (50 mM 탄산나트륨, pH 9.0) 중의 웰당 50 μ l의 1.0 μ l/ml 인간 IL-17 (알&디 시스템즈 (R&D Systems), #317-IL/CF)로 4°C에서 철야 코팅한 밀봉된 Costar 3366 마이크로타이터 플레이트를 사용한다. 별법으로, 마우스, 래트, 토끼 또는 사이노몰거스 원숭이 IL-17을 사용한다. 인간 IL-22 (알&디 시스템즈)를 대조 항원으로 사용한다. 토끼 및 사이노몰거스 원숭이 IL-17은 상업적으로 입수가 가능하지 않고, 따라서 도 2에 제시된 상이한 종의 IL-17에 대한 아미노산 서열을 사용하는 당업계에서 공지된 방법에 따른 클로닝 및 발현, 또는 인공 합성을 필요로 한다 (서열 9 및 10). 상이한 종의 IL-17을 코딩하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열을 서열 250-254에 제시한다.

[0163]

플레이트를 후속적으로 100 μ l 차단 버퍼 (피어스 (Pierce) #37515)를 첨가하여 차단한다. 플레이트를 1시간 동안 37°C에서 인큐베이팅한 후, 세척 버퍼 (PBS pH 7.4 및 0.05% Tween)로 3회 세척한다. 이어서, 50 μ l의 샘플 항체 또는 대조 항체 (PBS pH 7.4 중에 다양한 농도, 예를 들어, 2, 0.4, 0.08, 0.016, 0.0032 및 0 μ g/ml로 희석)를 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 추가로 1시간 동안 37°C에서 인큐베이팅한다. 이어서, 플레이트를 세척 버퍼로 3회 세척한 후, PBS pH 7.4 중에 1:1000로 희석된 컨쥬게이팅된 항-인간 카파-알칼린 포스파타제를 웰당 50 μ l 첨가한다. 시험 샘플을 1시간 동안 37°C에서 인큐베이팅한다. 이어서, p-니트로페닐 인산염 이나트륨 염 (PNPP, 피어스 #37620)을 제조사의 지시에 따라 디에탄올아민 기질 버퍼 중에 용해시켜 새로 제조하고, 50 μ l를 각각의 웰에 첨가한다. 약 10분 동안 실온에서 발색시킨 후, 색상 시그널을 임의의 적절한 ELISA 플레이트 판독기를 사용하여 405 nm의 흡광도에서 측정한다. 결합 정도는 색상 시그널 생성에 비례한다.

[0164]

본 발명의 항체는 본원에 기재된 ELISA 분석에서 인간 IL-17에 결합하지만, 래트 또는 마우스 IL-17에는 결합하지 않는다. 본 발명의 항체가 인간 및 원숭이 IL-17에 결합함을 보여주는 실시예 4의 Biacore 데이터를 고려하면, 본 발명의 항체가 본원에 기재된 ELISA 분석에서 원숭이 IL-17에 대해서도 결합할 것으로 예상된다.

- [0165] 실시예 2 ELISA II: IL-17 패밀리의 단백질에 대한 항체 결합
- [0166] ELISA를 사용하여 본 발명의 항체가 특정 인간 IL-17 멤버 (예를 들어, IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E 또는 IL-17F) 또는 인간 IL-22 (음성 대조군)에 선택적으로 및/또는 우선적으로 결합하는지를 결정한다.
- [0167] 예시적인 분석에서, ELISA 플레이트 웰 (Nunc Immuno Maxisorp)을 100 μl (1X 코팅 버퍼 (BioF_x) 중의 0.5 μg /ml)의 IL-17 패밀리 멤버 단백질 (알&디 시스템즈)로 코팅하고, 밀봉하여 4°C에서 철야 인큐베이팅한다. 웰 내의 용액은 손가락으로 튀겨 제거하고, 차단 버퍼 (PBS 중의 1.5% BSA 200 μl)를 첨가한다. 플레이트를 회전진탕기로 30분 동안 실온에서 인큐베이팅한다. 이어서, 100 μl 의 시험 항체를 웰당 상이한 농도 (예를 들어, 2, 0.4, 0.08, 0.016, 0.0032 및 0 μg /ml)로 첨가한다. 플레이트를 다시 철야 (4°C) 인큐베이팅한 후, 회전진탕기로 가운한다 (60분 실온). 각각의 플레이트-웰을 이어서 버퍼 (1X Ish 버퍼, BioF_x)로 5회 세척한다. 세척 후에, 적절한 상업적으로 입수가능한 HRP-컨쥬게이팅된 2차 항체 (1.5% BSA가 존재하는 PBS 중의 1:2000)를 첨가한다 (100 μl /웰). 플레이트를 회전진탕기로 다시 인큐베이팅한 후 (60분 실온), 상기한 바와 같이 버퍼로 세척한다 (5X). 비색 시그날은 TMB (100 μl /웰)을 포화될 때까지 첨가하여 발생시킨 후 (약 3-5 분), 정지 용액 (100 μl /웰, BioF_x)을 첨가하여 발생을 종결시킨다. 색상 시그날은 임의의 적절한 ELISA 플레이트 판독기를 사용하여 450 nm 흡광도에서 측정한다. 결합 정도는 색상 시그날 생성에 비례한다. 본 발명의 항체 (예를 들어, 표 1에 제시된 Fab 103, 104, 118, 121, 126 및 131)는 인간 IL-17 (즉, IL-17A)에 특이적으로 결합하지만, 유사한 조건 하에서 인간 IL-17B, 인간 IL-17C, 인간 IL-17D, 인간 IL-17E, 인간 IL-17F, 뮤린 IL-17 또는 인간 IL-22에 배경 수준보다 크게 결합하지 않는다.
- [0168] 실시예 3 IL-17을 클로닝하기 위한 세포의 단리 및 활성화
- [0169] A. 래트 비장세포
- [0170] 멸균 집게 및 가위를 사용하여, CO₂ 흡입으로 희생시킨 래트의 비장을 제거하고, 5 ml RPMI 1640 배지 + 10% 소 태아 혈청 및 페니실린/스트렙토마이신 (배지 용액)을 포함하는 튜브에 비장을 넣는다. 튜브 내용물을 10 cm 페트리 디쉬에 붓고, 비장으로부터 지방을 제거한다. 한쌍의 충분히 냉동시킨, 미리 고압살균한 현미경 슬라이드를 사용하여 비장을 부드럽게 균질화시킨다. 배지 용액을 사용하여 세포를 슬라이드로부터 씻어내고, 수회 피펫팅하고, 세포를 세포 여과기 (피셔 사이언티픽 (Fisher Scientific))를 통해 여과한다. 세포를 배지 용액으로 세척하고, 세포를 계수하고, 최종 농도 2×10^7 세포/ml의 농도로 80 ml에 재현탁시킨다. 세포 용액을 T150 플라스크에 넣고, 콘카나발린 (Concanavalin) A를 최종 농도 3 μg /ml로 첨가하고, 37°C에서 약 15시간 동안 인큐베이팅한다. 세포를 수거하고, PBS로 세척하고, 세포 펠렛을 드라이 아이스 상에서 동결시키고, 즉시 표준 RNA 단리 절차를 진행시킨다.
- [0171] B. 사이노물거스 원숭이 및 토끼 말초혈액 단핵세포 (PBMC)
- [0172] 전혈로부터 단핵세포를 분리하기 위해, 사이노물거스 원숭이로부터의 약 7 ml 전혈 또는 뉴질랜드 화이트 토끼로부터의 10 ml 전혈을 BD Vacutainer™ CPT™ System에 로딩한다. CPT 세포 제조 튜브를 수평 진동 버킷 로터 (horizontal swinging bucket rotor)에서 20분 동안 1500 x g에서 원심분리한다. 림프구 및 단핵구를 계면에서 수거하고, 배지 용액으로 2회 세척하고, 계수하여 배지 용액에 최종 농도 10^6 세포/ml로 재현탁시킨다. 콘카나발린 A를 최종 농도 3 μg /ml로 첨가하고, 37°C에서 약 15시간 동안 인큐베이팅한다. 세포를 수거하고, PBS로 세척하고, 세포 펠렛을 드라이 아이스 상에서 동결시키고, 즉시 표준 RNA 단리 절차를 진행시킨다.
- [0173] 실시예 4 결합 역학 상수 측정
- [0174] BIACORE® 2000 기기를 사용하여 항원-항체 결합 역학 및 친화도를 측정한다. 이 기기는 텍스트란 바이오센서 매트릭스 내의 분자와 상호작용하는 단백질 농도의 변경을 검출하기 위해 표면 플라즈몬 공명의 광학적 특성을 이용한다. 제시된 것을 제외하고, 모든 시약 및 물질은 BIACORE® AB로부터 구입한 것이다. 모든 측정은 25°C에서 수행한다. 샘플을 HBS-EP 버퍼에 최종 농도 2 μg /ml (150 mM 염화나트륨, 3 mM EDTA, 0.005% (w/v) 계면활성제 P-20, 및 10 mM HEPES, pH 7.4)로 재현탁시킨다. 단백질 A를 아민 커플링 키트를 사용하여 500 반응 단위의 수준에서 CM4 센서 칩의 유동 세포 1 내지 4에 고정시킨다.
- [0175] 결합을 다수의 분석 사이클을 사용하여 평가한다. 각각의 사이클은 50 μl /분의 유속에서 수행하고, 다음 단계로 이루어진다: 100-200 반응 단위의 포화를 목적으로 하는, 2 μg /ml의 약 20 μl 의 항체 조성물의 주사,

250 μl 의 인간 IL-17, 사이노몰거스 원숭이 IL-17, 뉴질랜드 화이트 토끼 IL-17, 래트 IL-17 또는 마우스 IL-17의 주사 (각각의 사이클에 대해 10 nM에서 출발하여 2배 연속 희석액을 사용), 이어서 20분 동안 해리, 및 30 μl 의 10 mM 클리신 히드로클로라이드, pH 1.5를 사용한 재생. 각각의 사이클에 대한 회합 및 해리 속도는 BIAevaluation 소프트웨어로 "1:1 with mass transfer" 결합 모델을 사용하여 평가한다.

[0176] IgG₄ Fc 구역을 갖는 전장 mAb 103, 104, 118, 121, 126 및 131 (표 1 참조)은 5 pM 미만의 K_D , $2 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 보다 느린 K_{off} 및 적어도 $5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 의 K_{on} 으로 인간 IL-17 및 원숭이 IL-17에 대해 높은 친화도 결합을 보인다. K_D 및 k_{off} 는 뮤린 가변 구역 [서열 261 (2321의 VH), 262 (2321의 VL)], 인간 IgG₄ 중쇄 불변 구역 (서열 260) 및 카파 경쇄 불변 구역 (서열 272)을 포함하는 Fab 2321 mAb (예를 들어, Fab 103 및 104의 모 Fab)에 비해 상기 변이체 mAb에서 개선된다 (즉, 보다 낮은 K_D , 보다 느린 k_{off}). 본 발명의 항체는 마우스 IL-17 또는 래트 IL-17에 대해 배경 수준 이하의 결합을 보이고; 200 nM 이하의 마우스 IL-17에 대해 결합이 검출되지 않았고 1 μM 이하의 래트 IL-17에 대해 결합이 검출되지 않았다. 상기한 바와 동일한 조건 하에서 사이노몰거스 원숭이 IL-17 및 토끼 IL-17에 대한 결합에 대해 전장 mAb 103, 104, 121 및 126을 시험할 경우, 토끼 IL-17에 대한 결합은 약하고, 2상 (biphasic)인 반면, 원숭이 IL-17에 대한 결합은 인간에 대한 결합과 유사하였다. 상기 분석에서 시험할 때 본 발명의 특정 mAb의 구체적인 값 (값은 평균±평균의 표준오차로서 기록함)을 하기 표 4에 제시한다. IgG₄의 Fc 구역 이외의 다른 Fc 구역은 K_D 및 k_{off} 에 유의한 영향을 주지 않는 것으로 생각된다.

표 4

[0177]

인간 IL-17	$K_{on} (\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})$	$K_{off} (\text{s}^{-1})$	$K_D (\text{pM})$
mAb 103	$11(\pm 2) \times 10^6$	$1.5(\pm 0.7) \times 10^{-5}$	$1.4(\pm 0.7)$
mAb 104	$7.7(\pm 0.6) \times 10^6$	$1.1(\pm 0.5) \times 10^{-5}$	$1.7(\pm 0.9)$
mAb 118	5×10^6	2×10^{-5}	3.9
mAb 121	$10(\pm 0.9) \times 10^6$	$1.5(\pm 0.3) \times 10^{-5}$	$1.6(\pm 0.4)$
mAb 126	$7.5(\pm 0.4) \times 10^6$	$1.3(\pm 0.2) \times 10^{-5}$	$1.8(\pm 0.3)$
mAb 131	5.4×10^6	1.6×10^{-5}	2.9
* 모 2321 mAb	2.7×10^6	6×10^{-5}	7
사이노몰거스 원숭이 IL-17	$K_{on} (\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})$	$K_{off} (\text{s}^{-1})$	$K_D (\text{pM})$
mAb 103	8.8×10^6	1.1×10^{-5}	1.3
mAb 104	9.4×10^6	0.5×10^{-5}	0.5
mAb 121	$7.8(\pm 0.3) \times 10^6$	$0.7(\pm 0.2) \times 10^{-5}$	$1.1(\pm 0.04)$
mAb 126	$7.9(\pm 0.3) \times 10^6$	$0.7(\pm 0.6) \times 10^{-5}$	$0.8(\pm 0.8)$
토끼 IL-17 ^a	$K_{on} (\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})$	$K_{off} (\text{s}^{-1})$	$K_D (\text{pM})$
mAb 103	1.8×10^5 10.6×10^6	3.6×10^{-4} 19.2×10^{-2}	2 18.1
mAb 104	$1.0(\pm 0.1) \times 10^5$ $4.0(\pm 0.2) \times 10^6$	$1.8(\pm 1.0) \times 10^{-4}$ $7.0(\pm 2) \times 10^{-2}$	$1.9(\pm 1.3)$ $20(\pm 6)$
mAb 121	$8(\pm 6) \times 10^5$ $17(\pm 11) \times 10^6$	$4(\pm 3) \times 10^{-4}$ $2.1(\pm 0.2) \times 10^{-2}$	$0.51(\pm 0.13)$ $1.5(\pm 1.0)$

mAb 126	$1.5(\pm 0.6) \times 10^5$ $9(\pm 3) \times 10^6$	$1.7(\pm 0.5) \times 10^{-4}$ $11(\pm 2) \times 10^{-2}$	$1.3(\pm 0.6)$ $14(\pm 4.0)$
^a 결합은 2상이고, 이중성 리간드 결합 모델을 사용한 데이터 피트는 2개의 친화도를 생성시킨다.			

[0178] 실시예 5 IL-17 수용체/항-IL-17 항체 결합 경쟁 연구

[0179] 본 실시예는 본 발명의 항체가 IL-17에 결합하기 위해 IL-17 수용체와 경쟁함을 입증한다.

[0180] BIACORE 결합 연구는 IL-17 수용체 Fc-융합 단백질 (R&D #177-IR)을 사용하여 수행한다. IL-17 수용체 Fc-융합 단백질이 인간 IL-17에 결합함을 입증하기 위해서, BIACORE 분석을 BIACORE 2000 기기를 사용하여 BIACORE 결합 버퍼 (HBS-EP) + 1 mg/ml BSA 내에서 25°C에서 수행한다. 칩의 유동 세포 1, 2 및 3에 고정된 약 600 반응 단위의 단백질 A가 존재하는 CM4 칩을 사용한다. 약 100 반응 단위의 IL-17 수용체 Fc-융합 단백질이 칩의 유동 세포 2에 포획된다. 이어서, 인간 IL-17을 600 nM 내지 9.4 nM의 농도의 유동 세포 1 및 2에 노출시킨다. 각각 250 μ l의 인간 IL-17을 주사한 후에, 칩을 횡단하는 전개 버퍼에 의해 복합체를 약 12분 동안 해리시킨다. 해리 완료 후에, 20 μ l의 100 mM 글리신 (pH 1.5)을 주사하여 다음 결합 사이클 개시 전에 칩을 재생시킨다. 유동 세포 1은 참조 유동 세포로 사용한다. 데이터는 BIAevaluation Version 3.2 소프트웨어에서 "Bivalent analyte" 모델을 사용하여 피팅한다. 그 결과는 상기 상호작용이 $1.06 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 의 온-레이트 (on-rate), 20.3 s^{-1} 의 빠른 오프-레이트 및 $1.63 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 의 느린 오프-레이트를 갖는다는 것을 나타낸다. 따라서, 상기 상호작용은 본 발명의 항체의 인간 IL-17에 대한 결합 친화도보다 훨씬 더 약한 1.5 nM 및 0.19 mM의 K_D 또는 결합 친화도를 갖는다.

[0181] 또한, 경쟁 실험에서의 결합을 CM4 칩을 사용하는 BIACORE 2000 기기로 25°C에서 HBS-EP + 1 mg/ml BSA에서 측정한다. 약 1000 반응 단위의 본 발명의 항체를 칩의 유동 세포 2, 3 및 4에 고정시키고, 유동 세포 1은 블랭크로 유지시킨다. 50 μ l/ml의 유속을 사용하여, 25 μ l의 500 nM 인간 IL-17을 4개의 유동 세포 모두에 주사하여, 칩의 표면에 항체:항원 복합체를 형성시킨다. 주사가 완료되고 복합체가 형성된 후, 250 μ l의 500 nM 인간 IL-17 수용체 Fc 융합 단백질을 4개의 유동 세포 모두에 주사한다. 상기 주사 종료시에, 25 μ l의 100 mM 글리신 (pH 1.5)을 주사하여 칩을 재생시킨다. 이어서, 동일한 결합 실험을 IL-17 수용체 Fc 융합 단백질 대신에 250 μ l의 버퍼를 주사하여 반복한다.

[0182] 항체:항원 복합체에 대한 수용체 주사 및 항체:항원 복합체에 대한 버퍼 대조군 주사의 결합 프로파일은 모두 동일하였다. 이것은 이량체 IL-17이 본 발명의 항체에 결합된 후에 그의 수용체에 결합하기 위해 이용가능한 결합 부위가 존재하지 않음을 나타낸다. 또한, 이 결과는 복합체가 형성된 후에 수용체가 IL-17을 임의의 항체로부터 "떼어놓는" 것이 불가능함을 나타낸다. 상기 항체는 인간 IL-17이 그의 수용체에 대해 결합하는 것을 억제할 수 있고, 따라서 인간 IL-17의 생물학적 활성을 중화시킬 수 있다.

[0183] 실시예 6A 시험관 내 IL-8 리포터 분석

[0184] IL-17 생활성을 중화하거나 길항하는 본 발명의 항체의 능력을 시험하기 위해서, 본원에 설명된 IL-8 리포터 분석을 이용할 수 있다. 이 방법은 또한 세포 기반 분석에서 본 발명의 Fab 또는 mAb의 효능을 결정하기 위해 사용할 수 있다. 인간 HS27 세포주 (ATCC #CRL-1634)는 IL-17에 반응하여 IL-8을 분비한다. IL-17-유도 IL-8 분비는 항-IL-17 항체를 중화시켜 억제된다 (예를 들어, *J. Imm.* 155:5483-5486, 1995 또는 *Cytokine* 9:794-800, 1997 참조). 따라서, IL-17-유도 IL-8 분비는 항-IL-17 항체를 중화시키지 않은 상태에서 충분한 IL-17을 HS27 세포에 첨가하면 자유롭게 유지되어야 한다.

[0185] HS27 세포는 분석 배지 (10% 소 태아 혈청, 4 mM L-글루타민, 1 mM 피루브산나트륨, 페니실린 G (100 U/500 ml) 및 스트렙토마이신 (100 μ g/500 ml)이 존재하는, 페놀 레드 결여 DMEM 고 글루코스 배지 (인비트로젠 (Invitrogen) #31053-028))에 유지시킨다. 세포를 분석일에 약 80-90% 융합성이 될 때까지 T150 플라스크에서 성장시킨다. 동결 보관되고 사용을 위해 새로 해동되어 분석 배지에 200 ng/ml로 희석된 인간 IL-17 (알&디 시스템즈, #317-IL-050)을 Ca^{2+} 및 Mg^{2+} 이 없는 멸균 PBS 중에 재구성한다. 희석된 IL-17의 50 μ l의 분취액을 96웰 평저 조직 배양 플레이트 (Falcon #35-3072)의 각각의 웰에 첨가하고, 외부 웰은 비워둔다. 두개의 웰은 배지 단독 대조군 (100 μ l/웰) 및 IL-17 단독 대조군 (100 μ l/웰)을 위해 사용한다. 시험은 2회 또

는 3회 수행한다. 멸균된 전장 mAb 단백질을 분석 배지로 최대 농도 24 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 희석한다. 연속 희석액 (일반적으로 1:5)을 별개의 분석 플레이트에서 제조하고, 상이한 농도의 50 μl 의 Fab 샘플을 IL-17이 존재하는 웰에 첨가한 후, 37°C에서 1시간 동안 인큐베이팅한다. 분석 배지 단독을 음성 대조군으로 사용한다.

[0186] HS27 세포 (일반적으로 100 μl 분석 배지 중의 약 20,000 세포)를 Fab + IL-17 (또는 대조군)이 존재하는 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고, 약 48시간 동안 37°C에서 인큐베이팅한다. 이어서, 500 x g에서 5분 동안 96 웰 플레이트를 원심분리한 후에 배지 상등액을 수거하고, 분석 배지로 1:15 또는 1:10으로 희석한다. IL-17의 중화 수준은 분석 배지를 표준 희석제 대신에 사용하고 기질 부피가 100 μl /웰 (알&디 시스템즈, ELISA D-8000C 또는 R&D DuoSet ELISA #DY208hIL-8)인 것을 제외하고는 시판되는 ELISA 키트를 제조사의 지시에 따라 사용하여 상등액 중의 IL-8 양을 결정하여 측정한다. ELISA 측정 (450 nm)은 마이크로플레이트 판독기로 수행한다. 표준화 곡선은 4-파라미터 로지스틱 피트 (logistic fit)를 사용하여 얻고, IL-8 값 (pg/ml)은 표준 통계학적 기술을 사용하여 표준화 곡선으로부터 결정한다. IC₅₀ 값은 표준 통계학적 기술을 사용하여 얻는다.

[0187] 상기한 분석으로 시험할 때 (2-4회), 본 발명의 전장 mAb 103, 104, 121 및 126 (IgG₄ Fc 구역 포함)의 평균 IC₅₀ (각각의 mAb에 대해 150 kD의 추정 분자량을 기초로 함)은 450 내지 500 pM이고, 모든 측정된 값은 365 내지 618 pM이다.

[0188] 실시예 6B 시험관 내 GRO α 리포터 분석

[0189] IL-17 생활성을 중화하거나 길항하는 본 발명의 항체의 능력을 시험하기 위해서, 다음과 같은 세포 기반 분석을 이용할 수 있다. IL-17은 상피세포 및 다른 세포를 자극하여 GRO α 를 분비할 수 있다. 인간 결장직장 선암종 상피세포주 HT-29로부터 IL-17-유도 GRO α 분비를 중화하는 본 발명의 항체의 능력을 상기 분석으로 시험한다.

[0190] 인간 IL-17이 용량 의존적 방식으로 HT-29 세포로부터 GRO α 분비를 유도하는지를 시험하기 위해, 재조합 IL-17 (알&디 시스템즈 #317-IL-050/CF; Ca²⁺ 및 Mg²⁺가 존재하지 않는 멸균 둘베코 (Dulbecco)의 PBS (D-PBS)에 재구성함)을 분석/배양 배지 (맥코이 (McCoy)의 5A (인비트로젠); 10% FBS (인비트로젠); 페니실린 G (100 U/500 ml); 및 스트렙토마이신 (100 $\mu\text{g}/500 \text{ ml}$)로 희석한다 (4.5 mg/ml로; 최고 시험 농도의 3X). IL-17을 분석 배지로 추가로 연속 희석한다 (1:5). 다양한 농도의 IL-17 (0.096 ng/ml - 1,500 ng/ml; 3.0 pM - 46,875 pM)을 조직-배양액 처리된 96웰 플레이트의 내부 웰 내에 분배한다 (각각 50 μl). 분석 배지 (50 μl)를 "배지 단독" 처리를 위해 3개의 웰 내에 분배한다. 시험은 3회 수행한다 (처리당 3개의 웰). 분석 배지에 IL-17을 포함하는 플레이트를 약 60-90분 동안 37°C, 5% CO₂에서 인큐베이팅한 후, HT-29 세포를 첨가한다.

[0191] 본 발명의 항체, 예를 들어 IgG₄ Fc 구역을 포함하는 mAb 126의 평가를 위해, HT-29 세포로부터 최대 GRO α 분비의 약 70%를 분비시키는 IL-17의 농도를 사용한다 (60 ng/ml). 재조합 인간 IL-17 (알&디 시스템즈)을 분석/배양 배지로 희석한다 (240 ng/ml로; 작용 농도의 4X). 희석된 IL-17을 조직-배양액 처리된 96웰 플레이트 (벡톤 디킨슨 팔콘 (Becton Dickinson Falcon) #35-3072)의 60개의 개별적인 내부 웰 내에 분배한다 (50 μl). 분석 배지 (50 μl)를 "배지 단독" 처리를 위해 3개의 웰 내에 분배한다.

[0192] 시험되는 본 발명의 항체의 용량 범위는 일반적으로 2.56 - 40,000 pM이다. 별개의 희석 플레이트에서, 본 발명의 항체 및 대조 항체 (멸균, 1X PBS 내, pH 7.4)를 분석 배지에 160,000 pM로 희석한다. 본 발명의 항체 및 대조 항체를 분석 배지에 추가로 연속적으로 희석한다 (1:5). 이어서, 각각의 시험 농도의 시험되는 본 발명의 항체를 IL-17을 포함하는 웰에 넣는다 (50 μl). 시험은 일반적으로 3회 수행한다. 분석 배지 단독 (50 μl)을 "배지 단독" 및 "IL-17 단독" 대조군을 위해 사용한다. IL-17 및 본 발명의 항체 혼합물을 포함하는 플레이트를 60-90분 동안 37°C, 5% CO₂에서 인큐베이팅한 후, HT-29 세포를 첨가한다.

[0193] HT-29 세포 (인간 결장직장 선암종 상피세포, ATCC #HTB-38)를 표준 기술을 사용하여 조직 배양액 처리된 플라스크에서 배양액/분석 배지에 유지시킨다. HT-29 세포를 분석일에 약 50-80% 융합성이 될 때까지 조직 배양 플라스크에서 성장시킨다. 분석일에, 세포를 HBSS (캄브렉스 (Cambrex) #CC-5024)로 세정하고, 트립신 + EDTA로 배양 플라스크로부터 탈착시킨다. 트립신을 완전한 분석 배지로 불활성화시킨다. 이어서, HT-29 세포를 500Xg에서 5분 동안 RT에서 원심분리한다. 이어서, 세포 펠렛을 분석 배지에 재현탁시키고, 20,000개의 HT-29 세포 (100 μl 중의)를 96웰 플레이트의 각각의 처리 웰에 첨가한다. 증발에 따른 가장자리 효과를 감

소시키기 위해 등부피의 D-PBS를 각각의 미사용된 가장자리 웰 (세포 불포함)에 첨가한다. 96웰 플레이트를 조직 배양 인큐베이터 (37℃, 5% CO₂)에 약 48시간 동안 두었다.

[0194]

분석 종료시에, 플레이트를 원심분리하고 (500Xg, 5분, RT), 세포 배양 배지를 폴리프로필렌 96웰 플레이트로 옮긴다. GRO α 수준은 분석 배지를 표준 희석제로서 사용하고, 바이오에프엑스 랩스 (BioFX Labs)의 1X ELISA 세척 버퍼를 사용하고, 웰당 50 μl의 샘플 및 표준물 부피를 사용하고, 바이오에프엑스 랩스의 기질 (HRP 기질, #TMBW-1000-01)을 사용하고, 바이오에프엑스 랩스의 정지 용액 (#LSTP-1000-01) (100 μl/웰)을 사용한 것을 제외하고는, GRO α 샌드위치 ELISA (알&디 시스템즈 DuoSet #DY275)를 제조사의 지시에 따라 사용하여 측정한다. ELISA 반응 종료시에, 플레이트를 450 nm에서 마이크로플레이트 판독기로 판독한다. GRO α 에 대한 표준화 곡선은 4-파라미터 로지스틱 피트를 수행하여 얻는다. 샘플에 대한 GRO α 값 (농도: pg/ml)은 표준화 곡선으로부터 얻는다. 인간 결장직장 선암종 상피세포주 HT-29는 IL-17로 자극할 때 용량 의존 방식으로 GRO α를 분비하였다 (표 5). 대조군 인간 IgG4는 IL-17-유도 GRO α 분비의 감소를 야기하지 않았다. 상기 결과 (표 6)는 mAb 126이 상기한 조건을 사용하여 시험관 내에서 HT-29 세포로부터 인간 IL-17-유도 GRO α 분비를 완전히 중화시킬 수 있음을 보여준다. 상기 분석에서 mAb 126에 대한 IC₅₀ 값은 약 560 pM이다.

표 5

[0195]

인간 IL-17 (ng/ml)	평균 GRO α (pg/ml)	표준편차
1,500.00	2,420.4	311.8
300.00	2,047.5	509.9
60.00	1,556.0	209.0
12.00	960.0	24.9
2.40	502.5	12.3
0.48	297.9	6.3
0.10	205.8	4.8
0	149.2	16.7

표 6

[0196]

항체 농도 pM	mAb 126		IgG ₄ 음성 대조군	
	평균 GRO α pg/ml	표준편차	평균 GRO α pg/ml	표준편차
40,000.0	123.8	1.4	1,297.3	29.4
8,000.0	134.1	6.4	1,419.9	133.4
1,600.0	151.3	9.5	1,370.4	114.7
320.0	1,170.6	56.0	1,388.6	54.1
64.0	1,340.8	59.1	1,380.4	36.0
12.8	1,362.0	21.1	1,346.2	81.6
2.56	1,280.9	56.1	1,243.4	118.3
0 (IL-17 단독)	1,201.4	66.1		
배지 단독	117.2	10.0		

[0197]

실시예 7 hIL-17의 생체 내 중화

[0198]

인간 IL-17은 마우스 IL-17 수용체에 결합하고 자극하여 마우스 KC (CXCL1) 케모킨의 상승 및 후속 분비를 야기할 수 있다. 인간 IL-17의 최적 용량 및 마우스 KC 유도를 위한 최적 시간을 확인하기 위해 일정 기간 및 용량에 걸친 실험을 수행한다. 이 실험은 150 μg/kg 용량의 인간 IL-17 및 IL-17 투여 후 2시간이 마우스 혈청에 최대 수준의 KC를 생성시킴을 나타내었다. 본 발명의 전장 항체 (예를 들어, 인간 IgG₄ Fc (서열 260 [또는 서열 278])에 작동가능하게 연결된 HCVR 및 인간 카파 불변 구역 (서열 263 [또는 서열 277])에 작동가능하게 연결된 LCVR을 갖는 Fab 126 또는 Fab 121)를 인간 IL-17의 피하 주사 1시간 전에 마우스에게 1, 10, 100 및 1000 μg/kg으로 정맥 내로 투여한다. 인간 IL-17 투여 2시간 후에, 마우스를 희생시키고, KC 수준을

상업적으로 입수가 가능한 키트 (KC Quantikine, R&D)를 제조사의 지시에 따라 사용하여 ELISA로 결정한다. 이 소형 일차 항체를 음성 대조군으로 사용한다. 항체는 마우스 IL-17 수용체를 자극하여 마우스 KC의 상충을 용량 의존적 방식으로 억제하는 인간 IL-17의 능력을 차단한다. mAb 126 (Fab 126을 포함하는 전장 항체)는 상기한 조건 하에서 20 μ g/마우스의 용량에서 평균 KC 수준을, 어떠한 효과도 보이지 않는 대조 항체에 비해 약 4배 감소시켰다. mAb 121은 상기한 조건 하에서 20 μ g/마우스의 용량에서 평균 KC 수준을 대조 항체에 비해 약 3배 감소시켰다.

[0199] 실시예 8 에피토프 맵핑

[0200] 모 뮤린 Fab (2321, 서열 261 및 262)의 인간화 및 최적화가 Fab의 에피토프 결합 능력을 변경시키지 않음을 결정하기 위해, 2개의 항-IL-17 항체 (Fab 126 및 Fab 104)를 사용한다. 인간화되고 최적화된 Fab는 표준 경쟁 ELISA에 의해 또는 에피토프 맵핑을 위한 H-D 교환 및 질량 분광 분석에 의해 측정시에 모 뮤린 Fab와 동일한 에피토프에 결합한다 (예를 들어, Hoofnagle, A., et al., *Methods Mol. Biol.* 250:283-298, 2004; Hoofnagle, A., et al., *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, 32:1-25, 2003; Baerga-Ortiz, A., et al., *Protein Sci.* 11:1300-8, 2002 참조). 따라서, 동일한 모 Fab로부터 유래된 본 발명의 Fab 1-132는 동일한 에피토프에 결합할 것으로 예상된다.

[0201] 에피토프를 맵핑하기 위해서 H-D 교환 및 질량 분광 분석 (H/DXMS)을 사용하여, 인간 IL-17 (서열 1)의 80 내지 89의 아미노산 [ADGNVDYHMN (서열 275)]이 본 발명의 항체가 결합하는 불연속적인 에피토프 내에 포함되는지를 결정한다. DGNVDYH (서열 276)은 상이한 중 사이의 IL-17의 서열 변이 및 결합능의 비교를 기초로 하여 본 발명의 항체가 결합하는 불연속적인 에피토프 내에 포함되는 필수적인 서열이다. 전체 IL-17 서열 내에서 서열 267의 아미노산 서열의 변경은 본 발명의 항체에 의한 변경된 IL-17에 대한 검출가능한 결합을 야기하지 않는다. 본 발명의 항체는 대조 항체보다 큰 수준으로 래트 또는 마우스 IL-17에 결합하지 않는다.

[0202] H/DXMS 분석을 사용하여 본 발명의 항체가 결합하는 IL-17의 구역을 확인한다. 아미드 수소 교환 속도는 아미드 수소의 구조 및 용매 접근성에 의해 결정된다. 물 중의 유리 IL-17 또는 IL-17:항체 복합체를 중수소화수 (D_2O)와 혼합하여 아미드 양성자를 중수소로 교환시킨다. 단백질 결합에 참여하는 골격 아미드기는 교환으로부터 보호되고, 양성자화된 상태로 유지된다. 이어서, 상기 구역은 LC 및 전기분무 이온화 질량 분광법과 함께 펩신 분해에 의한 (peptic) 단백질 분해에 의해 확인된다. C-말단 His 및 Flag 태그를 포함하는 인간 IL-17 (IL-17-Flis)이 발현되고, IMAC 컬럼을 사용하여 GS-CHO 세포로부터 정제한다. IL-17-Flis 용액의 2개의 10 μ g 분취액 (7.7 μ l)을 2 마이크로콘 (Microcon) 내로 옮기고, 100 μ g의 mAb 104 또는 mAb 126 (IL-17/Mab의 몰비 = 1/2)을 마이크로콘에 첨가한다. 20 μ g의 IL-17-Flis 용액을 다른 마이크로콘에 옮기고, 항체를 첨가하지 않는다. 이어서, 1x PBS 버퍼를 각각의 마이크로콘에 최종 부피 ~180 μ l로 첨가하고, 14,000g에서 14분 동안 원심분리한다. 이어서, 150 ml의 1x PBS 버퍼를 각각의 마이크로콘에 첨가하고, 14,000g에서 14분 동안 원심분리한다. 이러한 단계는 유리 항원 및 항원:항체 복합체가 동일한 버퍼 조건에 존재하도록 보장하기 위해 필요하다.

[0203] 단백질 부분을 수거하고, 1xPBS를 사용하여 최종 부피를 50 μ l (복합체) 또는 80 μ l (IL-17-Flis 단독)로 조정한다. 6 μ l의 IL-17-Flis 또는 IL-17-Flis와 mAb 복합체의 복합체를 마이크로 플라스틱 바이알에 옮기고, 14 μ l의 100% D_2O 를 첨가하여 샘플 중의 70% D_2O 를 생성시킨다. 용액을 주위 온도에서 10분 동안 인큐베이션한다. 교환액을 즉시 켄칭시키고, 20 μ l의 1% 포름산 용액 및 2 μ l의 2 mg/ml 펩신 용액을 첨가하여 소화시키고, 주위 온도에서 30초 동안 또는 0°C에서 10분 동안 인큐베이션시킨다. 소화액을 손으로 컬럼에 즉시 주사한다. Waters 2795 HPLC 및 Micromass LTC Premier를 모든 분석에 사용한다. HPLC 펌프로부터의 HPLC 스트림은 금속 튜브 (약 1 ml), 수동 주입기, 상기 설정 (컬럼 온도: 0°C; 이동상 C: H_2O 중의 0.15% 포름산, D: ACN 중의 0.12% 포름산; 전개 시간: 23분) 하에 전개되는 Zorbax C18 컬럼 (2.1x50 mm)에 연결된다. 컬럼은 98% A (0.15% 포름산 수용액) 및 2% B (아세트니트릴 중의 0.12% 포름산)로 0.2 ml/min의 유속으로 평형화시킨다. 구배 용출은 2%로부터 10% B로 0.5분에 걸쳐 수행한 후, 40% B로 14.5분, 이어서 90% B로 1분에 걸쳐 수행하고, 2분 동안 유지시킨 후, 1분 내에 2% B로 복귀시킨다. HPLC로부터의 샘플을 상기 설정 하에서 작동하는 질량 분광계로 분석한다 (이온 모드: +; 질량 스캔 범위: 300-2000; 샘플 콘 (Cone) 전압: 80; 탈용매 기체 유동 (L/Hr): 700; 탈용매 온도: 300°C). 금속 튜브, 주입기 루프 및 컬럼을 분석 내내 빙수에 침지시킨다. IL-17의 각각의 펩신 분해 펩티드의 질량 스펙트럼은 시험되는 항-IL-17 mAb을 사용하거나 사용하지 않으면서 H/D 교환 후에 얻는다. 작은 펩티드의 경우, 각각의 펩티드의 평균 질량은 그의 동위원소 이온 및 강도를 기초로 하여 계산한다. 보다 큰 펩티드의 경우, 평균 질량은 내부 보정 후에 비포선형

(deconvoluted) 질량 스펙트럼으로부터 얻는다.

[0204] 항체가 IL-17과 복합체를 형성할 때, IL-17의 결합 구역 (에피토프)은 용매로부터 보호된다. 이 때문에, IL-17 단독의 경우에 비해 아미드 수소 교환 속도가 보다 느리게 된다. 중수소 교환 후에 유리 IL-17 및 복합체로부터 펩티드의 질량 비교에 의해, 복합체 형성에 의해 보호된 펩티드는 유리 IL-17 내의 대응하는 펩티드와 상이하여야 한다. 하기 표 7은 IL-17의 펩신 분해 펩티드에 대해 H/DXMS에 의해 얻은 질량 차이를 제시한다. 상기 펩신 분해 펩티드는 IL-17-Flis의 전체 서열을 망라한다. 표의 데이터가 나타내는 바와 같이, 복합체와 그 자체 사이에 있어서 IL-17-Flis 펩티드의 질량 차이는 시험되는 두 항체 모두에 대해서 유사하다. 즉, 이들은 동일한 에피토프에 결합한다. 주요한 차이는 펩신 분해 펩티드 24-87+117-133 (즉, IL-17의 아미노산 24 내지 87 및 117 내지 133) (상기 두 펩티드는 디설피드 결합을 통해 연결됨) 및 66-87+117-134에서 관찰되었고, 이것은 상기 구역 내의 잔기가 결합에 관련됨을 시사한다. 이들 펩신 분해 펩티드는 매우 크기 때문에, 결합에 관련되는 특이적인 아미노산 잔기의 범위를 좁히기 위해 다른 효소에 의한 소화가 필요하다. 상기 데이터에 추가하여, 본 발명의 항체는 IL-17 패밀리의 다른 멤버 (IL-17 B, C, D, E 및 F)에 결합하지 않고, 마우스 또는 래트 IL-17에도 결합하지 않는다. IL-17 상동성 구조 모델의 서열 비교 및 조사와 함께 상기 데이터는 잔기 80-89가 본 발명의 항체가 결합하는 IL-17의 비선행 에피토프 내에 존재함을 시사한다.

표 7

펩신 분해 펩티드	IL-17-Flis + mAb 104		IL-17-Flis + mAb 126	
	평균 (n=3)	SD	평균 (n=3)	SD
1-23+98-116	-0.36	0.61	-0.78	0.59
24-43	-0.79	0.13	-0.44	0.65
27-42	-0.56	0.17	-0.56	0.38
24-65	-1.32	0.54	-1.17	0.19
54 내지 65	-0.17	0.37	-0.53	0.25
24-87+117-133	-3.60	0.38	-4.09	0.29
66-87+117-134*	-1.94		-2.38	
88-97	-0.30	0.08	-0.29	0.14
111-116	-0.08	0.07	-0.17	0.08
135-151	-0.14	0.03	-0.12	0.12

[0206] 주: 질량 증가량은 IL-17-Flis와 항체 복합체의 대응하는 펩티드 평균 질량으로부터 IL-17-Flis 단독의 펩신 분해 펩티드 평균 질량을 차감하여 얻는다.

[0207] * 이 데이터는 0℃에서 10분 소화 (n=1)로부터 얻은 것이다. 다른 모든 데이터는 주위 온도에서 0.5분 소화로부터 얻은 것이다.

[0208] 실시예 9 암 조직에서 IL-17 발현

[0209] 상이한 인간 비-암성 및 암성 세포 용해물을 IL-17 단백질의 존재에 대해 시험한다. 조직 (약 50-100 mg 조각)을 드라이 아이스에서 신속하게 냉동하고, 빙상에서 해동하고, 세라믹 용해 비드 (큐바이오젠 (QBiogene) #6913-050; 2.0 ml 튜브 중의 1.4 mm 세라믹 비드)가 존재하는 튜브에서 프로테아제 억제제 (피어스 #78410) 및 포스파타제 억제제를 포함하는 350 μ l TPER 버퍼 (피어스 #78510)에 용해시킨다. 튜브를 5-10분 동안 빙상에 위치시킨 후, 13,000xg에서 10분 동안 4℃에서 원심분리하고, 물질은 새 튜브로 옮겨 파쇄물을 제거한다. 상기한 바와 같이 다시 원심분리하고, 새 튜브로 옮긴다. 단백질 농도는 표준 BSA 방법을 사용하여 측정한다. 시판되는 IL-17 ELISA 키트 (바이오에프엑스 랩스의 세척 버퍼, 기질 용액 및 정지 용액을 사용하는 R&D #DY317)를 제조사의 지시에 따라 사용하여 샘플을 IL-17에 대해 분석한다. IL-17 수준을 총 단백질 농도에 대해 정규화시킨다. IL-17 수준은 정상 결장 조직 (시험된 63개의 샘플)에 비해 암성 결장 조직 (시험된 60개의 샘플)에서 2 내지 3배 증가한다. IL-17 수준은 정상 신장 조직 (시험된 21개의 샘플)에 비해 암성 신장 조직 (시험된 21개의 샘플)에서 3 내지 4배 증가한다. 암성 전립선 조직 (시험된 44개의 샘플)에서 IL-17 수준은 정상 전립선 조직 (시험된 7개의 샘플)에 비해 증가한다. IL-17 수준은 유방, 목, 폐, 후두, 갑상선, 허, 난소 및 뇌를 포함하여 시험된 다른 종류의 종양 조직에서는 상승하지 않았다.

[0210] 실시예 10 미세아교세포의 IL-17 활성화

- [0211] IL-17은 IFN 및 IL-12p70을 분비하도록 무린 뇌 미세아교 세포주 (BV-2)를 유도한다. BV-2 무린 미세아교 세포주 [처음으로 그 세포주를 단리한 엘리자베타 블라시 (Elisabeta Blasi) (Microbiology University, 이탈리아 페루자 소재) (E. Blasi et al., *J. Immunology* 1990, 27:229-237)의 허가를 받아 스시오스 (Scios)로부터 얻음]를 폴리-D-리신 코팅된 조직 배양 플라스크에서 2 mM L-글루타민 (인비트로젠/GIBCO #25030-081), 10% FBS (열 불활성화됨; 인비트로젠/GIBCO #10082-147), 1 mM 피루브산나트륨 (인비트로젠/GIBCO #11360-070), 100 $\mu\text{g/ml}$ 노르모신 (인비보젠 (InvivoGen))이 존재하는 고-글루코스 DMEM (인비트로젠 #31053-028) 중에서 37°C, 5% CO₂에서 60% 이하의 융합도로 배양한다.
- [0212] 분석 0일차에, BV-2 세포를 세정하고 (Ca²⁺ 및 Mg²⁺ 이 존재하지 않는 둘베코의 PBS; 인비트로젠), 탈착시키고 (0.25% 트립신 + EDTA), 트립신으로 불활성화시킨 후, 원심분리한다 (500Xg, 5분, RT). 생성되는 세포 펠렛을 ~7,000 세포/100 μl 배양 배지의 세포 밀도로 재현탁시킨다. 100 μl 의 세포 현탁액을 폴리-D-리신 코팅된 조직-배양액 처리된 96웰 플레이트의 60개의 별개의 내부 웰에 분배한다. 플레이트를 상기한 바와 같이 약 48시간 동안 인큐베이팅한 후, IL-17로 처리한다.
- [0213] 분석 2일차에, 재조합 마우스 IL-17 (mIL-17) (담체 불포함; 알&디 시스템즈)를 Ca²⁺ 및 Mg²⁺ 이 존재하지 않는 멸균된 둘베코의 PBS에 재구성하고, 폴리프로필렌 플레이트 내에서 배양 배지로 1.5 $\mu\text{g/ml}$ (최고 시험 농도)로 희석한다. 마우스 IL-17을 폴리프로필렌 플레이트 내에서 추가로 연속 희석한다. 양성 대조군은 배양 배지로 1 $\mu\text{g/ml}$ (가장 높은 시험 농도)로 LPS 희석된다. 분석 배지를 음성 대조군으로 사용한다. 배지를 세포로부터 부드럽게 흡입한 후, 처리제 (150 μl /웰)를 첨가한다. 시험은 3회 수행한다 (3웰/처리). 별개의 반 복 플레이트를 24 hr 또는 48 hr 동안 37°C, 5% CO₂에서 인큐베이팅한다.
- [0214] 분석 3일 및 4일차에, 플레이트를 원심분리하고 (500Xg, 5분, RT), 세포 배양 배지를 폴리프로필렌 96웰 플레이트에 옮기고, 밀봉하여 동결시킨다 (-80°C). 배지 샘플을 해동시키고, 제조사의 지시에 따라 (예외: 흑색 벽의 폴리카보네이트 필터 플레이트 (밀리포어 (Millipore))가 키트에 포함된 필터 플레이트를 대신함), 무린 22-plex 복합 키트 (링코 (Linco))를 사용하여 시토킨 및 케모킨 수준에 대해 분석한다. 형광을 루미넥스 (Luminex)[®] 기기 (비드 세트당 50개의 비드, 낮은 RP1 게인 (gain) 설정)로 판독한다. 데이터를 하기 표 8에 제시한다.
- [0215] 표준 곡선은 4- 또는 5-파라미터 로지스틱 피트를 사용하여 얻는다. IFN γ 및 IL-12p70 값 (pg/ml)은 표준 통계학적 기술을 사용하여 표준 곡선으로부터 결정한다.

표 8

- [0216] IL-17 처리 24시간 후

mIL-17의 농도, $\mu\text{g/ml}$	평균 IFN γ , pg/ml	평균 IL-12p70, pg/ml
1.5	125.87	65.58
0.375	123.89	59.63
0.0938	125.61	67.87
0.0059	58.91	38.12
0.0015	18.78	12.34
배지 단독 대조군	검출 한계 미만	검출 한계 미만
LPS, 1 $\mu\text{g/ml}$	5.11	51.11
LPS, 0.25 $\mu\text{g/ml}$	5.07	49.00

- [0217] IL-17 처리 48시간 후

[0218]

mIL-17의 농도, $\mu\text{g/ml}$	평균 IFN γ , pg/ml	평균 IL-12p70, pg/ml
1.5	134.38	61.48
0.375	124.99	58.65
0.0938	119.96	58.15
0.0059	47.07	27.87
0.0015	13.97	9.44
배지 단독 대조군	검출 한계 미만	검출 한계 미만

LPS, 1 $\mu\text{g/ml}$	5.20	46.37
LPS, 0.25 $\mu\text{g/ml}$	4.30	36.36

[0219]

실시예 11 과민성 장 질환의 DSS 유도 모델

[0220]

IBD는 크론병 및 궤양성 대장염을 포함하는 만성 염증 질환이다. IL-17 단백질 수준은 궤양성 대장염 및 크론병 환자로부터의 혈청 및 결장 조직에서 유의하게 상승한다. 그러나, IL-17은 정상 개체 또는 감염성 대장염 또는 허혈성 대장염 환자의 혈청에서 검출될 수 없다. DSS (텍스트란 소듐 술페이트) 모델은 과민성 장 질환 (IBD)의 가장 오래되고 가장 대표적인 전임상 모델이다. DSS 모델에서 (예를 들어, *FASEB Journal*, 2004; 18:1550-1552 참조), 급성 및 만성 염증 병변이 모두 유도된다. 마우스는 체중 감소 및 결장 길이 감소와 함께 높은 수준의 병변 균일도를 갖는다. 개별적인 마우스에서 시간 경로 및 심도를 재현할 수 있다. 질병 유도를 위해, 마우스에게 음용수 중의 5% DSS (30-40 Kd)를 7일 동안 투여한다. 잠혈 양성 또는 직장 출혈, 무른 변 및 체중 감소 (5-8%)를 포함하는 질병 활성 지수 (DAI)가 약 8일차에 관찰된다. 마우스의 체중은 2주 동안 매일 모니터링한다. 마우스를 약 12일 내지 약 15일차에 희생시킨다. IL-17 단백질은 미처리 결장에 대해 DSS-처리 결장에서 유의하게 증가한다. IL-17 항체를 처리하면 질병 활성 지수를 감소시킬 수 있다.

[0221]

실시예 12 다발성 경화증에 대한 EAE 모델

[0222]

EAE는 인간에서 MS 모델로서 기능하는 중추신경계 (CNS)의 CD4⁺ T 세포-매개 탈수초성 질환이다. EAE의 발병 기전은 항원-특이적인 T 세포 활성화 및 Th1 분화, 이어서 T 세포 및 대식세포의 CNS 내로의 침윤을 포함한다. IL-17은 다발성 경화증 (MS)의 병리 상태에 기여한다. 인간 환자의 MS 병변에 대한 마이크로어레이 분석은 IL-17의 증가를 제시하였다 (Lock, et al. *Nat. Med.* 8:500-508, 2002). 혈액 및 뇌척수액 내의 IL-17 mRNA-발현 단핵세포 (MNC)의 수는 MS 환자에서 유의하게 증가하고, 보다 많은 수의 IL-17 mRNA-발현 혈액 MNC는 MS의 임상적인 완화에 비해 악화 동안 검출되었다 (Matusevicius, et al. *Multiple Sclerosis*, 5:1-1-104, 1999). EAE는 IL-17 낙아웃 마우스에서 유의하게 억제된다 (Nakae et al., *J. Immun.* 171:6173-6177).

[0223]

본 실시예는 IL-17 단백질이 EAE 마우스의 척수에서 증가하고 항-뮤린 IL-17 항체로 처리하면 활성 EAE 모델에서 EAE 스코어가 감소됨을 입증한다. 질병 유도를 위해, 8-9 주령의 암컷 C57BL/6 마우스를 0일차에 (i) 200 μl 의 5 mg/ml 백일해 독소 (PT) 및 완전 프로틴 언주버트 (CFA) 또는 (ii) PT, CFA 및 300 $\mu\text{g}/200 \mu\text{l}$ 의 MOG35-55 (5 mg/ml의 열 불활성화된 결핵균 (*Mycobacterium tuberculosis*)을 포함하는 CFA에 유화된 미엘린 회소돌기아교세포 당단백질)로 피하 면역화시킨다. 2일차에, 마우스를 PT로 다시 처리한다. 마우스를 연구 기간 내내 마비 수준에 대해 스코어를 매긴다. 질병은 MOG 투여군에서 발생할 것으로 예상된다. 래트 항-뮤린 IL-17 모노클로날 IgG₁ 항체 또는 이소형 대조 항체를 1, 7 및 15일에 마우스에게 투여한다 (래트 항-뮤린 IL-17 항체는 비디 바이오사이언시스 (BD Biosciences) 제품). MOG를 투여한 마우스를 임상 스코어가 1-3 (0-4 규모에서)에 도달할 때 희생시키고; 이 시기는 하기 표 9의 연구 1에서 14-31일 사이 및 하기 표 10의 연구 2에서 14-16일 사이이다. 질병의 임상 증상은 약 10일차에 발생한다. 개개의 동물을 적어도 2명의 채점자에 의해 독립적으로 처리군이 어떤 대상인지 모른 상태에서 임상 CNS 질병 심도에 따라 주관적으로 평가한다. 등급 0은 정상이고; 등급 1은 완전히 늘어진 꼬리이고; 등급 2는 일측성의 부분적인 뒷다리 약화이고; 등급 3은 완전한 뒷다리 마비이고; 등급 4는 빈사상태이다 (*J. Exp. Med.* 194: 873-881, 2001 참조). 대조군 마우스는 MOG-처리 마우스와 동일한 날에 희생시킨다. 척수를 희생일에 단리하고, ELISA에 의한 IL-17 단백질 분석을 위해 급속 냉동한다. IL-17 항체 처리군은 이소형 대조군에 비해 유의하게 더 낮은 질병 스코어를 보인다.

[0224]

각각의 전체 척수의 용해물을 세라믹 비드 (용해 매트릭스 D, 큐바이오젠 #6913050)가 존재하는 2 ml 튜브에서 완전한 프로테아제 억제제 (로슈 어플라이드 사이언스 (Roche Applied Science) #11697498)를 사용하여 1 ml (하기 표 9의 연구 1) 또는 0.4 ml (하기 표 10의 연구 2)의 TPER 단백질 추출 시약 (피어스 #78510) 중에서 FastPrep 기기 (Bio101)로 30초 동안 5.5의 규모로 제조한다. 용해 후에, 샘플을 원심분리 (미세원침 튜브에서 14,000 rpm에서 5분)하여 과채물을 제거한다. 상등액을 새 미세원침 튜브에 옮긴다. 각각의 용해물 내의 총 단백질 농도는 제조사의 마이크로플레이트 프로토콜을 사용하여 BCA 단백질 분석 키트 (피어스 #23225)로 결정한다. 용해물은 동결하여 -80°C에서 보관한다.

[0225] 병상의 용해물을 해동시키고 원심분리에 의해 맑게 한 후에, 마우스 IL-17 수준을 제조사의 지시에 따라 ELISA (R&D Quantikine #M1700)에 의해 비희석된 샘플에서 측정한다. 표준 곡선은 4-파라미터 로지스틱 피트를 사용하여 얻는다. IL-17 값은 표준 통계학적 기술을 사용하여 표준 곡선으로부터 결정한다. IL-17 수준을 각각의 샘플 내의 단백질 농도로 정규화시키고, 하기 표 9 및 10에 각각의 용해물 내의 pg IL-17/ml 총 단백질로서 표현한다. 표의 데이터에서 알 수 있는 바와 같이, IL-17의 수준 증가는 EAE 마우스에서 검출되었다.

표 9

[0226] 연구 1

군	mIL-17 값의 범위 pg/mg	평균 mIL-17 pg/mg (+/-SE)	희생시 임상 스코어 범위	희생시 평균 임상 스코어 (+/-SE)
미처리 (n=7)	3.63 - 10.06	5.19 +/- 0.87	N/A	N/A
CFA (n=14)	3.16 - 7.51	4.31 +/- 0.33	N/A	N/A
CFA+MOG (n=14)	4.12 - 16.62	8.57 +/- 1.01	0.9 - 3.0	1.74 +/- 0.20

[0227] 모든 IL-17 ELISA 값은 ELISA의 검출 범위 내에 속하였다 (2회 평균).

표 10

[0228] 연구 2

군	mIL-17 값의 범위 pg/mg	평균 mIL-17 pg/mg (+/-SE)	희생시 임상 스코어의 범위	희생시 평균 임상 스코어 (+/-SE)
CFA (n=6)	1.88 - 2.78	2.24 +/- 0.14	N/A	N/A
CFA+MOG (n=8)	1.78 - 5.42	3.34 +/- 0.45	2.75 - 3.20	2.94 +/- 0.06

[0229] 모든 IL-17 ELISA 값은 ELISA의 검출 범위 내에 속하였다 (2회 평균).

[0230] 실시예 13 콜라겐-유도 관절염 모델

[0231] 콜라겐-유도 관절염 (CIA)은 류마티스성 관절염 ("RA")에 대한 널리 사용되는 설치류 모델이고, 인간 RA와 공통적인 조직생리학적 특징을 갖는다. 타입 II 콜라겐의 에멀전을 사용한 면역화 및 부스탕에 의해 DBA/1 마우스에서 유도된 실험 관절염은 작은 관절의 염증 및 연골 및 뼈의 진행성 침식을 특징으로 하는 다발성 관절염 질환이다 (Trentham, D, et al, *J. Exp. Med.* 146:857-858, 1977). 최근에, 루버츠 (Lubberts) 등 [*Arthritis & Rheumatism*, 50:650-659, 2004; 본원에 참고로 포함됨]은 류린 CIA의 개시시에 또는 보다 늦은 단계에 투여된 폴리클로날 토끼 항-류린 IL-17 항체가 관절염의 임상적인 징후를 개선시켰음을 입증하였다.

[0232] CIA 모델에서, 래트 항-류린 IL-17 IgG2a mAb (8 mg/kg R&D, MAB421 클론 50104.11)를 복강 내로 1회 주사한 마우스는 16 mg/kg의 대조군 래트 IgG2a를 주사한 마우스보다 유의하게 더 낮은 임상 스코어를 보인다. 급성기 반응물질인 C-반응성 단백질 (CRP)은 RA 환자의 허용되는 질병 활성 지수이다. CRP와 유사하게, 류린 혈청 아밀로이드 단백질 (SAP)은 류린 CIA 모델에서 질병의 표지자로서 기능한다 (Bliven, M., et al, *Arthritis & Rheumatism*, 29:1131-1138, 1986). 8 mg/kg의 항-류린 IL-17으로 처리된 동물에서, SAP 수준은 대조 항체로 처리된 동물에서보다 유의하게 더 낮았다. 또한, 임상 스코어 및 SAP 값의 감소는 양성 대조군으로서 사용된 항-마우스 IL-1β 군 (8 mg/kg)과 대등한 것이었다. 마지막으로, 8 mg/kg 항체에서 윤활막 염증의 유의한 감소 및 16 mg/kg 항체에서 뼈 흡수는 대조 항체로 처리된 마우스와 대등하게 존재한다. 항-류린 IL-17 항체 (예를 들어, 0.1, 1 및 8 mg/kg에서)를 사용하여 용량 반응 연구를 CIA 모델에서 수행할 수 있다. 래트 항-류린 IL-17의 임상 스코어는 용량 반응성 경향을 보인다. 본 발명의 항체를 사용하여 RA 모델로서 사이노몰거스 원숭이에서 유사한 분석을 수행할 수 있다.

[0233] 실시예 14 항-IL-17 mAb 정제

[0234] 본 발명의 mAb를 발현하는 벡터는 표준 절차를 사용하여 적절한 숙주 세포 (예를 들어, CHO DG44 (dhfr-) 세포 (Chasin) 또는 NSO 세포) 내로 안정적으로 도입하고, 단백질 A 친화도 컬럼을 사용하여 정제한다. 간단히

설명하면, 맑은 조건화 배지를 PBS (pH 7.4)로 평형화시킨 5 ml HiTrap rProtein A 세파로스 FF 컬럼 (애머삼 바이오사이언시스 (Amersham Biosciences))에 인가한다. 비특이적인 결합 성분을 씻어내기 위해 컬럼을 110 cm/hr의 유속으로 5 컬럼 부피의 평형화 버퍼로 세척한다. 결합된 항체는 선형 pH 구배 (0.1 M 인산나트륨 버퍼 pH 6.8로부터 0.1 M 시트르산나트륨 버퍼 pH 2.5로)를 사용하여 용출시킨다. 용출액 내의 주 단백질 피크를 수거하고, 1 M Tris 버퍼 (pH 8.5)를 사용하여 그의 pH를 중성으로 조정한다. 단백질 풀 (pool)을 10K 비바스핀 (Vivaspin) 막 (비바사이언시스 (Vivasciences))을 사용하여 1-2 mg/ml로 농축시키고, 멸균 여과한 후 (0.45 μ m), 4°C에서 보관한다.

[0235] 본 발명의 mAb의 큰 제제를 위해, 세포 미함유 농축액을 3개의 순차적인 크로마토그래피 컬럼 (단백질 A, 음이온 교환 및 소수성 상호작용 크로마토그래피)을 통해 정제한다. 상기 크로마토그래피 단계 후의 mAb의 순도는 분석적 크기 배제 크로마토그래피에 의해 평가시에 99% 초과이다. mAb를 항체 농도에 따라 아래 나열되는 버퍼로 교환시킨다. 화학적 안정성 결과는 바람직한 pH가 6.0 내지 7.0 (두 수치 포함)임을 나타내지만; 20 mg/ml 제제의 경우, pH는 5.5 내지 7.0 (두 수치 포함, 예를 들어, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 또는 7.0)일 수 있다. 동결건조된 제품의 경우, 90-30 mM (90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35 또는 30 mM 또는 30 내지 90 mM의 임의의 값)의 염화나트륨 수준이 바람직한 반면에, 액체 제제 (예를 들어, 피하 투여되는)의 경우에는, 100 - 150 mM (100, 110, 120, 130, 140, 또는 150 mM 또는 100 내지 150 mM의 임의의 값)의 염화나트륨 수준이 바람직하다. 이어서, 생성물을 약 10, 20 또는 25 mg/ml (별법으로 이보다 높은, 즉 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150 mg/ml 이상)의 최종 농도로 농축하고 멸균 여과한다. 여과된 생성물을 즉시 -70°C에서 동결하거나 동결 건조시킬 수 있다. 안정한 동결건조된 제제를 위해서 항체 대 동결보호제 (예를 들어, 수크로스 또는 트레할로스)의 최소 중량비 1:2이 필요하지만, 액체 제제에는 필요하지 않다. 추가로, 0.02% 계면활성제 (w/v), 즉, 폴리소르베이트-80을 두 용액 제제 모두에 첨가하고, 용액을 동결건조시킨다. 동결건조된 물질을 투여 전에 주사용 멸균수 또는 멸균된 0.9% 염화나트륨에 재현탁시킨다.

표 11

[0236]

mAb 농도	버퍼	pH	NaCl (mM)
10 mg/ml	10 mM 시트레이트 (Na)	6.0	30, 50-150
20 mg/ml	10 mM 시트레이트	5.5	50-150
20 mg/ml	10 mM 시트레이트	6.0	50-150
20 mg/ml	10 mM 시트레이트	6.5	50-150
20 mg/ml	10 mM 시트레이트	7.0	50-150
20 mg/ml	10 mM 히스티딘	6.5	150
>50 mg/ml	10 mM 시트레이트	5.5	50-150
>50 mg/ml	10 mM 시트레이트	6.0	50-150
>50 mg/ml	10 mM 시트레이트	6.5	50-150
>50 mg/ml	10 mM 히스티딘	6.5	150

[0237] 실시예 15 생체내 항체 반감기

[0238] 본 발명의 항체 (예를 들어, mAb 126 및 121 [각각 Fab 126 또는 121을 포함하는 IgG4 Fc 구역])의 혈청 약동학을 사이노몰거스 원숭이 수컷에서 정맥 내 또는 피하 투여 후에 결정한다. 혈청 내의 항체의 농도는 플레이트를 인간 IL-17로 코팅하고 결합된 혈청 항체를 항-IgG₄ 2차 항체로 검출하는 표준 항원-포획 ELISA 분석을 사용하여 결정한다. 1 mg/kg의 정맥 내 투여 후에, mAb 126은 6.5일의 평균 반감기로 제거되고, mAb 121은 약 11일의 평균 반감기로 제거된다. 1 mg/kg의 피하 투여 후에, mAb 126의 평균 제거 반감기는 10.3일이고, mAb 121의 평균 제거 반감기는 13일이다.

[0239] 실시예 16 종양 이중이식 모델

[0240] 본 발명의 항-IL-17 항체의 항종양 활성 시험에 사용하기 위한 종양 이중이식 모델을 확립하기 위해서, 5백만 개의 HCT116 결장직장 암종 세포를 매트릭셀 (Matrigel)과 혼합하고, 56주령의 암컷 무흉선 (nu/nu) 마우스 (찰스 리버 래보라토리즈 (Charles River laboratories), 미국 매사추세츠주 윌밍톤)의 왼쪽 옆구리에 피하 주사한다. 마우스를 대조군 항체 (예를 들어, 인간 IgG4 및 마우스 IgG1), 4 mg/kg의 항-인간-IL-17, 8

mg/kg의 항-마우스 IL-17, 또는 4 mg/kg의 항-인간-IL-17과 8 mg/kg의 항-마우스-IL-17의 조합물로 4주 동안 7일마다 피하 주사로 처리한다. 제1 항체 투여는 세포 이식 1일 전에 개시한다. 종양은 측정기로 매주 2회 측정하고, 체중은 매주 2회 모니터링한다. 혈장을 34일차에 각각의 마우스로부터 수거하고, KC 수준을 KC ELISA 키트를 제조사의 지시 (알&디 시스템즈)에 따라 사용하여 측정한다. 대조군 IgG-주사 마우스에 비해, 항-인간 IL-17 항체와 항-마우스-IL-17 항체의 조합물로 처리한 마우스에서 종양 부피가 유의하게 감소하였다. 또한, 항-인간 IL17 항체와 항-마우스 IL17 항체 모두로 처리한 마우스에서 혈장 KC가 매우 큰 수준으로 감소하였다. 4 mg/kg의 항-인간 IL17 항체 또는 8 mg/kg의 항-마우스 IL17 항체로 처리한 마우스는 종양 부피 및 혈장 KC 수준의 유의한 감소를 보이지 않았다. 데이터를 하기 표 12 및 13에 제시한다.

[0241]

종양 내의 IL-17 수준을 측정하기 위해서, 마우스 이종이식 모델로부터의 종양을 주로 실시예 9에 설명된 바와 같이 제조한다. 단백질 측정을 위해, 종양 용해물을 폴리프로필렌 96웰 희석 플레이트에서 TPER + 1X Halt로 1:10로 희석한다. 단백질 농도는 쿠마시 플러스 프로테인 어세이 (Coomassie Plus Protein Assay) (피어스 #23236)의 마이크로플레이트 프로토콜을 사용하여 결정한다. BSA 표준물질을 TPER + Halt로 희석한다. IL-17 단백질 수준은 인간 및 마우스 IL-17 ELISA 키트 (알&디 시스템즈) (인간 IL-17 DuoSet ELISA, 알&디 시스템즈, Cat. # DY317; 마우스 IL-17 ELISA, 알&디 시스템즈, Cat. # 421)를 제조사의 지시에 따라 사용하여 결정한다. 인간 및 마우스 IL-17 둘 모두가 H460 폐 종양 이종이식 모델에 비해 HCT116 및 HT29 결장 종양 이종이식 모델로부터의 종양에서 증가하였다.

표 12

[0242]

종양 부피 (n=10)

시간, 일 (HCT-116 세포 이식 후)	랫 IgG1 + 인간 IgG4 이소형 대조군 (평균 +/- SE)	항-마우스 IL-17 + 항-인간 IL-17 (평균 +/- SE)
8	101.4 +/- 6.7	91.5 +/- 9.4
14	149.2 +/- 9.2	123.9 +/- 16.2
17	162.1 +/- 12.4	134.6 +/- 14.7
20	177.7 +/- 17.1	152.8 +/- 18.7
24	279.2 +/- 22.8	222.4 +/- 35.4
28	323.3 +/- 22.5	244.6 +/- 32.8
31	405.8 +/- 33.4	275.1 +/- 36.6
34	537.7 +/- 50.7	339.8 +/- 46.3

[0243]

종양 부피는 LogVol,AR 방법을 사용하여 계산한다.

표 13

[0244]

이식 35일 후에 혈장 내 KC 케모킨 수준 (n=10)

군	KC 값의 범위 pg/ml	평균 KC pg/ml (+/- SE)
랫 IgG1 + 인간 IgG4 이소형 대조군	76.3 - 168.4	112.5 +/- 10.0
항-마우스 IL-17 + 항-인간 IL-17	55.6 - 110.5	84.7 +/- 5.7
평균 KC 차이 비율 (이소형 대조군에 비교한 항-IL-17 군): -24.7%		

도면의 간단한 설명

[0030]

도 1은 인간 IL-17 단백질 패밀리의 멤버 (IL-17, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E 및 IL-17F)의 아미노산 서열 정렬을 보여준다.

[0031]

도 2는 인간, 토끼, 랫트, 사이노몰거스 원숭이 및 무린 종으로부터의 IL-17의 아미노산 서열 정렬을 보여준

다.

도면

도면1

IL-17 패밀리 (인간)			
	1		40
IL-17	MTPGKTSLSVS	LLLLLSLEAI	VKAGITIPR- NPGCPNSEDK
IL-17B	----MDWPHN	LLFLLTISIF	LGLG1P4WP- KWKRGQGRP
IL-17C	----MTLLPG	LLFLTWLHTC	LAHHDPSLRG HPHSHGTPHC
IL-17D	-----MLV	AGFLALPPS	WAAGAPRAGR RPARPRGCAD
IL-17E	MRERPRLGED	SSLISLFLQV	VAFLAMVMGT HTYSHWPSCC
IL-17F	--MVKYLLS	ILGLAFLSEA	AARKIPKVG- HTFFQKPESC
	41		80
IL-17	NFPRTVMVNL	NIHNRNTNTN	P-----
IL-17B	GPLAPGPHQV	PLDLVSRMKP	YARMEEYERN IEEMVAQLRN
IL-17C	YSAEELPLQA	PPHLIARGAK	WGQALPVALV SSLEAASHRG
IL-17D	RPEELLEQLY	GRLAAGVLSA	FHHTLQLGPR EQARNASCPA
IL-17E	PSKGQDTSEE	LLRWSTVPVP	PLEPARPNRH PESCRAS---
IL-17F			
	81		* * ** * 120
IL-17	-----	-----KR	SSDYNRSTS PWNLHRNEDP
IL-17B	SSELAQRKCE	VN-----LQ	LWMSNKRSLs PWGYSINHDP
IL-17C	RHERPSATTQ	CPVLRPEEVL	EADTHQRSIS PWRYRVDTDE
IL-17D	GGRPADR---	-----RF	RPPTNLSRVS PWAYRISVDP
IL-17E	-----	-----E	DGPLNSRAIS PWRYELDRDL
IL-17F	-----	-----SM	SRNIESRSTS PWNVTVTWDP
	121		* * *
IL-17	ERYPSVIWEA	KCRHLGCINA	D--GNVDYHM NSVPIQQEIL
IL-17B	SRIPVDLPEA	RCLCLGCVNP	FT-MWEDRSM VSVPVFSQVP
IL-17C	DRYPQKLAF	ECLCRGCIDA	RT-GRETAAL NSVRLQLSLL
IL-17D	ARYPRYLPEA	YCLCRGCLTG	LF-GEEDVRF RSAPVVMPTV
IL-17E	NRLPQDLYHA	RCLCPHCVS	QTGSHMDPRG NSELYHNQT
IL-17F	NRYPSEVVQA	QCRNLGCINA	Q--GKEDISM NSVPIQQETL
	161		200
	* *		* *
IL-17	VLRRPEPHCP	NS-----	-FRLEKILVS VGCTCVTPIV
IL-17B	VRRRLCPPPP	RTG-----PC	RQRAVMETIA VGCTCIF---
IL-17C	VLRRRPCSRD	GSGLPTPGAF	AFHTEFIHVP VGCTCVLPRS
IL-17D	VLRRTPACAG	GRS-----	VYTEAYVTIP VGCTCVPEPE
IL-17E	VFYRRPCHGE	KGTHKG---Y	CLEFFLYRVS LACVCVRPRV
IL-17F	VVRKHKQCS	VS-----	-FQLEKVLVT VGCTCVTPVI
	201		228
IL-17	HHVA-----	-----	(서열 1)
IL-17B	-----	-----	(서열 2)
IL-17C	V-----	-----	(서열 3)
IL-17D	KDADSINSSI	DKQAKLLLG	PNDAPAGP (서열 4)
IL-17E	MG-----	-----	(서열 5)
IL-17F	HHVQ-----	-----	(서열 6)

도면2

IL-17	
마우스	* * * * *
랫	MSPGRASSVSLMLLLLSLAATVKAAAIPOSSACPNTAKDFLQNVKVLKVFNLSLGA
토끼	MSPRIPSMCLMLLLLNLEATVKAAVLIPOSSVCPNAEANNFLQNVKVLKVFNLSLSSK
인간	MSLGRISVSL--LLLLCLVATVKNGIAMPRNPGCPNAEDKNFPQNVKVLNLNKN--S
원숭이	MTPGKTSLSVSL--LLLLSLEAIVKAGITIPRNPSCPNSSEDKNFPRTVMVNLNIHNR-NTN
	MTPGKTSIVLL--LLLLSLEAIVKAGIAIPRNSGCPNSSEDKNFPRTVMVNLNIHNR-NTN
마우스	* * * * *
랫	VSSRRPSOYLNRSTSPWTLHRNEDPDRIYPSVIWEAQCRHQRCVNAEGKLDHMHNSVLIQQ
토끼	ASSRRPSOYLNRSTSPWTLGRNEDPDRIYPSVIWEAQCRHQRCVNAEGKLDHMHNSVLIQQ
인간	VNSRRPSOYLNRSTSPWTLHRNEDPDRIYPSVIWEAKCRHLGCVNAEGKLDHMHNSVPIQQ
원숭이	TNPKRSSDYNRSTSPWNLHRNEDPERYPSVIWEAKCRHLGCVNADGNVDYHMHNSVPIQQ
	TNPKRSSDYNRSTSPWNLHRNEDPERYPSVIWEAKCRHLGCVNADGNVDYHMHNSVPIQQ
마우스	*****
랫	EILVLKREPESCPFTFRVEKMLVGVGCTCVASIVRQAA- (서열 7)
토끼	EILVLKREPESCPFTFRVEKMLVGVGCTCVSSIVRHAS- (서열 8)
인간	EILVLRESOHCPSFRLEKMLVAVGCTCVTPIIHMAX (서열 9)
원숭이	EILVLRRPEPHCPNSFRLEKILVSGCTCVTPIVHVA- (서열 1)
	EILVLRRPEPHCPNSFRLEKILVSGCTCVTPIVHVA- (서열 10)

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Eli Lilly and Company

<120> ANTI-IL-17 ANTIBODIES

<130> X17062 OUS Replacement Sequence Listing

<150> 60/801,948

<151> 2006-05-19

<150> 60/749,953

<151> 2005-12-13

<160> 284

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 155

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Thr Pro Gly Lys Thr Ser Leu Val Ser Leu Leu Leu Leu Ser
1 5 10 15

Leu Glu Ala Ile Val Lys Ala Gly Ile Thr Ile Pro Arg Asn Pro Gly
20 25 30

Cys Pro Asn Ser Glu Asp Lys Asn Phe Pro Arg Thr Val Met Val Asn
35 40 45

Leu Asn Ile His Asn Arg Asn Thr Asn Thr Asn Pro Lys Arg Ser Ser
50 55 60

Asp Tyr Tyr Asn Arg Ser Thr Ser Pro Trp Asn Leu His Arg Asn Glu
65 70 75 80

Asp Pro Glu Arg Tyr Pro Ser Val Ile Trp Glu Ala Lys Cys Arg His

85 90 95

Leu Gly Cys Ile Asn Ala Asp Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn Ser
100 105 110

Val Pro Ile Gln Gln Glu Ile Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Pro His
115 120 125

Cys Pro Asn Ser Phe Arg Leu Glu Lys Ile Leu Val Ser Val Gly Cys
130 135 140

Thr Cys Val Thr Pro Ile Val His His Val Ala
145 150 155

<210> 2
<211> 178
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Asp Trp Pro His Asn Leu Leu Phe Leu Leu Thr Ile Ser Ile Phe
1 5 10 15

Leu Gly Leu Gly Pro Trp Pro Lys Trp Lys Arg Lys Gly Gln Gly Arg
20 25 30

Pro Gly Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Gln Val Pro Leu Asp Leu Val
35 40 45

Ser Arg Met Lys Pro Tyr Ala Arg Met Glu Glu Tyr Glu Arg Asn Ile
50 55 60

Glu Glu Met Val Ala Gln Leu Arg Asn Ser Ser Glu Leu Ala Gln Arg
65 70 75 80

Lys Cys Glu Val Asn Leu Gln Leu Trp Met Ser Asn Lys Arg Ser Leu
85 90 95

Ser Pro Trp Gly Tyr Ser Ile Asn His Asp Pro Ser Arg Ile Pro Val
100 105 110

Asp Leu Pro Glu Ala Arg Cys Leu Cys Leu Gly Cys Val Asn Pro Phe
115 120 125

Thr Met Trp Glu Asp Arg Ser Met Val Ser Val Pro Val Phe Ser Gln
130 135 140

Val Pro Val Arg Arg Arg Leu Cys Pro Pro Pro Pro Arg Thr Gly Pro
145 150 155 160

Cys Arg Gln Arg Ala Val Met Glu Thr Ile Ala Val Gly Cys Thr Cys
165 170 175

Ile Phe

<210> 3
<211> 196
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Thr Leu Leu Pro Gly Leu Leu Phe Leu Thr Trp Leu His Thr Cys
1 5 10 15

Leu Ala His His Asp Pro Ser Leu Arg Gly His Pro His Ser His Gly
20 25 30

Thr Pro His Cys Tyr Ser Ala Glu Glu Leu Pro Leu Gln Ala Pro Pro
35 40 45

His Leu Ile Ala Arg Gly Ala Lys Trp Gly Gln Ala Leu Pro Val Ala
50 55 60

Leu Val Ser Ser Leu Glu Ala Ala Ser His Arg Gly Arg His Glu Arg
65 70 75 80

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

Glu Ala Asp Thr His Gln Arg Ser Ile Ser Pro Trp Arg Tyr Arg Val
100 105 110

Asp Thr Asp Glu Asp Arg Tyr Pro Gln Lys Leu Ala Phe Ala Glu Cys
115 120 125

Leu Cys Arg Gly Cys Ile Asp Ala Arg Thr Gly Arg Glu Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Asn Ser Val Arg Leu Leu Gln Ser Leu Leu Val Leu Arg Arg Arg
145 150 155 160

Pro Cys Ser Arg Asp Gly Ser Gly Leu Pro Thr Pro Gly Ala Phe Ala
165 170 175

Phe His Thr Glu Phe Ile His Val Pro Val Gly Cys Thr Cys Val Leu
180 185 190

Pro Arg Ser Val
195

<210> 4
<211> 202
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Leu Val Ala Gly Phe Leu Leu Ala Leu Pro Pro Ser Trp Ala Ala
1 5 10 15

Gly Ala Pro Arg Ala Gly Arg Arg Pro Ala Arg Pro Arg Gly Cys Ala
20 25 30

Asp Arg Pro Glu Glu Leu Leu Glu Gln Leu Tyr Gly Arg Leu Ala Ala
35 40 45

Gly Val Leu Ser Ala Phe His His Thr Leu Gln Leu Gly Pro Arg Glu
50 55 60

Gln Ala Arg Asn Ala Ser Cys Pro Ala Gly Gly Arg Pro Ala Asp Arg
65 70 75 80

Arg Phe Arg Pro Pro Thr Asn Leu Arg Ser Val Ser Pro Trp Ala Tyr
85 90 95

Arg Ile Ser Tyr Asp Pro Ala Arg Tyr Pro Arg Tyr Leu Pro Glu Ala
100 105 110

Tyr Cys Leu Cys Arg Gly Cys Leu Thr Gly Leu Phe Gly Glu Glu Asp
115 120 125

Val Arg Phe Arg Ser Ala Pro Val Tyr Met Pro Thr Val Val Leu Arg
130 135 140

Arg Thr Pro Ala Cys Ala Gly Gly Arg Ser Val Tyr Thr Glu Ala Tyr
145 150 155 160

Val Thr Ile Pro Val Gly Cys Thr Cys Val Pro Glu Pro Glu Lys Asp
165 170 175

Ala Asp Ser Ile Asn Ser Ser Ile Asp Lys Gln Gly Ala Lys Leu Leu
180 185 190

Leu Gly Pro Asn Asp Ala Pro Ala Gly Pro
195 200

<210> 5
 <211> 177
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 5

Met Arg Glu Arg Pro Arg Leu Gly Glu Asp Ser Ser Leu Ile Ser Leu
 1 5 10 15

Phe Leu Gln Val Val Ala Phe Leu Ala Met Val Met Gly Thr His Thr
 20 25 30

Tyr Ser His Trp Pro Ser Cys Cys Pro Ser Lys Gly Gln Asp Thr Ser
 35 40 45

Glu Glu Leu Leu Arg Trp Ser Thr Val Pro Val Pro Pro Leu Glu Pro
 50 55 60

Ala Arg Pro Asn Arg His Pro Glu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asp Gly
 65 70 75 80

Pro Leu Asn Ser Arg Ala Ile Ser Pro Trp Arg Tyr Glu Leu Asp Arg
 85 90 95

Asp Leu Asn Arg Leu Pro Gln Asp Leu Tyr His Ala Arg Cys Leu Cys
 100 105 110

Pro His Cys Val Ser Leu Gln Thr Gly Ser His Met Asp Pro Arg Gly
 115 120 125

Asn Ser Glu Leu Leu Tyr His Asn Gln Thr Val Phe Tyr Arg Arg Pro
 130 135 140

Cys His Gly Glu Lys Gly Thr His Lys Gly Tyr Cys Leu Glu Phe Phe
 145 150 155 160

Leu Tyr Arg Val Ser Leu Ala Cys Val Cys Val Arg Pro Arg Val Met
165 170 175

Gly

<210> 6
<211> 132
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Val Lys Tyr Leu Leu Leu Ser Ile Leu Gly Leu Ala Phe Leu Ser
1 5 10 15

Glu Ala Ala Ala Arg Lys Ile Pro Lys Val Gly His Thr Phe Phe Gln
20 25 30

Lys Pro Glu Ser Cys Ser Met Ser Arg Asn Ile Glu Ser Arg Ser Thr
35 40 45

Ser Pro Trp Asn Tyr Thr Val Thr Trp Asp Pro Asn Arg Tyr Pro Ser
50 55 60

Glu Val Val Gln Ala Gln Cys Arg Asn Leu Gly Cys Ile Asn Ala Gln
65 70 75 80

Gly Lys Glu Asp Ile Ser Met Asn Ser Val Pro Ile Gln Gln Glu Thr
85 90 95

Leu Val Val Arg Arg Lys His Gln Gly Cys Ser Val Ser Phe Gln Leu
100 105 110

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

His His Val Gln
130

<210> 7
<211> 158
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 7

Met Ser Pro Gly Arg Ala Ser Ser Val Ser Leu Met Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Ser Leu Ala Ala Thr Val Lys Ala Ala Ala Ile Ile Pro Gln Ser
20 25 30

Ser Ala Cys Pro Asn Thr Glu Ala Lys Asp Phe Leu Gln Asn Val Lys
35 40 45

Val Asn Leu Lys Val Phe Asn Ser Leu Gly Ala Lys Val Ser Ser Arg
50 55 60

Arg Pro Ser Asp Tyr Leu Asn Arg Ser Thr Ser Pro Trp Thr Leu His
65 70 75 80

Arg Asn Glu Asp Pro Asp Arg Tyr Pro Ser Val Ile Trp Glu Ala Gln
85 90 95

Cys Arg His Gln Arg Cys Val Asn Ala Glu Gly Lys Leu Asp His His
100 105 110

Met Asn Ser Val Leu Ile Gln Gln Glu Ile Leu Val Leu Lys Arg Glu
115 120 125

Pro Glu Ser Cys Pro Phe Thr Phe Arg Val Glu Lys Met Leu Val Gly
130 135 140

Val Gly Cys Thr Cys Val Ala Ser Ile Val Arg Gln Ala Ala
145 150 155

<210> 8
<211> 158
<212> PRT
<213> Rattus rattus

<400> 8

Met Ser Pro Arg Arg Ile Pro Ser Met Cys Leu Met Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Ser Val Cys Pro Asn Ala Glu Ala Asn Asn Phe Leu Gln Asn Val Lys
35 40 45

Val Asn Leu Lys Val Ile Asn Ser Leu Ser Ser Lys Ala Ser Ser Arg
50 55 60

Arg Pro Ser Asp Tyr Leu Asn Arg Ser Thr Ser Pro Trp Thr Leu Ser
65 70 75 80

Arg Asn Glu Asp Pro Asp Arg Tyr Pro Ser Val Ile Trp Glu Ala Gln
85 90 95

Cys Arg His Gln Arg Cys Val Asn Ala Glu Gly Lys Leu Asp His His
100 105 110

Met Asn Ser Val Leu Ile Gln Gln Glu Ile Leu Val Leu Lys Arg Glu
115 120 125

Pro Glu Lys Cys Pro Phe Thr Phe Arg Val Glu Lys Met Leu Val Gly
130 135 140

Val Gly Cys Thr Cys Val Ser Ser Ile Val Arg His Ala Ser
145 150 155

<210> 9
<211> 153
<212> PRT
<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 9

Met Ser Leu Gly Arg Ile Ser Ser Val Ser Leu Leu Leu Leu Cys
1 5 10 15

Leu Val Ala Thr Val Lys Asn Gly Ile Ala Met Pro Arg Asn Pro Gly
20 25 30

Cys Pro Asn Ala Glu Asp Lys Asn Phe Pro Gln Asn Val Lys Val Ser
35 40 45

Leu Asn Ile Leu Asn Lys Ser Val Asn Ser Arg Arg Pro Ser Asp Tyr
50 55 60

Tyr Asn Arg Ser Thr Ser Pro Trp Thr Leu His Arg Asn Glu Asp Arg
65 70 75 80

Glu Arg Tyr Pro Ser Val Ile Trp Glu Ala Lys Cys Arg His Leu Gly
85 90 95

Cys Val Asn Ala Glu Gly Asn Glu Asp His His Met Asn Ser Val Pro
100 105 110

Ile Gln Gln Glu Ile Leu Val Leu Arg Arg Glu Ser Gln His Cys Pro
115 120 125

His Ser Phe Arg Leu Glu Lys Met Leu Val Ala Val Gly Cys Thr Cys
130 135 140

Val Thr Pro Ile Ile His His Met Ala
145 150

<210> 10

<211> 155

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<400> 10

Met Thr Pro Gly Lys Thr Ser Leu Val Leu Leu Leu Leu Leu Ser
1 5 10 15

Leu Glu Ala Ile Val Lys Ala Gly Ile Ala Ile Pro Arg Asn Ser Gly
20 25 30

Cys Pro Asn Ser Glu Asp Lys Asn Phe Pro Arg Thr Val Met Val Asn
35 40 45

Leu Asn Ile His Asn Arg Asn Thr Ser Thr Asn Pro Lys Arg Ser Ser
50 55 60

Asp Tyr Tyr Asn Arg Ser Thr Ser Pro Trp Asn Leu His Arg Asn Glu
65 70 75 80

Asp Pro Glu Arg Tyr Pro Ser Val Ile Trp Glu Ala Lys Cys Arg His
85 90 95

Leu Gly Cys Val Lys Ala Asp Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn Ser
100 105 110

Val Pro Ile Gln Gln Glu Ile Leu Val Leu Arg Arg Glu Pro Arg His
115 120 125

Cys Pro Asn Ser Phe Arg Leu Glu Lys Ile Leu Val Ser Val Gly Cys
130 135 140

Thr Cys Val Thr Pro Ile Val His His Val Ala
145 150 155

<210> 11
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 11

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Asn Met Asn
1 5 10

<210> 12
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 12

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Asn Ile Asn
1 5 10

<210> 13
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 13

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Asn Leu Asn
1 5 10

<210> 14
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 14

Gly	Tyr	Ser	Phe	Gly	Asp	Tyr	Asn	Met	Asn
1				5					10

<210> 15
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 15

Gly	Tyr	Ser	Phe	Arg	Asp	Tyr	Asn	Met	Asn
1				5					10

<210> 16
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 16

Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Trp	Tyr	Asn	Met	Asn
1				5					10

<210> 17
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 17

Gly	Tyr	Ser	Phe	Asn	Asp	Tyr	Asn	Met	Asn
1				5					10

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 18

Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Asp	Tyr	Asn	Met	Ser
1				5					10

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 19

Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Asp	Tyr	Asn	Thr	Asn
1				5					10

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 20

Gly	Tyr	Ser	Phe	Pro	Asp	Tyr	Asn	Met	Asn
1				5					10

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 21

His	Tyr	Ser	Phe	Thr	Asp	Tyr	Asn	Met	Asn
1				5					10

<210> 22

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 22

Gly	Tyr	His	Phe	Thr	Asp	Tyr	Asn	Met	Asn
1				5					10

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 23

Gly Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr Asn Met Asn
1 5 10

<210> 24
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 24

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Phe Asn Met Asn
1 5 10

<210> 25
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 25

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr His Leu Gly
1 5 10

<210> 26
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 26

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr His Ile His
1 5 10

<210> 27
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 27

Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Asp	Tyr	His	Met	Ser
1				5				10	

<210> 28
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 28

Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Asp	Tyr	His	Ile	Ser
1				5				10	

<210> 29
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 29

Val	Ile	Asn	Pro	Asn	Tyr	Gly	Thr	Thr	Asp	Tyr	Asn	Gln	Arg	Phe	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 30
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 30

Val	Ile	Asn	Pro	Met	Tyr	Gly	Thr	Thr	Asp	Tyr	Asn	Gln	Arg	Phe	Lys
1				5					10						15

Gly

<210> 31
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 31

Val	Ile	Asn	Pro	Ala	Tyr	Gly	Thr	Thr	Asp	Tyr	Asn	Gln	Arg	Phe	Lys
1				5					10						15

Gly

<210> 32
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 32

Val	Ile	Asn	Pro	Glu	Tyr	Gly	Thr	Thr	Asp	Tyr	Asn	Gln	Arg	Phe	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 33
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 33

Tyr	Asp	Tyr	Ala	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr
1				5					10

<210> 34
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 34

Tyr	Asp	Tyr	Trp	Thr	Gly	Thr	Gly	Gly	Tyr
1				5					10

<210> 35
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 35

Tyr Asp Tyr Trp Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
1 5 10

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 36

Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Leu Tyr
1 5 10

<210> 37

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 37

Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Gly Tyr
1 5 10

<210> 38

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 38

Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Val Tyr
1 5 10

<210> 39
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 39

Tyr Asp Tyr His Thr Gly Thr Gly Gly Tyr
1 5 10

<210> 40
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 40

Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Thr Tyr
1 5 10

<210> 41
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 41

Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Gly Tyr
1 5 10

<210> 42
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 42

Tyr	Asp	Tyr	Phe	Thr	Gly	Thr	Gly	Pro	Tyr
1				5					10

<210> 43
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 43

Tyr	Asp	Tyr	Tyr	Thr	Gly	Thr	Gly	Gly	Tyr
1				5					10

<210> 44
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 44

Tyr	Asp	Tyr	Ser	Thr	Gly	Thr	Gly	Gly	Tyr
1				5					10

<210> 45
 <211> 10

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 45

Tyr	Asp	Tyr	Ser	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr
1				5					10

<210> 46
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 46

Tyr	Asp	Ala	Phe	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr
1				5					10

<210> 47
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 47

Tyr	Asp	Tyr	Tyr	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr
1				5					10

<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 48

Tyr	Asp	Tyr	His	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr
1				5					10

<210> 49

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 49

Tyr	Asp	Tyr	Leu	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr
1				5					10

<210> 50

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 50

Tyr	Asp	Tyr	Ala	Thr	Ser	Thr	Gly	Ala	Tyr
1				5					10

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 51

Tyr Asp Tyr Ala Pro Gly Thr Gly Ala Tyr
1 5 10

<210> 52

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 52

Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr
1 5 10

<210> 53

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 53

Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Val Tyr
1 5 10

<210> 54

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 54

Tyr Asp Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr

1 5 10

<210> 55
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 55

Tyr Asp Tyr His Thr Gly Thr Gly Val Tyr
1 5 10

<210> 56
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 56

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 57
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 57

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Trp Thr Gly Thr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 58
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 58

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Trp Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 59
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 59

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Leu Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 60
 <211> 119

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 60

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 61
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 61

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 62

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 62

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr His Thr Gly Thr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 63
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 63

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Thr Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 64
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 64

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 65
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 65

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 66
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 66

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 67
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 67

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ser Thr Gly Thr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly
- 80 -

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 68
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 68

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 69
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 69

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Asn Leu Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 70
 <211> 119
 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 70

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 Tyr Ser Phe Gly Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 71

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 71

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 Tyr Ser Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 72

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 72

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 Tyr Ser Phe Thr Trp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 73
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 73

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 Tyr Ser Phe Asn Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 74
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 74

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 75
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 75

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Thr Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 76
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 76

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 Tyr Ser Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 77

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 77

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 His Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 78
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 78

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 Tyr His Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 79
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 79

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 Tyr Pro Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 80
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 80

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Phe
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 81

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 81

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 82

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 82

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Ala Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 83
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 83

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Glu Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 84
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 84

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ser Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 85
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 85

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
- 96 -

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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210>	86
<211>	119
<212>	PRT
<213>	Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 86

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 87
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 87

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr His Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 88
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 88

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Leu Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 89
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 89

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Ser Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 90
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 90

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Pro Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 91

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 91

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 92
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 92

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 93
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 93

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 94
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 94

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Leu Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
- 104 -

50

55

60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 95
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 95

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 96
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 96

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr His Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 97
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 97

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr His Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 98
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 98

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 99
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 99

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

His Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 100
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 100

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 101

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 101

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr His Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 102
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 102

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Glu Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 103
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 103

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
- 112 -

35

40

45

Gly Val Ile Asn Pro Glu Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 104

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 104

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Glu Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 105
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 105

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Glu Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 106
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 106

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 107
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 107

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Leu Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Glu Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr His Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 108
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 108

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 109

<211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 109

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

His Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Glu Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 110
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 110

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 111

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 111

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Glu Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 112
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 112

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
- 120 -

20

25

30

His Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 113
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 113

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Glu Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 114
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 114

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 115
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 115

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 116
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 116

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 117
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 117

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Glu Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 118
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 118

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 119
<211> 119

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 119

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Tyr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 120
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 120

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 121

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 121

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 122
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 122

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 123
<211> 16

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 123

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	His	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1			5						10					15	

<210> 124
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 124

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Asn	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1			5						10					15	

<210> 125
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 125

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Tyr	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1			5						10					15	

<210> 126
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 126

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Val	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1				5					10					15	

<210> 127

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 127

Val	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1				5					10					15	

<210> 128

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 128

Arg	Ser	Ser	Ala	Ser	Leu	Val	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1				5					10					15	

<210> 129

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 129

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Lys	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1				5					10					15	

<210> 130

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 130

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Arg	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1				5					10					15	

<210> 131

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 131

Arg	Ser	Ser	Arg	Ser	Leu	Val	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1				5					10					15	

<210> 132

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 132

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

1 5 10 15

<210> 133
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 133

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Phe	Leu	His
1			5						10					15	

<210> 134
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 134

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Asn	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1			5						10					15	

<210> 135
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 135

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Arg	Gly	Arg	Thr	Tyr	Leu	His
1			5						10					15	

<210> 136
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 136

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Arg	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1				5					10					15	

<210> 137
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 137

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Thr	His
1				5					10					15	

<210> 138
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 138

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Ser	His
1				5					10					15	

<210> 139
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 139

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	His	His
1				5					10					15	

<210> 140

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 140

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ala	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1				5					10					15	

<210> 141

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 141

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Trp	Leu	His
1				5					10					15	

<210> 142

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 142

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Val	Tyr	Leu	His
1				5					10					15	

<210> 143

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 143

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Arg	Gly	Lys	Thr	Tyr	Leu	His
1				5					10					15	

<210> 144

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 144

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Leu	Arg	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1				5					10					15	

<210> 145

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 145

Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Val	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Phe	Leu	His
1				5					10					15	

<210> 146
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 146

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Arg	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Phe	Leu	His
1				5					10					15	

<210> 147
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 147

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Lys	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Phe	Leu	His
1				5					10					15	

<210> 148
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 148

Arg	Ser	Ser	Arg	Ser	Leu	Val	His	Ser	Arg	Gly	Asn	Thr	Phe	Leu	His
1				5					10					15	

<210> 149
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 149

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Lys	His	Ser	His	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	His
1			5					10						15	

<210> 150
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 150

Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser
1			5			

<210> 151
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 151

Ile	Val	Ser	Asn	Arg	Phe	Ser
1			5			

<210> 152
 <211> 7

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 152

Lys Val Ser Asn Arg Phe His
1 5

<210> 153
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 153

Lys Val Ala Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 154
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 154

Lys Val Ser Val Arg Phe Ser
1 5

<210> 155
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 155

Lys Val Ser Asn Asn Phe Ser
1 5

<210> 156

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 156

Lys Val Asp Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 157

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 157

Lys Val Thr Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 158

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 158

Lys Val Ser Asn Ile Phe Ser
1 5

<210> 159

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 159

Lys Val Ser Thr Arg Phe Ser
1 5

<210> 160

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 160

Lys Val Arg Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 161

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 161

Lys Val Pro Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 162
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 162

Lys Val Ser Asn Arg Phe Val
1 5

<210> 163
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 163

Lys Val Ser Asn Arg Ile Ser
1 5

<210> 164
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 164

Lys Val Ser Asn Arg Phe Thr
1 5

<210> 165
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 165

Lys Val Ser Asn Arg Asn Ser
 1 5

<210> 166
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 166

Lys Val His Asn Arg Phe Ser
 1 5

<210> 167
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 167

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile
 1 5

<210> 168
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 168

Ser Gln Ser Thr His Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 169
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 169

Ser Gln Ser Thr His Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 170
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 170

Ser Gln Ser Thr His Ile Pro Phe Thr
1 5

<210> 171
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 171

Ser Gln Ser Leu His Val Pro Phe Thr
1 5

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 172

Ser Gln Ser Thr His Glu Pro Phe Thr
1 5

<210> 173

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 173

Asn Gln Ser Thr His Val Pro Phe Thr
1 5

<210> 174

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 174

Ser Gln Thr Thr His Val Pro Phe Thr
1 5

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 175

Ser Gln Ser Met His Val Pro Phe Thr
1 5

<210> 176
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 176

Ser Gln Thr Thr His Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 177
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 177

Ser Gln Ser Thr Ser Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 178
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 178

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 179
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 179

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 180

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 180

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

His Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 181
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 181

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 182
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 182

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 183
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 183

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 184
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 184

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 185

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 185

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 186
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 186

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 187

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 187

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

His Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 188
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 188

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

His Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 189

<211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 189

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 190
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 190

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 191

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 191

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 192
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 192

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
- 158 -

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210>	193
<211>	112
<212>	PRT
<213>	Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 193

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Val Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 194
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 194

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Ala Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 195
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 195

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Lys His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 196

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 196

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Arg His Ser

20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 197
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 197

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 198
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 198

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser His Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 199
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 199

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 200
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 200

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 201

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 201

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Arg Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 202
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 202

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Arg
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 203
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 203

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Thr His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 204
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 204

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Ser His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 205
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 205

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr His His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 206
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 206

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ala
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 207
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 207

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Trp Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 208
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 208

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Val Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 209

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 209

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

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

100 105 110

<210> 210
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 210

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Leu
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 211
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 211

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ile Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 212

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 212

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 213
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 213

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
- 175 -

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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 214

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 214

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 215
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 215

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Arg His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 216
<211> 112
<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 216

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Lys His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 217

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 217

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
- 178 -

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Arg His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe His 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 218
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 218

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ala Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 219
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 219

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Val Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 220
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 220

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Asn Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 221
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 221

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Asp Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 222
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 222

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Thr Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 223

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 223

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Arg His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Ile Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 224
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 224

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Thr Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 225

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 225

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Arg His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 226
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 226

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Arg Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 227
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 227

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Arg His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Pro Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 228

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 228

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Val 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 229
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 229

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Arg His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Ile 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 230
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 230

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Thr 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 Ser Gln Ser

85

90

95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 231

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 231

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Arg His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asn 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 232

<211> 112

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 232

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val His Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 233
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 233

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Lys His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Thr Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 234

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 234

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35

40

45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 235

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 235

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Lys His Ser
20 25 30

His Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 236
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 236

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 237
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 237

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile 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 Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 238
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 238

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 239

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 239

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Lys His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 240

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 240

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 241
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 241

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 242
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 242

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Lys His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 243
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 243

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Lys His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 244

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X is G or H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> X is S, H, or P

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> X is T, G, R, N, or P

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> X is D or W

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> X is Y or F

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> X is N or H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> X is M, I, L or T

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is N, S, G, or H

<400> 244

Xaa Tyr Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 245
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> X is N, M, A or E

<400> 245

Val	Ile	Asn	Pro	Xaa	Tyr	Gly	Thr	Thr	Asp	Tyr	Asn	Gln	Arg	Phe	Lys
1			5						10						15

Gly

<210> 246
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X is Y, A or P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> X is A, S, F, L, H, Y or W

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> X is T or P

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> X is G or S

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> X is P, A, V, G, L or T

<400> 246

Tyr Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Gly Xaa Tyr
 1 5 10

<210> 247
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> X is R or V

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> X is S or H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> X is Q, K, A or R

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> X is L or V

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> X is V, K or R

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> X is S, N, A, R or L

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> X is R, H, N or Y

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> X is N, R or K

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> X is T or V

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> X is Y, F or W

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> X is L, T, S, H or F

<400> 247

Xaa Ser Xaa Xaa Ser Xaa Xaa His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa His
 1 5 10 15

<210> 248
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)

<223> X is K or I

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X is T, D, S, A, R, P or H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X is N, V or T

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X is R, N or I

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X is F, N or I

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X is S, H, V, T or I

<400> 248

Xaa Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 249

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X is S or N

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> X is S or T

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> X is T, M or L

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> X is H or S

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> X is L, Y, I, V or E

<400> 249

Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Phe Thr
 1 5

<210> 250
 <211> 468
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 250
 atgactcctg ggaagacctc attggtgtca ctgctactgc tgctgagcct ggaggccata 60
 gtgaaggcag gaatcacaat cccacgaaat ccaggatgcc caaattctga ggacaagaac 120
 ttcccccgga ctgtgatggt caacctgaac atccataacc ggaataccaa taccaatccc 180
 aaaaggtcct cagattacta caaccgatcc acctcacctt ggaatctcca ccgcaatgag 240
 gaccctgaga gatatccctc tgtgatctgg gaggcaaagt gccgccactt gggctgcatc 300
 aacgctgatg ggaacgtgga ctaccacatg aactctgtcc ccatccagca agagatcctg 360

gtcctgcgca gggagcctcc acactgcccc aactccttcc ggctggagaa gatactggtg 420

tccgtgggct gcacctgtgt caccctgatt gtccaccatg tggcctaa 468

<210> 251

<211> 462

<212> DNA

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 251

atgtcgcttg ggaggatttc atctgtgtca ctgctgtgc tgctgtgttt ggtggctact 60

gtgaagaatg gaatagcaat gccgcgaaat ccaggatgtc caaatgctga ggacaagaac 120

ttccccaga atgtaaaagt cagcctgaac atccttaaca agagtgtaaa ttcccgaagg 180

ccttcagact actacaatcg atctacttca ccttggactc tccaccgcaa cgaggatcgt 240

gagagatata cctctgtgat ctgggaggcc aagtgccgcc acttgggctg tgtcaatgct 300

gaagggaatg aggaccacca catgaactct gtcccaatcc agcaagagat cctggtccta 360

cgcagggagt ccagcactg cccacactca ttccggctgg agaagatgct ggtggctgta 420

ggatgcacct gtgtaacccc catcatccat cacatggcct aa 462

<210> 252

<211> 477

<212> DNA

<213> *Rattus rattus*

<400> 252

atgagtcctc ggagaattcc atccatgtgc ctgatgtgt tgctgctact gaacctggag 60

gctacagtga aggcagcggc actcaccctc caaagttcag tgtgtccaaa cgccgaggcc 120

aataactttc tccagaacgt gaaggtaaac ctgaaagtcc tcaactcct tagctcaaaa 180

gcgagctcca gaaggccctc agactacctc aaccgttcca cttaccctg gactctgagc 240

cgcaatgagg accctgatag atatccttct gtgatctggg aggcacagtg ccgccaccag 300

cgctgtgtca acgctgaggg gaagttggac caccacatga attctgttct catccagcaa 360

gagatcctgg tcctgaagag ggagcctgag aagtgccctt tcactttccg ggtggagaag 420

atgctggtgg gcgtgggctg cacctgcgtt tcctctattg tccgccatgc gtccctaa 477

<210> 253

<211> 468

<212> DNA

<213> *Macaca fascicularis*

<400> 253

atgactcctg ggaagacctc attggtgcta ctgctgctgc tgctgagcct ggaggccata 60

gtgaaggcag gaatagcaat cccacgaaat tcaggatgcc caaattctga ggacaagaac 120

ttccccgga ctgtgatggt caacctgaac atccataacc ggaataccag taccaatccc 180

aaaaggtcct cagattacta caaccgatcc acctcacctt ggaatctcca ccgcaatgag 240

gaccctgaga gatatccctc tgtgatctgg gaggcaaaat gccgccactt aggctgcgtc 300

aaggctgatg ggaacgtaga ctaccacatg aactctgtcc ccatccagca agagatcctg 360

gtcctgcgca gggagcctcg gcactgcccc aactccttcc ggctggagaa gatactggtg 420

tccgtgggct gcacctgtgt caccgccatt gtccaccatg tagcctaa 468

<210> 254

<211> 477

<212> DNA

<213> *Mus sp.*

<400> 254

atgagtcag ggagagcttc atctgtgtct ctgatgctgt tgctgctgct gaggctggcg 60

gctacagtga aggcagcagc gatcatccct caaagctcag cgtgtccaaa cactgaggcc 120

aaggacttcc tccagaatgt gaaggtcaac ctcaaagtct ttaactccct tggcgcaaaa 180
 gtgagctcca gaaggccctc agactacctc aaccgttcca cgtcaccttg gactctccac 240
 cgcaatgaag accctgatag atatccctct gtgatctggg aagctcagtg ccgccaccag 300
 cgctgtgtca atgcggaggg aaagctggac caccacatga attctgttct catccagcaa 360
 gagatcctgg tcttgaagag ggagcctgag agctgccctt tcactttcag ggtcgagaag 420
 atgctggtgg gtgtgggctg cacctgcgtg gcctcgattg tccgccaggc agcctaa 477

<210> 255
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 255

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 256
<211> 105
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 256

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
35 40 45

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
50 55 60

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
65 70 75 80

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 257
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 257

Ala Ser Phe Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Glu Trp Glu Thr Trp Arg Arg
275 280 285

Leu Tyr Trp Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 258
<211> 325
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 258

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Asp Gly Val
145 150 155 160

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
165 170 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu
180 185 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala
195 200 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
210 215 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
225 230 235 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
245 250 255

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
260 265 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
275 280 285

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
290 295 300

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
305 310 315 320

Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 259

<211> 377

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 259

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
100 105 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
115 120 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
130 135 140

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375

<210> 260
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 260

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 261
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 261

Tyr Asp Ala Phe Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
1 5 10

<210> 262
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 262

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
20 25

<210> 263

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 263

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 264

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 264

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 265

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 265

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 266

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 266

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 267

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 267

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 268

<211> 32

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 268

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 269
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 269

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 270
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 270

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Arg Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Gln Ser Ser Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Ile Tyr Asp Tyr Ala Thr Gly Thr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Pro Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 271
<211> 112
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 271

Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

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

<210> 272

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 272

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 273
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 273

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
 50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

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

165

170

175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 274
<211> 219
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 274

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile 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 Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
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> 275
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 275

Ala Asp Gly Asn Val Asp Tyr His Met Asn
1 5 10

<210> 276
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 276

Asp Gly Asn Val Asp Tyr His
 1 5

<210> 277
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 277

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 278
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 278

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 279
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Synthetic construct

<400> 279

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile 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 Ser Gln Ser
 85 90 95

Thr His Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 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>	280
<211>	445
<212>	PRT
<213>	Artificial

<220>
<223> Synthetic construct

<400> 280

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 Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys 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 Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 281

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 281

atggagacag acacactcct gctatgggta ctgctgctct gggttccagg atccaccggt 60

gatattgtga tgactcagac tccactctcc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 120

atctcctgca gatctagtag gagccttgta cacagtcgtg gaaacaccta ttacattgg 180

tacctgcaga agccaggcca atctccacag ctctaatTT ataaagtTtc caaccggttt 240

attggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca cagatttcac actgaaaatc 300

agcagggtgg aggccgaaga tgttgggggtt tattactgct ctcaaagtac acatcttcca 360

ttcacgtttg gccaaaggac caagctggag atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc 420

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 480

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgcctccaa 540

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 600

agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 660

gtcacccatc agggcctgag ctgccccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgctaa 720

<210> 282

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 282

atggagacag acacactcct gctatgggta ctgctgctct gggttccagg atccaccggt 60

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggtgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt 120

tcctgcaagg catctgggta ctcatctact gactaccata ttcatitgggt gcgacaggcc	180
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagta attaatccta tgtatggtac tactgactac	240
aatcagaggt tcaagggcag agtcaccatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	300
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatatgat	360
tactttactg ggacgggtgt gtactggggc caaggaaccc tggtcaccgt ctctcagcc	420
tccaccaagg gcccatcggc ctccccgcta gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc	480
acagccgccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg	540
aactcaggcg cctgaccag cggcgtgcac accttccccg ctgtcctaca gtctcagga	600
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg cctccagca gcttgggcac gaagacctac	660
acctgcaacg tagatcacia gccacgcaac accaaggtgg acaagagagt tgagtccaaa	720
tatggctccc catgcccacc ctgcccagca cctgagttcc tggggggacc atcagcttc	780
ctgttcccc caaaaccaa ggacactctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc	840
gtggtggtgg acgtgagcca ggaagacccc gaggtccagt tcaactgta cgtggatggc	900
gtggagggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agttcaacag cacgtaccgt	960
gtggtcagcg tcctcacgt cctgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc	1020
aaggtctcca acaaaggcct cccgtctcc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg	1080
cagccccgag agccacaggt gtacacctg ccccatccc aggaggagat gaccaagaac	1140
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatgc cgtggagtgg	1200
gaaagcaatg ggagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac	1260
ggctccttct tcctctacag caggctaacc gtggacaaga gcaggtggca ggaggggaat	1320

gtctttctcat gctccgtgat gcatgagget ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc 1380

tccctgtctc tgggttga 1398

<210> 283

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 283

gatattgtga tgactcagac tccactctcc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc 60

atctcctgca gatctagtag gagccttgta cacagtcgtg gaaacaccta ttacattgg 120

tacctgcaga agccaggcca atctccacag ctcttaattt ataaagtttc caaccggttt 180

attgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aggccgaaga tgttggggtt tattactgct ctcaaagtac acatcttcca 300

ttcacgtttg gccaaaggac caagctggag atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggga aggtggataa cgccctccaa 480

tccggtaact ccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600

gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgctaa 660

<210> 284

<211> 1338

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic construct

<400> 284

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt	60
tcttgaagg catctggta ctcttctact gactaccata ttcatctgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagta attaatccta tgtatggtac tactgactac	180
aatcagaggt tcaaggcgag agtcaccatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
atggagctga gcagccigag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatatgat	300
tactttactg ggacgggtgt gtactggggc caaggaaccc tggtcaccgt ctctcagcc	360
tccaccaagg gcccatcggt cttccccta gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc	420
acagccgccc tgggtgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg	480
aactcaggcg cctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga	540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg cctccagca gcttgggcac gaagacctac	600
acctgcaacg tagatcaca gccagcaac accaaggtgg acaagagagt tgagtcaaaa	660
tatggtcccc catgcccacc ctgcccagca cctgagttcc tggggggacc atcagtcttc	720
ctgttcccc caaaaccaa ggacactctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc	780
gtggtggtgg acgtgagcca ggaagacccc gaggtccagt tcaactggtc cgtggatggc	840
gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agttcaacag cacgtaccgt	900
gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc	960
aaggtctcca acaaaggcct cccgtcctcc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg	1020
cagccccgag agccacaggt gtacaccttg ccccatccc aggaggagat gaccaagaac	1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg	1140
gaaagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgctgt ggactccgac	1200
ggctccttct tcctctacag caggctaacc gtggacaaga gcaggtggca ggagggaat	1260
gtcttctcat gtcctgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc	1320
tcctgtctc tgggttga	1338