



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년06월05일
(11) 등록번호 10-2540512
(24) 등록일자 2023년06월01일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2866 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7037865
- (22) 출원일자(국제) 2017년05월27일
심사청구일자 2020년05월27일
- (85) 번역문제출일자 2018년12월27일
- (65) 공개번호 10-2019-0015380
- (43) 공개일자 2019년02월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2017/086280
- (87) 국제공개번호 WO 2017/202387
국제공개일자 2017년11월30일
- (30) 우선권주장
PCT/CN2016/083653 2016년05월27일 중국(CN)
- (56) 선행기술조사문헌
국제공개공보 W02010/035769(2010.04.01.)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
베이징 브이디제이바이오 컴퍼니 리미티드
중국, 베이징 100085, 하이디안 디스트릭트, 카이
투오 로드 #5, 비311
- (72) 발명자
리 즈창
중국 100192 베이징 하이디엔 디스트릭트 바오성
리 구안린위엔 아파트먼트 #20-2-201
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 15 항

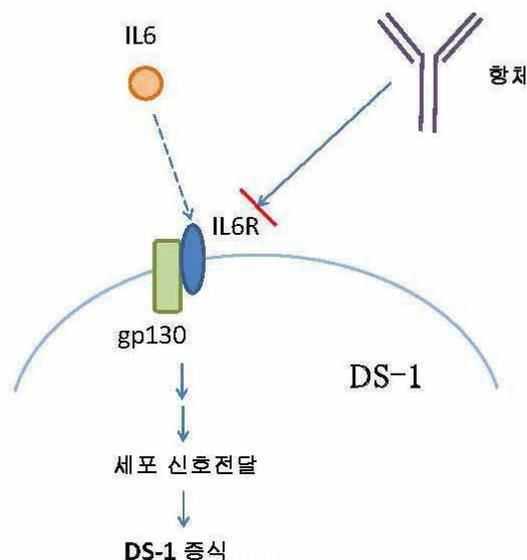
심사관 : 김혜민

(54) 발명의 명칭 항체, 이를 포함하는 조성물 및 키트, 및 그의 사용 방법

(57) 요약

본 출원에서는, IL6 수용체에 대한 높은 표적 친화도를 갖는 신규한 항체가 제공된다. 또한, 상기 항체를 함유하는 조성물 및 이를 사용하는 방법이 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07K 2317/73 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

항-인터류킨-6 수용체(IL-6R) 항체로서,

중쇄 및 경쇄를 포함하고,

여기서 중쇄는 서열번호 28에 대해 95% 또는 그 초과 of 서열 동일성을 갖고, 서열번호 1에 대한 Y51F, I57M, 및 T103I로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함하고,

경쇄는 서열번호 4에 대해 95% 또는 그 초과 of 서열 동일성을 갖고, 서열번호 2에 대한 Q89G, 및 T93R로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 돌연변이를 갖는 아미노산 서열을 포함하며,

중쇄는 서열번호 26, 27, 28, 64, 65, 67, 또는 73 중 어느 한 서열의 3개 상보성 결정 영역(CDR) 서열을 포함하고,

경쇄는 서열번호 4에 제시된 서열의 CDR 서열과 동일한 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 것인 항-인터류킨-6 수용체(IL-6R) 항체.

청구항 2

제1항에 있어서, 서열번호 1에 대한 중쇄 내의 Y51F, I57M, 및 T103I의 돌연변이; 및 서열번호 2에 대한 경쇄 내의 Q89G 및 T93R의 돌연변이를 갖는 항체.

청구항 3

제1항에 있어서, 중쇄는 서열번호 28에 대해 97% 또는 그 초과 of 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열번호 4에 대해 97% 또는 그 초과 of 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 항체.

청구항 4

제1항에 있어서, 중쇄는 서열번호 28에 대해 98% 또는 그 초과 of 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열번호 4에 대해 98% 또는 그 초과 of 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 항체.

청구항 5

제1항에 있어서, 중쇄는 서열번호 28에 대해 99% 또는 그 초과 of 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열번호 4에 대해 99% 또는 그 초과 of 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 항체.

청구항 6

제1항에 있어서, 중쇄는 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 항체.

청구항 7

제6항에 있어서, 경쇄는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 항체.

청구항 8

제1항에 있어서, 중쇄는 서열번호 28의 상보성 결정 영역(CDR) 서열과 동일한 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 것인 항체.

청구항 9

제1항에 있어서, 모노클로날 항체, 인간 항체 또는 인간화 항체인 항체.

청구항 10

질환 또는 병태를 치료하기 위한, 제1항의 항체를 포함하는 약학 조성물로서, 상기 질환 또는 병태는 감염, 감염과 관련된 내독소 쇼크, 관절염, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 전신 발병형 소아 특발성 관절염(JIA), 염증성 장 질환(IBD), 전신 홍반성 루푸스(SLE), 천식, 골반 염증성 질환, 알츠하이머병, 크론병, 궤양성 대장염, 과민성 장 증후군, 다발성 경화증, 강직성 척추염, 피부근염, 포도막염, 페이로니병, 셀리아병, 당뇨병, 모소 질환, 복막염, 건선, 혈관염, 수술적 유착, 뇌졸중, 1형 당뇨병, 라임 관절염, 수막뇌염, 중추 및 말초 신경계의 면역 매개 염증성 장애, 자가면역 장애, 췌장염, 수술로 인한 외상, 이식편 대 숙주 질환, 이식 거부, 심장 질환, 골 흡수, 화상, 심근 경색, 파렛병, 골다공증, 패혈증, 간/폐 섬유증, 치주염, 위산감소증, 고형 종양(신장 세포 암종), 간암, 다발성 골수종, 전립선암, 방광암, 췌장암, 신경암, 또는 B 세포 악성 종양(예를 들어, 캐슬만병, 특정 림프종, 만성 림프구성 백혈병 또는 다발성 골수종)을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 12

질환 또는 병태를 치료하기 위한, 제1항의 항체를 용기에 포함하는 키트로서, 상기 질환 또는 병태는 감염, 감염과 관련된 내독소 쇼크, 관절염, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 전신 발병형 소아 특발성 관절염(JIA), 염증성 장 질환(IBD), 전신 홍반성 루푸스(SLE), 천식, 골반 염증성 질환, 알츠하이머병, 크론병, 궤양성 대장염, 과민성 장 증후군, 다발성 경화증, 강직성 척추염, 피부근염, 포도막염, 페이로니병, 셀리아병, 당뇨병, 모소 질환, 복막염, 건선, 혈관염, 수술적 유착, 뇌졸중, 1형 당뇨병, 라임 관절염, 수막뇌염, 중추 및 말초 신경계의 면역 매개 염증성 장애, 자가면역 장애, 췌장염, 수술로 인한 외상, 이식편 대 숙주 질환, 이식 거부, 심장 질환, 골 흡수, 화상, 심근 경색, 파렛병, 골다공증, 패혈증, 간/폐 섬유증, 치주염, 위산감소증, 고형 종양(신장 세포 암종), 간암, 다발성 골수종, 전립선암, 방광암, 췌장암, 신경암, 또는 B 세포 악성 종양(예를 들어, 캐슬만병, 특정 림프종, 만성 림프구성 백혈병 또는 다발성 골수종)을 포함하는 것인 키트.

청구항 13

제1항의 항체를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드.

청구항 14

제13항의 단리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 15

제14항의 벡터를 포함하는 단리된 세포.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

상호 참조

[0002]

본원은 그 내용 전체가 본원에 포함된, 2016년 5월 27일 출원된 PCT 특허 출원 PCT/CN2016/083653의 이익을 주장한다.

[0003]

서열 목록

[0004] 본원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하고, 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 2016년 6월 24일에 생성된 상기 ASCII 사본의 명칭은 46198-701_602_SL.txt 이고, 크기는 334,153 바이트이다.

배경 기술

[0005] T 세포, B 세포, 단핵구, 섬유모세포, 골모세포, 각질세포, 내피 세포, 혈관 사이(mesangial) 세포 및 일부 중앙 세포와 같은 다양한 유형의 세포에 의해 생성된 다면발현성(pleiotropic) 사이토카인은 이전에 간세포 자극 인자, B 세포 자극 인자 2, 세포독성 T 세포 분화 인자, B 세포 분화 인자, 하이브리도마/형질세포종 성장 인자, 단핵구 과립구 유도제 타입 2 및 트롬보포이에틴, 인터류킨-6(IL-6)으로 알려졌다. IL-6은 그의 3차 구조에 필요한 4개의 시스테인 잔기의 모티프를 갖는 4개의 α-나선 도메인을 포함한다. 인간 IL-6은 7번 염색체에서 그의 유전자가 발견되는 26 kDa 당단백질이다.

[0006] IL-6은 막 결합 또는 가용성 IL-6 수용체(IL-6R)에 결합하고, 이 복합체는 신호 전달 단백질 gp130의 2개의 분자와 회합하여, JAK-STAT3 경로 및 ras 매개 MAP 키나제 신호전달의 활성화를 포함하는 세포 이벤트를 개시한다. IL-6은 B 세포 및 단핵구의 증식 및 분화, T 세포 활성화, 조혈, 과골세포 활성화, 각질세포 성장, 신경세포 성장, 간세포 활성화 및 간세포로부터의 급성기 단백질 유도와 같은 다양한 효과를 유발한다.

[0007] IL-6은 면역 조절, 조혈, 염증 및 종양 발생에서 중요한 역할을 수행한다. IL-6은 감염, 감염과 관련된 내독소 쇼크, 관절염, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 전신 발병형 소아 특발성 관절염(JIA), 전신 홍반성 루푸스(SLE), 천식, 골반 염증성 질환, 알츠하이머(Alzheimer) 병, 크론(Crohn) 병, 궤양성 대장염, 과민성 장 증후군, 캐슬만(Castleman) 병, 강직성 척추염, 피부근염, 포도막염, 페이로니(Peyronie) 병, 셀리아병, 담낭 질환, 모소(Pilonidal) 질환, 복막염, 건선, 혈관염, 수술적 유착, 뇌졸중, 1형 당뇨병, 라임(lyme) 관절염, 수막뇌염, 중추 및 말초 신경계의 면역 매개 염증성 장애, 자가면역 장애, 췌장염, 수술로 인한 외상, 이식편 대 숙주 질환, 이식 거부, 심장 질환, 골 흡수, 화상 환자, 심근 경색, 파젯(Paget) 병, 골다공증, 폐혈증, 간/폐 섬유증, 치주염, 위산감소증, 고형 종양(신장 세포 암종), 전립선 및 방광암, 췌장암, 신경암, 및 B 세포 악성 종양(예를 들어, 캐슬만(Castleman) 병, 특정 림프종, 만성 림프구성 백혈병 및 다발성 골수종)과 같은 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약물 발견 표적이 되어 왔다. 또한, 간접적인 증거는 IL-6과 만성 폐쇄성 폐 질환 및 2형 당뇨병에서의 인슐린 저항성 사이의 연관성을 제시한다.

[0008] 인터류킨-6 수용체(IL-6R)에 대한 인간화 모노클로날 항체인 토실리주맙(서열번호 1에 제시되는 중쇄, 서열번호 2에 제시되는 경쇄)은 마우스 항체 PM1을 인간화함으로써 얻은 IgG1 항체이다. 토실리주맙은 IL-6 관련 질환의 치료제로서 유용하고, 악템라(Actemra) 및 로악템라(RoActemra)라는 상표명으로 시판되고 있다. 항체로서, 표적 검출 감도(검출 검정에서와 같이) 및 치료 효능 및 투여는 그의 표적에 대한 항체의 친화도와 관련된다. 고 친화도 항체는 검출 감도를 높이고, 투여 요구량을 낮추고, 생산 효율을 더 높이고, 부작용의 위험을 감소시킬 수 있다.

발명의 내용

[0009] 상기 내용에 비추어, 개선된 표적 결합 친화도를 갖는 항-IL-6 또는 항-IL6R 항체, 이를 포함하는 조성물 및 키트, 및 그의 사용 방법에 대한 상당한 필요성이 존재한다. 본 개시내용은 상기 필요성을 다루며, 추가의 이점을 또한 제공한다.

[0010] 본 개시내용은 IL-6R에 결합할 수 있는 항체, 그의 용도 및 이를 제조하는 방법을 제공한다. 한 측면에서, 본 개시내용은 항체를 제공하고, 상기 항체는 (a) 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 및 서열번호 89로부터 선택되는 서열에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호

79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 및 서열번호 90으로부터 선택되는 서열에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; (b) 37°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정하여 인간 IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 1 nM 이하의 결합 친화도(K_D)를 보이고(여기서, IL-6R은 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열을 갖는다), (c) (a) 서열번호 3 및 서열번호 4, 및 (b) 서열번호 1 및 서열번호 2를 함유하지 않는다.

[0011] 다른 측면에서, 본 개시내용은 항체를 제공하고, 상기 항체는 (a) 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 및 서열번호 89로부터 선택되는 서열에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 및 서열번호 90으로부터 선택되는 서열에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; (b) 서열번호 1의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 2의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체의 친화도보다 더 큰, IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 결합 친화도(K_D)를 보이고, (c) 서열번호 3 및 서열번호 4를 함유하지 않는다.

[0012] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체를 제공하고, 여기서 (a) 항체는 서열번호 3의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 4의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체의 친화도보다 더 큰, IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 결합 친화도(K_D)를 보이고, (b) 항체는 MTS 세포 증식 검정에서 0.032 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 농도에서 72시간 후에 DS-1 세포의 증식을 적어도 40% 억제한다.

[0013] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체를 제공하고, 여기서 (a) 중쇄는 서열번호 1에 대한 위치 51, 57, 58, 99, 103, 106 및 116에 하나 이상의 돌연변이를 포함하고/하거나; (b) 경쇄는 서열번호 2에 대한 위치 89 및 93에 하나 이상의 돌연변이를 포함하고; (c) 항체는 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 또는 서열번호 89의 중쇄 및 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 또는 서열번호 90의 경쇄를 포함하는 항체에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0014] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체를 제공하고, 여기서 (a) 중쇄는 서열번호 1에 대한 하나 이상의 돌연변이를 포함하고, 여기서 잔기 57은 메티오닌(M)으로 돌연변이되고; (b) 경쇄는 서열번호 4 또는 서열번호 2, 또는 둘 모두에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, (c) 항체는 37°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정하여 인간 IL-6R에 대한 1 nM 이하의 결합 친화도(K_D)를 보이고,

여기서 IL-6R은 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.

[0015] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에서 설명되는 항체 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에서 설명되는 항체를 용기 내에 포함하는 키트를 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에서 설명되는 항체 또는 본원에서 설명되는 항체를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체의 병태를 치료하기 위한 의약의 제조를 위한, 본원에서 설명되는 항체의 용도를 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에서 설명되는 항체를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에서 설명되는 단리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에서 설명되는 벡터를 포함하는 세포를 제공한다.

[0016] 참조에 의한 통합

[0017] 본원 명세서에서 언급되는 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 마치 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함된다고 구체적이고 개별적으로 지시된 것과 동일한 정도로 본원에 참고로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0018] 본 발명의 신규한 특징은 첨부된 청구범위에서 구체적으로 제시된다. 본 개시내용의 특징 및 이점은 본 발명의 원리가 이용되는 예시적인 실시양태를 설명하는 다음의 상세한 설명 및 첨부 도면을 참조하여 보다 잘 이해될 것이다.

도 1은 IL-6의 존재 하에 DS-1 세포의 증식을 억제하는 IL-6R 항체의 예이다.

도 2a 및 도 2b는 DS-1 세포 증식 검정의 결과를 보여주는 그래프이다.

도 3a 및 3b는 DS-1 세포 증식에 대한, 본원에서 설명되는 예시적인 항체의 억제율을 보여주는 DS-1 세포 증식 검정의 결과를 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본원에서 설명되는 본 개시내용의 시스템 및 방법은 달리 지시되지 않는 한, 관련 기술을 실시하는 사람의 기술 범위 내에 해당하는 분자 생물학(재조합 기술 포함), 세포 생물학, 생화학, 마이크로어레이 및 서열결정 기술의 통상적인 기술 및 설명을 사용할 수 있다. 이러한 통상적인 기술은 중합체 집합체 합성, 올리고뉴클레오티드의 혼성화 및 라이게이션, 올리고뉴클레오티드의 서열결정, 및 표지를 사용한 혼성화의 검출을 포함한다. 적절한 기술의 구체적인 예는 본원의 실시예를 참고로 할 수 있다. 그러나, 동등한 통상적인 절차가 물론 사용될 수도 있다. 이러한 통상적인 기술 및 설명은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참고로 포함된 다음과 같은 표준 실험 매뉴얼에서 볼 수 있다: [Green, et al., Eds., *Genome Analysis: A Laboratory Manual Series* (Vols. I-IV) (1999)]; [Weiner, et al., Eds., *Genetic Variation: A Laboratory Manual* (2007)]; [Dieffenbach, Dveksler, Eds., *PCR Primer: A Laboratory Manual* (2003)]; [Bowtell and Sambrook, *DNA Microarrays: A Molecular Cloning Manual* (2003)]; [Mount, *Bioinformatics: Sequence and Genome Analysis* (2004)]; [Sambrook and Russell, *Condensed Protocols from Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2006)]; 및 [Sambrook and Green, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 4th Edition (2012) (모두 Cold Spring Harbor Laboratory Press에서 출판)]; [Stryer, L., *Biochemistry* (4th Ed.) W.H. Freeman, N.Y. (1995)]; [Gait, "*Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach*" IRL Press, London (1984)]; [Nelson and Cox, *Lehninger, Principles of Biochemistry*, 6th Ed., W.H. Freeman Pub., New York (2012)]; [R.I. Freshney, *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique and Specialized Applications*, 6th Ed., Wiley-Blackwell (2010)]; 및 [Berg et al., *Biochemistry*, 5th Ed., W.H. Freeman Pub., New York (2002)]. 본 발명의 조성물, 연구 도구 및 시스템 및 방법이 설명되기 전에, 본 개시내용은 설명된 특정 시스템 및 방법, 조성물, 표적 및 용도에 제한되지 않음을 이해하여야 하고, 이것은 이들이 당연히 다양할 수 있기 때문이다. 또한, 본원에서 사용되는 용어는 특정 측면만을 설명하기 위한 것이며, 첨부된 청구범위에 의해서만 제한되는 본 개시내용의 범위를 제한하려는 것이 아님을 이해하여야 한다.

[0020] 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 다르게 지시하지 않는 한 복수 대상을 포함한다. 예를 들어, 용어 "세포"는 그 혼합물을 포함하는 복수의 세포들을 포함한다.

- [0021] 용어 "약" 또는 "대략"은 그 값이 측정되거나 결정되는 방법에 부분적으로 의존할, 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 특정 값에 대해 허용 가능한 오차 범위, 즉, 측정 시스템의 한계 내를 의미한다. 예를 들어, "약"은 관련 기술 분야의 관행에 따라 1 또는 1 초과의 표준 편차를 의미할 수 있다. 다르게는, "약"은 주어진 값의 최대 20%, 최대 10%, 최대 5% 또는 최대 1%의 범위를 의미할 수 있다. 다르게는, 특히 생물학적 시스템 또는 과정과 관련하여, 이 용어는 값의 10배 이내, 바람직하게는 5배 이내, 보다 바람직하게는 2배 이내를 의미할 수 있다. 특정 값이 본원 및 청구범위에 기재되는 경우, 달리 언급되지 않으면, 특정 값에 대해 허용 가능한 오차 범위 내를 의미하는 용어 "약"이 가정되어야 한다.
- [0022] 용어 "폴리펩티드", "올리고펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산의 중합체를 지칭하기 위해 본원에서 교환 가능하게 사용된다. 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있고, 변형된 아미노산을 포함할 수 있으며, 비아미노산이 개재할 수 있다. 상기 용어는 또한 천연적으로 또는 개입에 의해 변형된 아미노산 중합체, 예를 들어, 디설피드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화 또는 임의의 다른 조작 또는 변형, 예컨대 표지화 성분과의 접합을 포함한다. 또한, 상기 정의 내에는 예를 들어 하나 이상의 아미노산 유사체(예를 들어, 비천연 아미노산 등을 포함함)뿐만 아니라 관련 기술 분야에 공지된 다른 변형물도 포함하는 폴리펩티드가 포함된다. 본원에서 설명되는 폴리펩티드는 항체를 기초로 하기 때문에, 폴리펩티드는 단일쇄 또는 회합된 사슬로서 발생할 수 있다.
- [0023] 용어 "아미노산"은 D 또는 L 광학 이성질체, 및 아미노산 유사체 및 펩티드 모방체를 포함하고 이로 제한되지 않는 천연, 비천연 및 합성 아미노산을 의미한다. 표준 단일 문자 또는 3문자 코드가 아미노산을 지정하기 위해 사용된다.
- [0024] 용어 "천연 L-아미노산"은 글리신(G), 프롤린(P), 알라닌(A), 발린(V), 류신(L), 이소류신(I), 메티오닌(M), 시스테인(C), 페닐알라닌(F), 티로신(Y), 트립토판(W), 히스티딘(H), 리신(K), 아르기닌(R), 글루타민(Q), 아스파라긴(N), 글루탐산(E), 아스파르트산(D), 세린(S) 및 트레오닌(T)의 L 광학 이성질체를 의미한다.
- [0025] 서열에 적용되고 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비천연 생성"은 포유동물에서 발견되는 야생형 또는 천연 생성 서열에 상응하는 부분을 갖지 않거나, 상보성이 아니거나, 상동성이 높지 않거나, 또는 비천연 생성 잔기(예를 들어, 뉴클레오타이드 유사체)를 포함하는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열을 의미한다. 예를 들어, 비천연 생성 폴리펩티드 또는 단편은 적절히 정렬될 때 천연 서열에 비해 99%, 98%, 95%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50% 이하 또는 심지어 그 미만의 아미노산 서열 동일성을 공유할 수 있다.
- [0026] 용어 "친수성" 및 "소수성"은 물질이 물에 대해 갖는 친화도의 정도를 의미한다. 친수성 물질은 물에 대해 강한 친화도를 갖고, 물에 용해되거나 물과 혼합되거나 물에 의해 흡윤되는 경향을 갖는 반면, 소수성 물질은 실질적으로 물에 대한 친화도가 없으며, 물을 밀어내고 물을 흡수하지 않으며, 물에 용해되거나 물과 혼합되거나 물에 의해 흡윤되지 않는 경향을 갖는다. 아미노산은 그의 소수성에 기초하여 특징지어질 수 있다. 많은 기준이 개발되었다. 한 예는 문헌 [Levitt, M, et al., J Mol Biol (1976) 104:59]에서 개발된 기준이고, 이것은 문헌 [Hopp, TP, et al., Proc Natl Acad Sci U S A (1981) 78:3824]에 제시되어 있다. "친수성 아미노산"의 예는 아르기닌, 리신, 트레오닌, 알라닌, 아스파라긴 및 글루타민이다. 특히 관심을 끄는 대상은 친수성 아미노산인 아스파르테이트, 글루타메이트 및 세린, 및 글리신이다. "소수성 아미노산"의 예는 트립토판, 티로신, 페닐알라닌, 메티오닌, 류신, 이소류신 및 발린이다.
- [0027] 단백질에 적용될 때 "단편"은 치료 및/또는 생물학적 활성의 적어도 일부를 보유할 수도 있고 보유하지 않을 수도 있는 천연 생물학적 활성 단백질의 말단 절단된 형태이다. 단백질에 적용될 때 "변이체"는 생물학적 활성 단백질의 치료 및/또는 생물학적 활성의 적어도 일부를 보유하는 천연 생물학적 활성 단백질에 대한 서열 상동성을 갖는 단백질이다. 예를 들어, 변이체 단백질은 참조 생물학적 활성 단백질과 비교하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 아미노산 서열 동일성을 공유할 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "생물학적 활성 단백질 모이어티"는 예를 들어 부위 지정 돌연변이 유발, 코딩 유전자의 합성, 삽입에 의해 의도적으로, 또는 돌연변이를 통해 우연히 변형된 단백질을 포함한다.
- [0028] 폴리펩티드의 측면에서, "선형 서열" 또는 "서열"은 서열에서 서로 이웃하는 잔기가 폴리펩티드의 1차 구조에서 연속적으로 존재하는, 아미노 말단에서 카르복실 말단 방향으로의 폴리펩티드 내의 아미노산의 순서이다. "부분 서열"은 한 방향 또는 두 방향으로 부가적인 잔기를 포함하는 것으로 공지된 폴리펩티드의 일부의 선형 서열이다.
- [0029] "항체"는 면역글로불린 분자의 가변 영역에 위치하는 적어도 하나의 항원 인식 부위를 통해 탄수화물, 폴리뉴클

레오티드, 지질, 폴리펩티드 등과 같은 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 면역글로불린 분자이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 이 용어는 무손상 폴리클로날 또는 모노클로날 항체뿐만 아니라, 그의 단편(예컨대, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv), 단일쇄(ScFv), 그의 돌연변이체, 항체 일부(예를 들어, 도메인 항체)를 포함하는 융합 단백질, 및 항원 인식 부위를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 형태를 포함한다. 항체는 IgG, IgA 또는 IgM(또는 그의 서브클래스)과 같은 임의의 클래스의 항체를 포함하고, 항체는 임의의 특정 클래스일 필요는 없다. 그의 중쇄의 불변 도메인의 항체 아미노산 서열에 따라, 면역글로불린은 상이한 클래스에 할당될 수 있다. IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM의 5가지의 주요 클래스의 면역글로불린이 있으며, 이들 중 몇 개는 하위 클래스(이소형), 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 추가로 분류될 수 있다. 면역글로불린의 상이한 클래스에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마 및 뮤로 불린다. 면역글로불린의 상이한 클래스의 서브유닛 구조 및 3차원 형태는 잘 알려져 있다.

[0030] 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 항체는 모노클로날 항체이다. 본원에 사용되는 바와 같이, "모노클로날 항체"는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득된 항체를 지칭한다. 일반적으로, 집단을 구성하는 개개의 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 천연 생성 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 모노클로날 항체는 매우 특이적이며, 단일 항원 부위에 대해 작용한다. 또한, 전형적으로 상이한 결정자(에피토프)에 대해 작용하는 상이한 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 제제와는 달리, 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정자에 대해 작용한다. 수식어 "모노클로날"은 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득된 것으로서의 항체의 특성을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 예를 들어, 본 개시내용에 따라 사용되는 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler and Milstein, 1975, Nature, 256:495]에서 처음 설명된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 또는 미국 특허 제4,816,567호에 기재된 바와 같은 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다. 모노클로날 항체는 또한 예를 들어 문헌 [McCafferty et al., 1990, Nature, 348:552-554]에 기재된 기술을 사용하여 생성된 파지 라이브러리로부터 단리될 수 있다.

[0031] 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 항체는 인간화 항체이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "인간화" 항체는 비인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는, 특정 키메라 면역글로불린, 면역글로불린 사슬, 또는 그의 단편(예컨대, Fv, Fab, Fab', F(ab')₂ 또는 항체의 다른 항원 결합 하위 서열)의 비인간(예를 들어, 뮤린) 항체의 형태를 지칭한다. 대부분의 경우, 인간화 항체는 수여자의 상보성 결정 영역(CDR)으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화도 및 생물학적 활성을 갖는 마우스, 래트 또는 토끼와 같은 비인간 종(공여자 항체)의 CDR로부터의 잔기로 대체된 인간 면역글로불린(수여자 항체)이다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 영역(FR) 잔기는 상응하는 비인간 잔기로 대체된다. 또한, 인간화 항체는, 수여자 항체 또는 도입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서 발견되지 않지만 항체 성능을 더욱 개선하고 최적화하기 위해 포함되는 잔기를 포함할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역이 비인간 면역글로불린의 것에 상응하고 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역이 인간 면역글로불린 컨센서스 서열의 것에 상응하는 적어도 하나의, 전형적으로는 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이다. 또한, 인간화 항체는 최적으로 면역글로불린 불변 영역 또는 도메인(Fc)의 적어도 일부, 전형적으로는 인간 면역글로불린의 것을 포함할 것이다. 항체는 WO 99/58572에 기재된 바와 같이 변형된 Fc 영역을 가질 수 있다. 다른 형태의 인간화 항체는 원래의 항체에 대해 변형된 하나 이상의 CDR(1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개)을 가지며, 이들은 원래의 항체의 하나 이상의 CDR로부터 "유래된" 하나 이상의 CDR로도 언급된다.

[0032] 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 항체는 인간 항체이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "인간 항체"는 인간에 의해 생성된 항체의 것에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 항체 및/또는 관련 기술 분야에 공지된 또는 본 발명의 인간 항체를 제조하는 기술 중 임의의 것을 사용하여 제조된 항체를 의미한다. 인간 항체의 이러한 정의는 적어도 하나의 인간 중쇄 폴리펩티드 또는 적어도 하나의 인간 경쇄 폴리펩티드를 포함하는 항체를 포함한다. 상기 항체의 하나의 예는 뮤린 경쇄 및 인간 중쇄 폴리펩티드를 포함하는 항체이다. 인간 항체는 관련 기술 분야에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 한 실시양태에서, 인간 항체는 인간 항체를 발현하는 파지 라이브러리로부터 선택된다([Vaughan et al., 1996, Nature Biotechnology, 14:309-314]; [Sheets et al., 1998, PNAS, (USA) 95:6157-6162]; [Hoogenboom and Winter, 1991, J. Mol. Biol., 227:381]; [Marks et al., 1991, J. Mol. Biol., 222:581]). 인간 항체는 또한 트랜스제닉 동물, 예를 들어, 내인성 면역글로불린 유전자가 부분적으로 또는 완전히 불활성화된 마우스에 인간 면역글로불린 유전자좌를 도입함으로써 제조될 수 있다. 이러한 방법은 미국 특허 제5,545,807호, 제5,545,806호, 제5,569,825호, 제5,625,126호, 제5,633,425호 및 제5,661,016호에 기재되어 있다. 대안으로, 인간 항체는 표적 항원에 대해 작용하는 항체를 생산하는 인간 B 림프구를 불활화함으로써 제조될 수 있다(상기 B 림프구는 개체로부터 회수되거나, 또는 시험관 내에서 면역화되었을 수 있다). 예를 들면, 문헌 [Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss,

p. 77 (1985)]; [Boerner et al., 1991, J. Immunol., 147 (1):86-95]; 및 미국 특허 제5,750,373호를 참조한다.

[0033] 본원에서 교환 가능하게 사용되는 "폴리뉴클레오티드" 또는 "핵산"은 임의의 길이의 뉴클레오티드의 중합체를 지칭하며, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오티드는 데옥시리보뉴클레오티드, 리보뉴클레오티드, 변형된 뉴클레오티드 또는 염기, 및/또는 이들의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 폴리머라제에 의해 중합체에 혼입될 수 있는 임의의 물질일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 메틸화 뉴클레오티드 및 그의 유사체와 같은 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 뉴클레오티드 구조에 대한 변형은 중합체의 조립 전 또는 후에 이루어질 수 있다. 뉴클레오티드의 서열에는 비뉴클레오티드 성분이 개재할 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 중합 후, 예를 들어 표지 성분과의 접합에 의해 추가로 변형될 수 있다. 다른 유형의 변형은 예를 들어 "캡(cap)", 하나 이상의 천연 생성 뉴클레오티드의 유사체로의 치환, 뉴클레오티드간 변형, 예컨대 비하전된 연결(예컨대, 메틸 포스포네이트, 포스포트리에스테르, 포스 포아미데이트, 카르바메이트 등) 및 하전된 연결(예를 들어, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트 등)을 갖는 것, 매달린 모이어티, 예컨대 단백질(예를 들어, 뉴클레아제, 독소, 항체, 신호 펩티드, 폴리-L-리신 등)을 함유하는 것, 삽입체(intercalator)(예를 들어, 아크리딘, 소랄렌 등)을 갖는 것, 킬레이터(예를 들어, 금속, 방사성 금속, 붕소, 산화 금속 등)을 함유하는 것, 알킬화제를 함유하는 것, 변형된 연결을 갖는 것(예를 들어, 알파 아노머 핵산 등), 및 변형되지 않은 형태의 폴리뉴클레오티드(들)를 포함한다. 또한, 당에 통상적으로 존재하는 임의의 히드록실 기는 예를 들어 포스포네이트 기, 포스페이트 기에 의해 대체되거나, 표준 보호기에 의해 보호되거나, 추가의 뉴클레오티드에 대한 추가의 연결을 제시하기 위해 활성화되거나, 또는 고체 지지체에 접합될 수 있다. 5' 및 3' 말단 OH는 인산화되거나 또는 1 내지 20개의 탄소 원자의 아민 또는 유기 캐핑기 모이어티로 치환될 수 있다. 다른 히드록실은 또한 표준 보호기로 유도체화될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 또한 예를 들어, 2'-O-메틸-, 2'-O-알릴, 2'-플루오로- 또는 2'-아지도-리보스, 카르보시클릭 당 유사체, α -아노머성 당, 에피머성 당, 예컨대 아라비노스, 크실로스 또는 릭소스, 피라노스 당, 푸라노스 당, 세도헥톨로스, 비시클릭 유사체 및 무염기(abasic) 뉴클레오티드 유사체, 예컨대 메틸 리보시드를 포함하는 관련 기술 분야에 일반적으로 알려진 리보스 또는 데옥시리보스 당의 유사체 형태를 함유할 수 있다. 하나 이상의 포스포다에스테르 연결은 대안적인 연결기로 대체될 수 있다. 이들 대안적인 연결기는 포스페이트가 P(O)S("티오에이트"), P(S)S("디티오에이트"), (O)NR₂("아미데이트"), P(O)R, P(O)OR', CO 또는 CH₂(포름아세탈)(여기서, 각각의 R 또는 R'는 H이거나, 또는 독립적으로 에테르(-O-) 연결, 아릴, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 아랄딜을 선택적으로 함유하는 치환 또는 비치환된 알킬(1-20C)임)로 대체된 실시양태를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 폴리뉴클레오티드 내의 모든 결합이 동일할 필요는 없다. 상기 설명은 RNA 및 DNA를 포함하는, 본원에서 언급되는 모든 폴리뉴클레오티드에 적용된다.

[0034] 항체의 "가변 영역"은 항체 경쇄의 가변 영역 또는 항체 중쇄의 가변 영역을 단독으로 또는 조합하여 지칭한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 초가변 영역으로도 알려진 3개의 상보성 결정 영역(CDR)에 의해 연결된 4개의 프레임워크 영역(FR)으로 이루어진다. 각 사슬 내의 CDR은 FR에 의해 근접하여 함께 유지되고, 다른 사슬의 CDR과 함께 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다. 다음과 같이 CDR을 결정하기 위한 적어도 2개의 기술이 있다: (1) 중간 서열 다양성에 기초한 접근법(Kabat et al. Sequences of Proteins of Immunological Interest, (5th ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda MD)) 및 (2) 항원-항체 복합체의 결정학적 연구에 기초한 접근법(Al-lazikani et al. (1997) J. Molec. Biol. 273:927-948)). 본원에서 사용되는 바와 같이, CDR은 어느 한 접근법 또는 두 접근법의 조합에 의해 정의된 CDR을 지칭할 수 있다.

[0035] 항체의 "불변 영역"은 항체 경쇄의 불변 영역 또는 항체 중쇄의 불변 영역을 단독으로 또는 조합하여 지칭한다.

[0036] 항체 또는 폴리펩티드에 "우선적으로 결합하는" 또는 "특이적으로 결합하는"(본원에서 교환 가능하게 사용됨) 에피토프는 관련 기술 분야에서 잘 이해되는 용어이며, 이러한 특이적 또는 우선적인 결합을 결정하는 방법 또한 관련 기술 분야에 잘 알려져 있다. 분자는 대체 세포 또는 물질을 사용하는 것보다 특정 세포 또는 물질과 더 자주, 더 빠르게, 더 긴 지속 시간 동안 및/또는 더 큰 친화도로 반응하거나 회합하는 경우, "특이적 결합" 또는 "우선적 결합"을 나타낸다고 언급된다. 항체는 다른 물질에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합력으로, 보다 쉽게 및/또는 더 긴 지속 시간 동안 결합하는 경우, 표적에 "특이적으로 결합" 또는 "우선적으로 결합"하는 것이다. 예를 들어, IL-6R 에피토프에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체는 다른 IL-6R 에피토프 또는 비-IL6R 에피토프에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합력으로, 보다 쉽게, 및/또는 더 긴 지속 시간 동안 상기 에피토프를 결합시키는 항체이다. 추가의 예로서, 제1 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체 (또는 다른 모이어티)는 제2 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 따라서 "특이적인 결합" 또는 "우선적인 결합"은 (배타적인 결합을 포함할 수는 있지만) 반드시 배타적인 결합을

포함할 필요는 없다. 반드시 그런 것은 아니지만, 일반적으로 결합에 대한 언급은 우선적인 결합을 의미한다.

- [0037] "숙주 세포"는 외인성 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터(들)의 수여자일 수 있거나 또는 수여자인 개별적인 세포 또는 세포 배양물을 포함한다. 숙주 세포는 단일 숙주 세포의 자손체를 포함하고, 자손체는 자연적, 우발적 또는 고의적인 돌연변이로 인해 원래의 모세포와 완전히 동일한 것은 아닐 수 있다(형태학 또는 게놈 DNA 상보체에서). 숙주 세포는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드(들)로 생체 내에서 형질감염된 세포를 포함한다.
- [0038] 용어 "Fc 영역"은 면역글로불린 중쇄의 C 말단 영역을 정의하는데 사용된다. "Fc 영역"은 천연 서열 Fc 영역 또는 변이체 Fc 영역일 수 있다. 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계는 상이할 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 일반적으로 위치 Cys226 또는 Pro230의 아미노산 잔기로부터 그의 카르복실 말단까지 이어지는 것으로 정의된다. Fc 영역에서의 잔기의 넘버링은 카바트(Kabat)에서와 같이 EU 인덱스의 넘버링이다(Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991). 면역글로불린의 Fc 영역은 일반적으로 2개의 불변 도메인, 즉 CH2 및 CH3을 포함한다.
- [0039] 본원에서 사용되는 바와 같이, "Fc 수용체" 및 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 설명한다. 바람직한 FcR은 천연 서열 인간 FcR이다. 또한, 바람직한 FcR은 IgG 항체에 결합하는 것(감마 수용체)이고, Fc γ RI, Fc γ RII 및 Fc γ RIII 서브클래스의 수용체(이들 수용체의 대립유전자 변이체 및 선택적으로 스플라이싱된 형태 포함)를 포함한다. Fc γ RII 수용체는 그의 세포질 도메인이 주로 상이한 유사한 아미노산 서열을 갖는 Fc γ RIIA("활성화 수용체") 및 Fc γ RIIB(억제 수용체)를 포함한다. FcR은 문헌 [Ravetch and Kinet, 1991, Ann. Rev. Immunol., 9:457-92]; [Capel et al., 1994, Immunomethods, 4:25-34]; 및 [de Haas et al., 1995, J. Lab. Clin. Med., 126:330-41]에 검토되어 있다. "FcR"은 또한 모체 IgG의 태아로의 전달을 책임지는 신생아 수용체인 FcRn을 포함한다([Guyer et al., 1976, J. Immunol., 117:587]; 및 [Kim et al., 1994, J. Immunol., 24:249]).
- [0040] "보체 의존성 세포독성" 및 "CDC"는 보체의 존재 하에서의 표적의 용해를 지칭한다. 보체 활성화 경로는 동족 항원과 복합체를 이루는 분자(예를 들어, 항체)에 대한 보체 시스템의 제1 성분(C1q)의 결합에 의해 개시된다. 보체 활성화를 평가하기 위해, 예를 들어 문헌 [Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods, 202:163 (1996)]에 기재된 바와 같은 CDC 검정을 수행할 수 있다.
- [0041] "기능적 Fc 영역"은 천연 서열 Fc 영역의 적어도 하나의 이펙터 기능을 보유한다. 예시적인 "이펙터 기능"은 C1q 결합, 보체 의존성 세포독성(CDC), Fc 수용체 결합, 항체 의존성 세포 매개 세포독성(ADCC), 식균 작용, 세포 표면 수용체(B 세포 수용체; BCR)의 하향 조절 등을 포함한다. 이러한 이펙터 기능은 일반적으로 Fc 영역이 결합 도메인(예를 들어, 항체 가변 도메인)과 조합될 것을 필요로 하고, 이러한 항체 이펙터 기능을 평가하기 위해 관련 기술 분야에 공지된 다양한 검정을 사용하여 평가할 수 있다.
- [0042] "천연 서열 Fc 영역"은 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. "변이체 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형에 의해 천연 서열 Fc 영역의 것과 상이한 아미노산 서열을 포함하지만, 천연 서열 Fc 영역의 적어도 하나의 이펙터 기능을 보유한다. 바람직하게는, 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 치환, 예를 들어 약 1 내지 약 10개의 아미노산 치환, 바람직하게는 약 1 내지 약 5개의 아미노산 치환을 갖는다. 본원에서 변이체 Fc 영역은 바람직하게는 천연 서열 Fc 영역 및/또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 적어도 약 80%의 서열 동일성, 가장 바람직하게는 적어도 약 90%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%의 서열 동일성을 보유할 것이다.
- [0043] 본원에서 사용되는 바와 같이, "항체 의존성 세포 매개 세포독성" 및 "ADCC"는 Fc 수용체(FcR)를 발현하는 비특이적 세포독성 세포(예를 들어, 천연 킬러(NK) 세포, 호중구 및 대식세포)가 표적 세포 상에 결합된 항체를 인식한 후, 표적 세포의 용해를 유발하는 세포 매개 반응을 지칭한다. 관심 분자의 ADCC 활성은 미국 특허 제 5,500,362호 또는 제 5,821,337호에 기재된 바와 같은 시험관 내 ADCC 검정을 사용하여 평가할 수 있다. 이러한 검정에 유용한 이펙터 세포는 말초 혈액 단핵구(PBMC) 및 NK 세포를 포함한다. 선택적으로, 또는 부가적으로, 관심 분자의 ADCC 활성은 생체 내에서, 예를 들어, 문헌 [Clynes et al., 1998, PNAS (USA), 95:652-656]에 개시된 것과 같은 동물 모델에서 평가될 수 있다.
- [0044] 2개의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열은 두 서열 내의 뉴클레오티드 또는 아미노산의 서열이 아래에서 설명되는 바와 같이 최대 대응을 위해 정렬될 때 동일하면 "동일"하다고 언급된다. 2개의 서열 사이의 비교는

전형적으로 서열 유사성의 국부적인 영역을 확인하고 비교하기 위해 비교 윈도우 상의 서열을 비교함으로써 수행된다.

[0045] 비교를 위한 서열의 최적 정렬은 디폴트 파라미터를 사용하여 바이오인포매틱스 소프트웨어의 레이저진 스위트 (Lasergene suite)(DNASTAR, Inc., 미국 위스콘신주 매디슨 소재)의 Megalign 프로그램을 사용하여 수행할 수 있다. 이 프로그램은 다음 참고문헌에 설명된 몇 가지 정렬 체계를 구현한다: [Dayhoff, M.O. (1978) A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships. In Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345-358]; [Hein J., 1990, Unified Approach to Alignment and Phylogenesis pp. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA]; [Higgins, D.G. and Sharp, P.M., 1989, CABIOS 5:151-153]; [Myers, E.W. and Muller W., 1988, CABIOS 4:11-17]; [Robinson, E.D., 1971, Comb. Theor. 11:105]; [Santou, N., Nes, M., 1987, Mol. Biol. Evol. 4:406-425]; [Sneath, P.H.A. and Sokal, R.R., 1973, Numerical Taxonomy the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA]; [Wilbur, W.J. and Lipman, D.J., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:726-730]. BLAST 알고리즘을 포함하고 이로 제한되지 않는 대체 정렬 프로그램이 이용 가능하며, 이것은 예를 들어 디폴트 파라미터를 사용하여 서열 동일성을 평가하기 위해서도 사용될 수 있다.

[0046] 바람직하게는, "서열 동일성 비율"은 비교(예를 들어, 적어도 20개 위치의) 윈도우에 걸쳐 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교함으로써 결정되며, 여기서 비교 윈도우 내의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열의 부분은 두 서열의 최적 정렬을 위해 참조 서열(부가 또는 결실을 포함하지 않음)에 비해 부가 또는 결실(즉, 갭), 예컨대 20% 이하(예를 들어, 5 내지 15%, 또는 10 내지 12%)의 갭을 포함할 수 있다. 비율은 전형적으로 두 서열에서 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 발생하는 위치의 수를 결정하여 일치된 위치의 수를 산출하고, 일치된 위치의 수를 참조 서열의 위치의 총수(즉, 윈도우 크기)로 나누고, 그 결과에 100을 곱하여 서열 동일성 비율을 산출함으로써 계산된다.

[0047] "개체" 또는 "대상체"는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간이다. 포유동물은 또한 농장 동물, 스포츠 동물, 애완동물, 영장류, 말, 개, 고양이, 마우스 및 래트를 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

[0048] 본원에서 사용되는 바와 같이, "벡터"는 숙주 세포에서 하나 이상의 관심 유전자(들) 또는 서열(들)을 전달할 수 있고, 바람직하게는 발현할 수 있는 구축물을 의미한다. 벡터의 예는 바이러스 벡터, 네이키드 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 플라스미드, 코스미드 또는 파지 벡터, 양이온 축합제와 회합된 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 리포솜에 캡슐화된 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 및 특정 진핵세포, 예컨대 생산자 세포를 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

[0049] 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 유익한 또는 바람직한 결과를 달성하기에 충분한 작용제의 양을 지칭한다. 치료 유효량은 치료되는 대상체 및 질환 상태, 대상체의 체중 및 연령, 질환 상태의 중증도, 투여 방식 등의 하나 이상에 따라 달라질 수 있으며, 이는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 유효량의 활성제는 단일 용량 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 성분은 본원에서 설명되는 바와 같이 원하는 결과, 예컨대 특정 목표 또는 목적과 관련된 결과, 예컨대 본원에서 설명되는 임의의 결과를 생성하기 위한 유효량 또는 상기 결과를 생성하기 위해 효과적인 양을 적어도 갖는 것으로 본원에서 설명될 수 있다.

[0050] 용어 "유효량"은 적절한 영상화 방법에 의한 검출을 위한 영상을 제공할 용량에도 적용된다. 특정 용량은 선택된 특정 작용제, 수행해야 할 투여 요법, 다른 화합물과의 조합 투여 여부, 투여 시기, 영상화될 조직, 및 투여될 물리적 전달 시스템 중 하나 이상에 따라 달라질 수 있다.

[0051] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용되는 담체" 또는 "약학적으로 허용되는 부형제"는 활성 성분과 조합될 때 성분이 생물학적 활성을 유지하게 하고 대상체의 면역계와 비반응성인 임의의 물질을 포함한다. 그 예는 표준 제약 담체, 예컨대 포스페이트 완충 염수 용액, 물, 에멀전, 예컨대 유성/수성 에멀전, 및 다양한 형태의 습윤제 중 임의의 것을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 에어로졸 또는 비경구 투여를 위한 바람직한 희석제는 포스페이트 완충 염수 또는 정상(0.9%) 염수이다. 이러한 담체를 포함하는 조성물은 공지된 통상의 방법에 의해 제제화된다(예컨대, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, A. Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990; and Remington, The Science and Practice of Pharmacy 20th Ed. Mack Publishing, 2000] 참조).

[0052] **향체**

[0053] 본 개시내용은 IL-6R에 결합할 수 있는 향체, 그의 용도 및 이를 제조하는 방법을 제공한다. 한 측면에서, 본원

은 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체를 제공하고, 여기서 (a) 중쇄는 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 및 서열번호 89로부터 선택되는 서열에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나, (b) 항체는 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 또는 서열번호 89의 중쇄 및 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 또는 서열번호 90의 경쇄를 포함하는 항체에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나, (c) 경쇄는 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 및 서열번호 90으로부터 선택되는 서열에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나, (d) 중쇄는 서열번호 1에 대한 위치 51, 57, 58, 99, 103, 106 및 116에 하나 이상의 돌연변이를 포함하거나; (e) 경쇄는 서열번호 2에 대한 위치 89 및 93에 하나 이상의 돌연변이를 포함하거나; (f) 중쇄는 서열번호 1에 대한 하나 이상의 돌연변이를 포함하고, 여기서 잔기 57은 메티오닌(M)으로 돌연변이되거나; (g) 항체는 37°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정될 때 인간 IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 1 nM 이하의 결합 친화도(K_D)를 보이거나(여기서, IL-6R은 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열을 갖는다); (h) 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 2의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체의 친화도보다 더 큰, IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 결합 친화도(K_D)를 보이거나; (i) 항체는 서열번호 3의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 4의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체의 친화도보다 더 큰, IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 결합 친화도(K_D)를 보이거나; (j) 항체는 MTS 세포 증식 검정에서 0.032 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 농도에서 72시간 후에 DS-1 세포의 증식을 적어도 40% 억제하거나; (k) 항체는 MTS 세포 증식 검정에 의해 결정하여 서열번호 1의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 2의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체의 IC_{50} 보다 더 낮은 IC_{50} 에 의해 DS-1 세포의 증식을 억제하거나; (l) 항체는 MTS 세포 증식 검정에 의해 결정될 때 서열번호 3의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 4의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체의 IC_{50} 보다 더 낮은 IC_{50} 에 의해 DS-1 세포의 증식을 억제하거나; (m) 항체는 서열번호 3의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 4의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체의 pH 의존성보다 더 높은, IL-6R에 대한 결합 친화도의 pH 의존성을 갖거나(여기서, pH 의존성은 pH7.4에서의 IL-6R에 대한 결합 친화도와 pH6.0에서의 IL-6R에 대한 결합 친화도 사이의 비율로 정의된다); (n) 항체는 (1) 서열번호 3 및 서열번호 4, 및/또는 (2) 서열번호 1 및 서열번호 2; 또는 (o) 이들의 임의의 조합을 포함하지 않는다.

[0054] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 항체를 포함하고, 상기 항체는 (a) 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열

번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 및 서열번호 89로부터 선택되는 서열에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 및 서열번호 90으로부터 선택되는 서열에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; (b) 37°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정하여 인간 IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 1 nM 이하의 결합 친화도(K_D)를 보이고(여기서, IL-6R은 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열을 갖는다), (c) (a) 서열번호 3 및 서열번호 4, 및 (b) 서열번호 1 및 서열번호 2를 함유하지 않는다.

[0055] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 항체를 제공하고, 상기 항체는 (a) 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 중쇄는 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 및 서열번호 89로부터 선택되는 서열에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄는 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 및 서열번호 90으로부터 선택되는 서열에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; (b) 서열번호 1의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 2의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체의 친화도보다 더 큰, IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 결합 친화도(K_D)를 보이고, (c) 서열번호 3 및 서열번호 4를 함유하지 않는다.

[0056] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체를 제공하고, 여기서 (a) 항체는 서열번호 3의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 4의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체의 친화도보다 더 큰, IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 결합 친화도(K_D)를 보이고, (b) 항체는 MTS 세포 증식 검정에서 0.032 $\mu\text{g/mL}$ 이하의 농도에서 72시간 후에 DS-1 세포의 증식을 적어도 40% 억제한다.

[0057] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체를 제공하고, 여기서 (a) 중쇄는 서열번호 1에 대한 위치 51, 57, 58, 99, 103, 106 및 116에 하나 이상의 돌연변이를 포함하고/하거나; (b) 경쇄는 서열번호 2에 대한 위치 89 및 93에 하나 이상의 돌연변이를 포함하고; (c) 항체는 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 또는 서열번호 89의 중쇄 및 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서

열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 또는 서열번호 90의 경쇄를 포함하는 항체에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0058] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체를 제공하고, 여기서 (a) 중쇄는 서열번호 1에 대한 하나 이상의 돌연변이를 포함하고, 여기서 잔기 57은 메티오닌(M)으로 돌연변이되고; (b) 경쇄는 서열번호 4 또는 서열번호 2, 또는 둘 모두에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, (c) 항체는 37°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정하여 인간 IL-6R에 대한 1 nM 이하의 결합 친화도(K_D)를 보이고, 여기서 IL-6R은 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.

[0059] **서열 동일성**

[0060] 본원에서 확인된 아미노산 서열에 대한 서열 동일성은 서열을 정렬하고 필요한 경우 최대 서열 동일성 비율을 달성하기 위해 갭을 도입한 후, 제2 참조 폴리펩티드 서열 또는 그의 일부의 아미노산 잔기와 동일한 질의 서열 내의 아미노산 잔기의 비율로서 정의되고, 여기서 임의의 보존적 치환은 서열 동일성의 일부로서 고려하지 않는다. 아미노산 서열 동일성 비율을 결정하기 위한 정렬은 예를 들어, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 관련 기술 분야의 기술 범위 내에 있는 다양한 방법으로 달성될 수 있다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 비교되는 서열의 전체 길이에 대해 최대 정렬을 달성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 정렬 측정을 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다. 동일성 비율은 전체 정의된 폴리펩티드 서열의 길이에 걸쳐 측정될 수 있거나, 또는 보다 짧은 길이, 예를 들어 보다 큰 정의된 폴리펩티드 서열로부터 취해진 단편의 길이에 걸쳐, 예를 들어, 적어도 15개, 적어도 20개, 적어도 30개, 적어도 40개, 적어도 50개, 적어도 70개 또는 적어도 150개의 연속적인 잔기에 걸쳐 측정될 수 있다. 이러한 길이는 단지 예시적인 것이며, 표, 도면 또는 서열 목록에서 본원에서 제시된 서열에 의해 지지되는 임의의 단편 길이는 동일성 비율이 측정될 수 있는 길이를 설명하기 위해 사용될 수 있는 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, 동일성 비율은 본원에서 제시되는 서열과 같은 주목되는 참조 서열의 전체 길이에 대해 결정된다. 예를 들어, 본 개시내용의 2개의 아미노산 서열(또는 그의 더 짧은 길이) 사이의 서열 비교는 NCBI(Nation Center for Biotechnology Information)에 의해 온라인으로 제공되는 컴퓨터 프로그램 Blastp(단백질-단백질 BLAST)에 의해 수행될 수 있다. 주어진 아미노산 서열 A와 주어진 아미노산 서열 B의 아미노산 서열 동일성 비율(대안으로, 주어진 아미노산 서열 B에 대해 특정 아미노산 서열 동일성 %를 갖는 주어진 아미노산 서열 A로 표현될 수 있음)은 다음 공식에 따라 계산된다:

$$\frac{X}{Y} \times 100\%$$

[0061] 상기 식에서, X는 서열 정렬 프로그램 BLAST에 의해 A 및 B의 프로그램 정렬에서 동일한 매치로 평가된 아미노산 잔기의 수이고, Y는 어느 쪽이든 더 짧은, A 또는 B의 아미노산 잔기의 총수이다.

[0063] 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 서열번호 30, 서열번호 31, 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38, 서열번호 39, 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50, 서열번호 51, 서열번호 52, 서열번호 53, 서열번호 54, 서열번호 55, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59, 서열번호 60, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71, 서열번호 72, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 및 서열번호 89로부터 선택되는 참조 서열과 높은 정도의 서열 동일성을 나타내는 중쇄 및/또는 서열번호 2, 서열번호 4, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82, 서열번호 83, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 및 서열번호 90으로부터 선택되는 서열과 높은 정도의 서열 동일성을 나타내는 경쇄를 포함한다. 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 서열번호 18, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열

열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 또는 서열번호 90의 경쇄를 포함하는 항체에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0066] 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 26의 서열에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 4의 서열에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 26의 서열에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 4의 서열에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0067] 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 28의 서열에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 4의 서열에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 28의 서열에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 4의 서열에 대해 약 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 100% 또는 그 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0068] 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 3 및 서열번호 4를 함유하지 않는다. 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1 및 서열번호 2를 함유하지 않는다. 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 (a) 서열번호 3 및 서열번호 4, 및 (b) 서열번호 1 및 서열번호 2를 함유하지 않는다.

[0069] **돌연변이**

[0070] 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 대상 항체는 참조 서열에 대해 하나 이상의 돌연변이를 가질 수 있다. 돌연변이는 아미노산 잔기의 결실, 삽입 또는 부가, 또는 대체 또는 치환일 수 있다. "결실"은 하나 이상의 아미노산 잔기의 결여에 의한 아미노산 서열의 변화를 의미한다. "삽입" 또는 "부가"는 참조 서열과 비교하여 하나 이상의 아미노산 잔기의 부가를 초래하는 아미노산 서열의 변화를 의미한다. "대체" 또는 "치환"은 하나 이상의 아미노산을 다른 아미노산으로 대체하는 것을 말한다. 본 개시내용의 맥락에서, 참조 서열에 대한 대상 항체 또는 그의 일부의 돌연변이는 참조 서열에 대한 대상 항체 또는 그의 일부의 비교에 의해 결정될 수 있다. 비교를 위한 서열의 최적 정렬은 관련 기술 분야의 임의의 공지된 방법에 따라 수행될 수 있다.

[0071] 돌연변이는 돌연변이 부위에 의해 확인될 수 있다. 돌연변이 부위는 결실, 부가 또는 치환이 일어나는 참조 서열 상의 위치이다. 참조 서열 상의 아미노산 잔기는 N-말단으로부터 C-말단으로 넘버링되고, 돌연변이 부위는 결실, 부가 또는 치환이 일어나는 아미노산 잔기의 번호이다. 예를 들어, 참조 서열 상의 위치 26은 26번째 아미노산 잔기가 N-말단으로부터 시작하여 존재하는 위치이다.

[0072] 본 개시내용의 맥락에서, 특정 위치에서의 하나의 돌연변이는 특정 위치에서의 하나의 아미노산 잔기의 결실, 특정 위치에서의 아미노산 잔기의 또 다른 아미노산 잔기에 의한 치환, 또는 참조 서열 상의 특정 위치와 특정 위치 다음의(또는 특정 위치의 아미노산 잔기가 마지막 아미노산 잔기인 경우 특정 위치 다음의) 위치 사이의 하나 이상의 아미노산 잔기의 부가를 포함한다.

[0073] 참조 서열에 대한 돌연변이를 설명하기 위해, 단일 문자 아미노산 코드가 사용될 수 있다. 이와 관련하여, 예를 들어, 대상 항체가 참조 서열에 대해 "G26I"로 기술될 수 있는, 위치 26에서 G의 I로의 돌연변이를 포함한다고 언급되는 경우, 이것은 참조 서열에 따른 글리신(G) 잔기인 26번째 아미노산 잔기가 대상 항체 또는 그의 일부에서 알라닌 잔기로 치환됨을 의미하는 것으로 의도된다. 본 개시내용의 맥락에서, 예를 들어, 대상 항체가 참조 서열에 대해 "G26deI"로 기술될 수 있는, 위치 26에 글리신(G) 잔기의 결실을 포함한다고 언급되는 경우, 이것은 참조 서열에 따른 글리신(G) 잔기인 26번째 아미노산 잔기가 대상 항체 또는 그의 일부에 존재하지 않음을 의미하는 것으로 의도된다. 본 개시내용의 맥락에서, 예를 들어, "G26_{ins}" 및 이어지는 부가되는 아미노산 잔

기의 목록으로 기술될 수 있는, 위치 26에 글리신(G) 잔기 다음에 하나 이상의 아미노산 잔기의 부가를 대상 항체가 포함한다고 언급되는 경우, 이것은 글리신(G)인 26번째 아미노산 잔기와 27번째 아미노산 사이에, 또는 (26번째 아미노산 잔기가 참조 서열에 따른 마지막 아미노산 잔기인 경우) 글리신(G)인 26번째 아미노산 잔기 다음에 부가된다.

[0074] 일부 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대해 중쇄의 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 대상 항체의 중쇄는 하나 이상의 Fv 프레임워크 영역(FR) 및/또는 하나 이상의 상보성 결정 영역(CDR)에 위치하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체의 중쇄는 HFR1, HFR2, HFR3 및 HFR4 중 1, 2, 3 또는 4개에 위치하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체의 중쇄는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 중 1, 2 또는 3개에 위치하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체의 중쇄는 HFR1, HFR2, HFR3, HFR4 중 1, 2, 3 또는 4개에 위치하는 하나 이상의 돌연변이 및 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 중 1, 2 또는 3개에 위치하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체의 중쇄는 HFR1, HFR2, HCDR2, HFR3, HCDR3 및 HFR4 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개에 위치하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체의 중쇄는 HFR1, HCDR2, HFR3, HCDR3 및 HFR4 중 1, 2, 3, 4 또는 5개에 위치하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체의 중쇄는 HFR1, HCDR2, HCDR3 및 HFR4 중 1, 2, 3 또는 4개에 위치하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체의 중쇄는 HFR1, HCDR2, HCDR3 및 HFR4 중 1, 2, 3 또는 4개에 위치하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체의 중쇄는 HFR1, HCDR2 및 HCDR3 중 1, 2 또는 3개에 위치하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체의 중쇄는 HCDR2, HCDR3 및 HFR4 중 1, 2 또는 3개에 위치하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체의 중쇄는 HCDR2 및 HCDR3 중 1 또는 2개에 위치하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0075] 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대해 중쇄 내에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15개 또는 그 초과 돌연변이를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 위치 25, 48, 51, 57, 58, 59, 69, 71, 99, 103, 106, 108, 116, 119, 123, 136, 및 209에 중쇄 내에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15개 또는 그 초과 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 위치 25, 51, 57, 58, 59, 69, 71, 99, 103, 106, 108, 116, 119, 123, 136, 및 209에 중쇄 내에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15개 또는 그 초과 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 위치 25, 51, 57, 58, 59, 99, 103, 106, 108, 116, 119, 123, 136, 및 209에 중쇄 내에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15개 또는 그 초과 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 위치 51, 57, 58, 59, 99, 103, 106, 108, 116, 119, 123, 136, 및 209에 중쇄 내에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 위치 51, 57, 58, 59, 99, 103, 106, 108, 116, 및 119에 중쇄 내에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 위치 25, 51, 57, 58, 59, 99, 103, 106, 및 108에 중쇄 내에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 그 초과 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 위치 51, 57, 58, 59, 99, 103, 106, 및 108에 중쇄 내에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7개 또는 그 초과 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 위치 51, 57, 99, 103, 106, 및 108에 중쇄 내에 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 위치 51, 57, 99, 및 103에 중쇄 내에 1, 2, 3개 또는 그 초과 돌연변이를 포함한다.

[0076] 일부 실시양태에서, 대상 항체는 Y51F, Y51W, Y51K, Y51R, 또는 Y51H; I57M; T58I; P62A; T69S; L71V; S99C, S99T, 또는 S99N; T103I, T103A, T103G, T103L, T103M, T103Y, 또는 T103R; M106I; Y108F; T116I; S119A; K123E; S136N; 및 S209G로부터 선택되는, 서열번호 1에 대한 중쇄 내의 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상 항체는 Y51F; I57M; T58I; S99C; T103I; M106I; 및 Y108F로부터 선택되는, 서열번호 1에 대한 중쇄 내의 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상 항체는 Y51F; I57M; S99C; T103I; M106I; 및 Y108F로부터 선택되는, 서열번호 1에 대한 중쇄 내의 1, 2, 3, 4개 또는 그 초과 돌연변이를 포함한다.

[0077] 추가의 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 중쇄 내의 돌연변이 I57M을 포함한다. 추가의 실시양태에

서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 돌연변이 T58I를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 중쇄 내의 돌연변이 S99C 또는 S99T를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 중쇄 내의 돌연변이 T103M, T103I, T103G, T103L, T103Y 또는 T103R을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 돌연변이 M106I를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 중쇄 내의 돌연변이 Y108F를 포함한다.

[0078] 또 다른 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 중쇄 내의 Y51F, I57M, T58I, S99C 및 T103I를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 중쇄 내의 Y51F, I57M, S99C, T103I 및 T116I를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 중쇄 내의 Y51F, I57M, S99C 및 T103I를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 중쇄 내의 Y51F, I57M, S99T 및 T103I를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 중쇄 내의 Y51F, I57M, S99N 및 T103I를 포함한다.

[0079] 일부 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 2에 대한 경쇄 내의 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 대상 항체의 경쇄는 하나 이상의 CDR에 위치하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체의 경쇄는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 중 1, 2 또는 3개에 위치하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체의 경쇄는 LCDR1에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체의 경쇄는 LCDR2에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체의 경쇄는 LCDR3에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체의 경쇄는 서열번호 2에 대한 돌연변이를 포함하지 않는다.

[0080] 일부 실시양태에 있어서, 대상 항체의 경쇄는 서열번호 2에 대한 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체의 경쇄는 서열번호 2에 대해 27, 33, 50, 55, 56, 89, 92, 93 및 97 위치에 1, 2, 3, 4개 또는 그 초과 돌연변이를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 대상 항체의 경쇄는 서열번호 2에 대한 위치 50, 55, 56, 89, 92, 93 및 97에 1, 2, 3, 4개 또는 그 초과 돌연변이를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 대상 항체의 경쇄는 서열번호 2에 대한 위치 89, 92, 93 및 97에 1, 2, 3개 또는 그 초과 돌연변이를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 대상 항체의 경쇄는 서열번호 2에 대한 위치 89 및 93에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 다른 실시양태에서, 대상 항체의 경쇄는 서열번호 2에 대한 위치 89 및 93에 돌연변이를 포함한다.

[0081] 일부 실시양태에서, 대상 항체의 경쇄는 서열번호 2에 대해 Q27H; L33P; Y50S; H55Y, H55Q, 또는 H55R; S56P; Q89G 또는 Q89K; N92D; T93R; 및 T97N으로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 대상 항체의 경쇄는 서열번호 2에 대해 Y50S; H55Y, H55Q, 또는 H55R; S56P; Q89G 또는 Q89K; N92D; T93R; 및 T97N으로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 대상 항체의 경쇄는 서열번호 2에 대해 Q89G 또는 Q89K; N92D; T93R; 및 T97N으로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상 항체의 경쇄는 서열번호 2에 대한 돌연변이 (i) Q89G 또는 Q89K, 및 (ii) N92D를 포함한다.

[0082] 일부 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1에 대한 중쇄 내의 하나 이상의 돌연변이 및 서열번호 2에 대한 경쇄 내의 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 이를 위해, 중쇄 내의 돌연변이 패턴 및 경쇄 내의 돌연변이 패턴은 임의의 바람직한 방식으로 조합될 수 있다.

[0083] 일부 실시양태에서, 대상 항체는 다음 중 임의의 것일 수 있다: 1#, 2#, 3#, 5#, 6#, 7#, 8#, 9#, 11#, 12#, 13#, 14#, 15#, 16#, 17#, 18#, 20#, 24#, 26#, 27#, 28#, 29#, 30#, 31#, 35#, 45#, 49#, 50#, 51#, 56#, 57#, 58#, 60#, 61#, 62#, 64#, 66#, 68#, 201#, 202#, 203#, 204#, 205#, 206#, 208#, 52#, 54#, 55#, 59#, 69#, 209#, 214#, 215#, 216#, 217#, 218#, 219#, 220#, 221#, 222#, 223#, 224#, 225#, 226#, 227#, 228#, 229#, 230#, 231#, 232#, 233#, 234#, 235#, 236#, 237#, 238#, 239#, 240#, 241#, 242#, 243#, 244#, 245#, 246#, 247#, 248#, 249#, 250#, 251#, 252#, 253#, 254#, 255#, 256#, 257#, 258#, 259#, 260#, 261#, 262#, 263#, 264#, 265#, 및 266#.

[0084] 대상 항체는 전형적으로 IL-6 수용체에 대한 높은 결합 친화도를 나타낸다. 일부 실시양태에서, IL-6 수용체는 인간 IL-6R이다. 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, IL-6 수용체는 서열번호 91의 아미노산 서열을 갖는다.

[0085] 용액 내에서 또는 어레이 상에 고정된 IL-6R에 대한 분자의 결합 친화도는 관련 기술 분야에 공지된 검출 기술을 사용하여 검출될 수 있다. 그러한 기술의 예는 다음을 포함한다: 면역학적 기술, 예컨대 경쟁적 결합 검정 및 샌드위치 검정; 공초점 스캐너, 공초점 현미경 또는 CCD 기반 시스템과 같은 기기 및, 형광, 형광 편광(FP),

형광 공명 에너지 전달(FRET), 총 내부 반사 형광(TIRF), 형광 상관 분광법(FCS)과 같은 기술을 사용하는 형광 검출; 비색/분광 기술; 표면에 흡착된 물질의 질량 변화를 측정하는 표면 플라즈몬 공명(SPR); 종래의 방사성 동위원소 결합 및 섬광 근접 검정(SPA)을 비롯한 방사성 동위원소를 사용한 기술; 질량 분광법, 예컨대 매트릭스 보조 레이저 탈착/이온화 질량 분광법(MALDI) 및 MALDI-비행 시간(TOF) 질량 분광법; 단백질 필름의 두께를 측정하는 광학적 방법인 타원 편광법(ellipsometry); 표면에 흡착하는 물질의 질량을 측정하기 위한 매우 민감한 방법인 수정 결정 미량천칭(QCM); 주사형 프로브 현미경, 예컨대 원자력 현미경(AFM), 주사력 현미경(SFM) 또는 주사형 전자 현미경(SEM); 및 전기화학, 임피던스, 음향, 마이크로파 및 IR/라만(Raman) 검출과 같은 기술. 예를 들어, 문헌 [Mere L, et al., "Miniaturized FRET assays and microfluidics: key components for ultra-high-throughput screening," *Drug Discovery Today* 4(8):363-369 (1999)], 및 여기서 언급된 참고문헌; [Lakowicz J R, *Principles of Fluorescence Spectroscopy, 2nd Edition, Plenum Press (1999)*] 또는 [Jain KK: *Integrative Omics, Pharmacoproteomics, and Human Body Fluids. In: Thongboonkerd V, ed., ed. Proteomics of Human Body Fluids: Principles, Methods and Applications. Volume 1: Totowa, N.J.: Humana Press, 2007*]을 참고하고, 이들은 각각 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0086] 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체의 IL-6R에 대한 결합 친화도는 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정된다. 비아코어(Biacore)® 표면 플라즈몬 공명(SPR) 시스템(GE Healthcare, 미국 일리노이주 시카고 소재)은 대상 항체의 결합 친화도를 측정하는데 사용될 수 있다. 예시적인 SPR 분석 시스템은 비아코어 X100, 비아코어 T200, 비아코어 3000 또는 비아코어 4000 기기 및 상업용 센서 칩 시리즈를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 비아코어 시스템의 일반적인 적용시에, 상호작용 동역학은 분석물 농도의 범위에 걸친 시간의 함수로서 상호작용을 모니터링하고, 전체 데이터 세트를 상호작용을 설명하는 수학적 모델에 피팅함으로써 분석된다. 회합 단계(샘플 주입 동안)에는 회합 및 해리 과정 둘 모두에 대한 정보가 포함되어 있으며, 해리 단계(샘플 주입 후, 완충제 흐름이 해리된 분석 분자를 제거하는) 동안에는 단지 해리만 발생한다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 제조자의 매뉴얼에 따라 결합 친화도 검정을 수행하기 위한 적절한 파라미터 및/또는 조건을 선택하거나 결정할 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상 항체의 결합 친화도는 37°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정된다.

[0087] IL-6 수용체에 대한 대상 항체의 결합 친화도는 k_a , k_d , 또는 K_D 에 의해 특징지을 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 " k_a "는 항원에 대한 항체의 회합에 대한 속도 상수를 지칭하는 것으로 의도된다. 본원에서 사용되는 용어 " k_d "는 항체/항원 복합체로부터 항체의 해리에 대한 속도 상수를 지칭하는 것으로 의도된다. 본원에서 사용되는 용어 " K_D "는 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 지칭하는 것으로 의도된다. 본 개시내용의 목적을 위해, K_D 는 두 운동 속도 상수의 비, 즉 k_a/k_d 로서 정의된다. 평형 해리 상수가 작으면 작을수록, 대상 항체와 IL-6R은 보다 더 강력하게 서로 결합한다. 생물학적 시스템에서, 양호한 특정 결합체의 해리 상수는 일반적으로 10^{-9} 내지 10^{-7} M이다.

[0088] 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 37°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정하여 인간 IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 1 nM 이하의 결합 친화도(K_D)를 보이고, 여기서 IL-6R은 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열을 갖는다. 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 37°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정하여 인간 IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 0.1 nM 이하의 결합 친화도(K_D)를 보이고, 여기서 IL-6R은 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열을 갖는다. 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 37°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정하여 인간 IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 0.05 nM 이하의 결합 친화도(K_D)를 보이고, 여기서 IL-6R은 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열을 갖는다. 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 37°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정하여 인간 IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 0.01 nM 이하의 결합 친화도(K_D)를 보이고, 여기서 IL-6R은 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열을 갖는다. 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 37°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정하여 인간 IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 0.005 nM 이하의 결합 친화도(K_D)를 보이고, 여기서 IL-6R은 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열을 갖는다. 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 37°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정하여 인간 IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 0.001 nM 이하의 결합 친화도(K_D)를 보이고, 여기서 IL-6R은 서열번호 91에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.

[0089] 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 2의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체의 친화도보다 더 큰, IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 결합 친화도(K_D)를 나타낸

다. 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 2의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체의 친화도보다 적어도 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 또는 1000배 더 큰, IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 결합 친화도(K_D)를 나타낸다.

[0090] 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 3의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 4의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체의 친화도와 대등한, IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 결합 친화도(K_D)를 나타낸다. 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 3의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 4의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체의 친화도보다 더 큰, IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 결합 친화도(K_D)를 나타낸다. 본원에서 제공되는 일부 실시양태에서, 대상 항체는 서열번호 3의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 4의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체의 친화도보다 적어도 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100배 더 큰, IL-6 수용체(IL-6R)에 대한 결합 친화도(K_D)를 나타낸다.

[0091] 일부 실시양태에서, 대상 항체의 결합은 pH 의존성을 갖는다. 본 개시내용의 맥락에서, pH 의존성은 pH7.4에서의 IL-6R에 대한 결합 친화도와 pH6.0에서의 IL-6R에 대한 결합 친화도 사이의 비율로 정의된다. pH 의존성은 pH7.4로부터 pH6.0까지의 결합 친화도의 감소 배수 또는 pH7.4로부터 pH 6.0까지의 결합 친화도의 증가 배수의 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, pH 의존성은 pH 6.0에서의 K_D 값과 pH 7.4에서의 K_D 값 사이의 비율로서 계산되고, 즉 비율은 pH 7.4로부터 pH 6.0까지의 친화도 감소의 배수를 나타낸다. 본원에서 설명되는 대상 항체의 pH 의존성이 1 초과이면, pH7.4에서의 IL-6R에 대한 항체의 결합이 pH6.0에서의 결합보다 더 높은 pH 의존적 방식으로 항체가 IL-6R에 결합한다는 것을 의미한다. 본원에서 설명되는 대상 항체의 pH 의존성이 1 미만이면, pH6.0에서의 IL-6R에 대한 항체의 결합이 pH7.4에서의 결합보다 더 높은 pH 의존적 방식으로 항체가 IL-6R에 결합한다는 것을 의미한다. 중성 조건에서 결합을 유지하지만 산성 조건 하에서는 결합을 현저히 감소시키는 능력은 산성 조건에서 항원으로부터 항체의 해리를 허용하고, 이에 따라 항체는 리소솜에 의한 분해를 피하고 혈장으로 되돌아가서 항원에 다시 결합할 수 있다. 상기 pH 의존성 결합 패턴을 갖는 대상 항체는 항원 중화 및 청소의 측면에서 pH 비의존성 방식으로 결합하는 그의 대응물보다 훨씬 더 우수한 특성을 갖는다.

[0092] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 대상 항체는 IL-6R에 대한 결합 친화도의 pH 의존성이 1 초과, 예컨대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 또는 그 초과이다. 일부 실시양태에서, 대상 항체는 IL-6R에 대한 결합 친화도의 pH 의존성이 서열번호 1의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 2의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체의 것보다 더 높다. 일부 실시양태에서, 대상 항체는 IL-6R에 대한 결합 친화도의 pH 의존성이 서열번호 1의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 2의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체의 것보다 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10배 더 높다. 일부 실시양태에서, 대상 항체는 IL-6R에 대한 결합 친화도의 pH 의존성이 서열번호 3의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 4의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체의 것보다 더 높다. 일부 실시양태에서, 대상 항체는 IL-6R에 대한 결합 친화도의 pH 의존성이 서열번호 3의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 4의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체의 것보다 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10배 더 높다.

[0093] 일부 실시양태에서, 대상 항체는 그의 IL-6 수용체에 대한 억제 활성을 나타낸다. IL-6 수용체의 억제는 하류 바이오마커 또는 세포 증식을 측정함으로써 평가될 수 있다. IL-6 수용체에 대한 대상 항체의 억제 활성은 DS-1 세포(ATCC 등록 No. CRL 11102)의 증식에 의해 평가할 수 있다. 도 1에 도시된 바와 같이, DS-1 세포 증식은 IL-6의 IL-6R에 대한 결합 및 세포 신호전달 경로의 후속 활성화에 의존한다. 본원에서 제공되는 대상 항체의 IL-6R에 대한 결합은 이용 가능한 IL-6R의 양을 감소시키고, 따라서 DS-1 세포 증식의 억제와 관련된다.

[0094] DNA 합성 세포 증식 검정, 대사성 세포 증식 검정, 증식 마커를 검출하는 검정 및 ATP 농도를 측정하는 검정을 포함하고 이로 제한되지 않는 다양한 유형의 검정이 세포의 증식을 평가하기 위해 이용 가능하다. DNA 합성 세포 증식 검정에서, 증식하는 세포의 DNA는 방사성으로 표지되고, 표지는 세척되고, 필터에 부착된 다음, 섬광 계수기를 사용하여 측정될 수 있다. 대사성 세포 증식 검정에서, 대사 활성 세포에서 환원되어 배지의 색상을 후속적으로 변화시키는 포르마잔 염료를 형성하는 테트라졸륨 염, 예컨대 MTT, XTT, MTS 및 WST가 사용될 수 있다. 증식 마커를 검출하는 검정에서, 모노클로날 항체는 세포 증식 및/또는 세포 주기 조절에 대한 공통 마커, 예컨대 Ki-67, PCNA, 토포이소머라제 IIB 및 포스포-히스톤 H3를 표적화하기 위해 사용될 수 있다. ATP 농도의 측정을 위해, 효소 루시페라제 및 그의 기질 루시페린을 사용하여 ATP의 생물발광 기반 검출을 사용할 수 있다.

[0095] MTS 세포 증식 검정을 사용하여 DS-1 세포의 증식을 측정할 수 있다. 페나진 메토술피이트(PMS)의 존재 하에

MTS(3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-5-(3-카르복시메톡시페닐)-2-(4-술포페닐)-2H-테트라졸륨)는 착색된 포르마잔 생성물을 생성한다. 착색된 포르마잔 생성물은 포스페이트 완충 염수에서 490-500 nm에서 최대 흡광도를 나타내고, 그의 측정치는 DS-1 세포의 증식에 대한 평가를 제공하고, 따라서 대상 항체의 억제 활성에 대한 평가를 제공한다.

[0096] 일부 실시양태에서, 대상 항체는 적어도 서열번호 1의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 2의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체만큼 효과적으로 DS-1 세포의 증식을 억제한다. 추가의 실시양태에서, 대상 항체는 적어도 서열번호 3의 아미노산 서열의 중쇄 및 서열번호 4의 아미노산 서열의 경쇄를 포함하는 항체만큼 효과적으로 DS-1 세포의 증식을 억제한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 대상 항체는 DS-1 세포의 증식을 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.04 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.035 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.034 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.033 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.032 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.031 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 또는 그 미만의 농도에서 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 그 초과로 억제한다.

[0097] 본원에서 구현되는 항체는 모노클로날 항체, 키메라 항체, 인간 또는 인간화 항체일 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "인간 항체"는 프레임워크 및 CDR 영역 둘 모두가 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 항체가 불변 영역을 함유하는 경우, 불변 영역은 또한 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된다. 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관 내에서 부위 특이적 돌연변이 유발에 의해 또는 생체 내에서의 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에서 사용되는 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 중, 예컨대 마우스의 생식계열로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 이식된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 용어 "인간화 항체"는 또 다른 포유동물 중, 예컨대 마우스의 생식계열로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 이식된 항체를 지칭하는 것으로 의도된다. 추가의 프레임워크 영역 변형이 인간 프레임워크 서열 내에서 이루어질 수 있다. 용어 "키메라 항체"는 가변 영역 서열이 하나의 종으로부터 유래되고 불변 영역 서열이 또 다른 종으로부터 유래된 항체, 예컨대 가변 영역 서열이 마우스 항체로부터 유래되고 불변 영역 서열은 인간 항체로부터 유래된 항체를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0098] 또한, 대상 항체는 임의의 이소형일 수 있다. 이소형의 선택은 전형적으로 ADCC 유도와 같은 요구되는 이펙터 기능에 의해 유도될 것이다. 예시적인 이소형은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4이다. 인간 경쇄 불변 영역, 카파 또는 람다 중 하나가 사용될 수 있다. 요구되는 경우, 항체의 클래스는 공지된 방법에 의해 전환될 수 있다. 예를 들어, 원래 IgM인 항체는 IgG 항체로 클래스가 전환될 수 있다. 또한, 클래스 전환 기술은 하나의 IgG 서브클래스를 또 다른 서브클래스로, 예를 들어 IgG1로부터 IgG2로 전환하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 본원에서 설명되는 항체의 이펙터 기능은 다양한 치료 용도를 위해, 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE 또는 IgM 항체로의 이소형 전환에 의해 변경될 수 있다. 한 실시양태에서, 항체는 IgG1 항체이다.

[0099] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 대상 항체는 모노클로날 항체이다. 대상 항체는 하이브리도마 방법 또는 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다. 하이브리도마 방법의 전형적인 예는 문헌 [Kohler & Milstein (Nature, 256:495 (1975))]의 방법이다. 이 방법의 세포 융합 단계에서 사용되는 항체 생산 세포는 항원(인간 IL-6 수용체, 그의 부분 펩티드, 또는 이들을 발현하는 세포)으로 면역화된 동물(마우스, 래트, 햄스터, 토끼, 원숭이, 염소)의 비장 세포, 림프절 세포, 말초 혈액 백혈구 등이다. 배양 배지에서 면역화되지 않은 동물로부터 미리 단리된 상기 세포 또는 림프구에 대해 항원이 작용하도록 함으로써 수득된 항체 생산 세포를 사용할 수도 있다. 골수종 세포로서, 공개적으로 알려진 다양한 세포주를 사용할 수 있다. 항체 생산 세포 및 골수종 세포는 서로 융합 가능하다면 상이한 동물 중에서 유래할 수 있지만, 바람직하게는 이들은 동일한 동물 중에서 유래한다. 예를 들면, 항원 면역화된 마우스로부터 얻은 비장 세포와 마우스 골수종 세포 사이의 세포 융합에 의해 하이브리도마를 제조하고, 후속적으로 스크리닝함으로써 인간 IL-6R에 대한 모노클로날 항체를 생산하는 하이브리도마를 얻을 수 있다. 인간 IL-6R에 대한 모노클로날 항체는 하이브리도마의 배양액에 의해 또는 하이브리도마를 투여한 포유동물의 복수액으로부터 제조할 수 있다.

[0100] 일부 실시양태에서, 대상 항체는 인간화 항체이다. 인간화된 항체를 제조할 때, 프레임워크 잔기의 선택은 높은 결합 친화도를 유지하는데 중요할 수 있다. 원칙적으로, 임의의 HuAb로부터의 프레임워크 서열이 CDR 이식을 위한 주형으로 작용할 수 있지만, 그러한 골격 내로의 직접적인 CDR 치환은 항원에 대한 결합 친화도의 상당한 손실을 초래할 수 있음이 증명되었다([Glaser et al. (1992) J. Immunol. 149:2606]; [Tempest et al. (1992) Biotechnology 9:266]; 및 [Shalaby et al. (1992) J. Exp. Med. 17:217]). HuAb가 본래의 muAb에 대한 상동성이 크면 클수록, 인간 프레임워크가 무린 CDR에 왜곡을 유발하여 친화도를 감소시킬 수 있는 가능성이 작아진다. 항체 서열 데이터베이스에 대한 서열 상동성 검색에 기초하여, HuAb IC4가 muM4TS.22에 양호한 프레

입위크 상동성을 제공하지만, 다른 상동성이 높은 HuAb, 특히 인간 하위군 I로부터의 카파 L쇄 또는 인간 하위군 III으로부터의 H쇄도 또한 적합할 것이다(Kabat et al. (1987)). ENCAD(Levitt et al. (1983) *J. Mol. Biol.* 168:595)와 같은 다양한 컴퓨터 프로그램이 V 영역에 대한 이상적인 서열을 예측하기 위해 이용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 상이한 V 영역을 갖는 HuAb를 포함한다. 적합한 V 영역 서열을 결정하고 이들 서열을 최적화하는 것은 관련 분야의 기술 범위 내에 있다. 감소된 면역원성을 갖는 항체를 얻는 방법은 또한 미국 특허 제5,270,202호 및 EP 699,755에 기재되어 있다.

[0101] 항체가 항원에 대한 높은 친화도 및 다른 유리한 생물학적 특성을 유지하면서 인간화되는 것이 중요하다. 이러한 목표를 달성하기 위해, 한 예에서, 인간화 항체는 모 서열 및 인간화된 서열의 3차원 모델을 사용하여 모 서열 및 다양한 개념적 인간화 산물의 분석 과정에 의해 제조된다. 3차원 면역글로불린 모델은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 익숙하다. 선택된 후보 면역글로불린 서열의 가능한 3차원 입체형태적 구조를 설명하고 디스플레이하는 컴퓨터 프로그램이 이용 가능하다. 이러한 디스플레이의 검사를 통해, 후보 면역글로불린 서열의 기능에 관여하는 잔기의 및 후보 면역글로불린이 그의 항원에 결합하는 능력에 영향을 미치는 잔기의 가능한 역할을 분석할 수 있다. 이러한 방식으로, FR 잔기는 컨센서스 및 도입 서열로부터 선택되고 조합되어, 표적 항원(들)에 대한 증가된 친화도와 같은 요구되는 항체 특성이 달성될 수 있다.

[0102] 일부 실시양태에서, 대상 항체 또는 그의 단편은 혈청 알부민에 융합된다. 혈청 알부민에 대한 융합은 본원에서 설명되는 대상 항체의 약동학을 개선할 수 있다. 예를 들어, 대상 항체 또는 그의 단편은 혈청 알부민과 융합될 수 있다. 혈청 알부민은 포유동물에서 가장 풍부한 혈액 단백질인 구형 단백질이다. 혈청 알부민은 간에서 생산되며, 혈청 단백질의 약 절반을 차지한다. 이것은 단량체이고, 혈액 내에서 가용성이다. 일부 실시양태에서, 대상 항체 또는 그의 단편은 혈청 알부민에 융합될 수 있다. 추가의 실시양태에서, 혈청 알부민은 인간 혈청 알부민(HSA)이다.

[0103] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 대상 항체 또는 그의 단편은 대상 항체 또는 그의 단편의 반감기를 증가시키기 위해 혈청 알부민에 대한 결합 활성을 나타내는 알부민 결합 펩티드에 융합될 수 있다. 본원에서 사용될 수 있는 알부민 결합 펩티드는 예를 들어 문헌 [Dennis et al., *J. Biol. Chem.* 277:35035-35043, 2002] 및 [Miyakawa et al., *J. Pharm. Sci.* 102:3110-3118, 2013]에 기재된 것을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 알부민 결합 펩티드는 본원에서 설명되는 대상 항체 또는 그의 단편에 유전적으로 융합된다. 추가의 실시양태에서, 알부민 결합 펩티드는 화학적 수단, 예를 들어, 화학적 접합을 통해 본원에서 설명되는 대상 항체 또는 그의 단편에 부착된다. 일부 실시양태에서, 알부민 결합 펩티드는 본원에서 설명되는 대상 항체 또는 그의 단편의 N- 또는 C-말단에 융합될 수 있다. 알부민 결합 펩티드의 C-말단은 펩티드 결합을 통해 대상 항체의 N-말단에 직접 융합될 수 있다. 대안으로, 알부민 결합 펩티드의 N-말단은 펩티드 결합을 통해 대상 항체 또는 그의 단편의 C-말단에 직접 융합될 수 있다. 추가의 실시양태에서, 알부민 결합 펩티드의 C-말단의 카르복실산은 통상적인 화학적 접합 기술을 사용하여 대상 항체 또는 그의 단편의 내부 아미노산 잔기에 융합될 수 있다.

[0104] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 대상 항체 또는 그의 단편은 중합체, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜(PEG)에 융합된다. 항체 또는 그의 단편은 예를 들어 항체 또는 그의 단편의 생물학적(예를 들어, 혈청) 반감기를 증가시키기 위해 폐길화될 수 있다. 항체를 폐길화하기 위해, 항체 또는 그의 단편은 전형적으로 하나 이상의 PEG 기가 항체 또는 항체 단편에 부착되는 조건 하에 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 예를 들어 PEG의 반응성 에스테르 또는 알데히드 유도체와 반응된다. 바람직하게는, 폐길화는 반응성 PEG 분자(또는 유사한 반응성 수용성 중합체)와의 아실화 반응 또는 알킬화 반응을 통해 수행된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "폴리에틸렌 글리콜"은 모노(C1-C10) 알콕시- 또는 아릴옥시-폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜-말레이미드와 같이 다른 단백질을 유도체화하기 위해 사용된 임의의 형태의 PEG를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어 EP 0 154 316(Nishimura 등) 및 EP 0 401 384(Ishikawa 등)에 개시된 바와 같이 단백질을 폐길화하는 방법이 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체, 예를 들어, PEG는 통상적인 화학적 방법, 예를 들어 화학적 접합을 사용하여 N- 또는 C-말단 또는 내부 위치에서 본원에서 설명되는 대상 항체 또는 그의 단편에 공유 부착될 수 있다. 이론에 구속되지 않으면서, PEG 동위원소 일단 본원에서 설명되는 항체에 부착되면, 수용해도, 용액에서의 높은 이동성, 독성의 결여 및 낮은 면역원성, 연장된 순환 수명, 증가된 안정성, 신체로부터의 신속한 청소 및 변경된 신체내 분포에 기여할 수 있다.

[0105] 대상 항체 또는 그의 단편의 혈청 반감기를 증가시키기 위해 사용될 수 있는 다른 반감기 연장 기술은 XTEN(Schellenberger et al., *Nat. Biotechnol.* 27:1186-1192, 2009) 및 Albu 태그(Trussel et al.,

Bioconjug Chem. 20:2286-2292, 2009)를 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

- [0106] 일부 실시양태에서, 대상 항체 또는 그의 단편은 화학적으로 기능성인 모이어티에 접합된다. 전형적으로, 상기 동위원소 검출 가능한 신호를 생성할 수 있는 표지이다. 이들 접합된 항체 또는 그의 단편은 예를 들어, 종양 부하의 정량 및 전이를 일으킬 수 있는 병소의 영상화 및 종양 영상화와 같은 검출 시스템에서 유용하다. 이러한 표지는 관련 기술 분야에 공지되어 있으며, 방사성 동위원소, 효소, 형광 화합물, 화학발광 화합물, 생물발광 화합물 기질 보조인자 및 억제제를 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 이러한 표지의 사용을 설명하는 특허의 예에 대해서는, 미국 특허 제3,817,837호, 제3,850,752호, 제3,939,350호, 제3,996,345호, 제4,277,437호, 제4,275,149호 및 4,366,241호를 참조한다. 동위원소 본원에서 설명되는 바와 같은 항체 또는 그의 단편에 공유 연결되거나, 재조합 방식으로 연결되거나, 또는 2차 시약, 예컨대 제2 항체, 단백질 A, 또는 비오틴-아비딘 복합체를 통해 항체 또는 그의 단편에 접합될 수 있다.
- [0107] 다른 기능성 모이어티는 동위원소 신호 펩티드, 면역 반응성을 증강 또는 감소시키는 작용제, 고체 지지체에 대한 커플링을 촉진하는 작용제, 백신 담체, 생체 반응 조절제, 상자성 표지 및 약물을 포함한다. 신호 펩티드는 세포막, 일반적으로 진핵세포의 소포체, 및 박테리아의 내막 또는 내막과 외막 둘 모두를 통해 새로 합성된 단백질 유도를 위한 짧은 아미노산 서열이다. 신호 펩티드는 전형적으로 폴리펩티드의 N-말단 부분에 존재하며, 전형적으로 세포로부터 폴리펩티드의 생합성과 분비 사이에서 효소적으로 제거된다. 이러한 펩티드는 합성된 분자의 분비를 허용하기 위해 대상 항체 또는 그의 단편에 혼입될 수 있다.
- [0108] 면역 반응성을 증강시키는 작용제는 박테리아성 초항원을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 고체 지지체에 대한 커플링을 촉진하는 작용제는 비오틴 또는 아비딘을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 면역원 담체는 임의의 생리학상 허용되는 완충제를 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 생체 반응 조절제는 사이토카인, 특히 종양 괴사 인자(TNF), 인터류킨-2, 인터류킨-4, 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자 및 감마-인터페론을 포함하고, 이로 제한되지 않는다.
- [0109] 면역 반응성을 감소시키는 작용제는 항염증제 및 면역억제제를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 항염증제는 비스테로이드계 항염증성 약물(NSAID) 및 코르티코스테로이드를 포함한다. NSAID는 다음을 포함하고 이로 제한되지 않는다: 살리실레이트, 예컨대 아세틸살리실산, 디플루니살, 살리실산 및 살살레이트; 프로피온산 유도체, 예컨대 이부프로펜, 나프록센, 텍시부프로펜, 텍스케토프로펜, 플루르비프로펜, 옥사프로진, 페노프로펜, 록소프로펜, 및 케토프로펜; 아세트산 유도체, 예컨대 인도메타신, 디클로페낙, 톨메틴, 아세클로페낙, 솔린다, 나부메톤, 에토돌락, 및 케토폴락; 에놀산 유도체, 예컨대 피록시캄, 로르녹시캄, 멜록시캄, 이속시캄, 테녹시캄, 페닐부타존, 및 드록시캄; 안트라닐산 유도체, 예컨대 메페남산, 플루페남산, 메클로페남산, 및 톨페남산; 선택적 COX-2 억제제, 예컨대 셀렉코시브, 루미라코시브, 로페코시브, 에토리코시브, 발데코시브, 피로코시브, 및 파레코시브; 술폰아닐리드, 예컨대 니메술리드; 및 클로닉신 및 리코켈론과 같은 기타 작용제. 코르티코스테로이드는 코르티손, 텍사메타손, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니손 및 프레드니솔론을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 면역억제제는 다음을 포함하고 이로 제한되지 않는다: 히드록시클로로퀸, 술폰살라진, 레플루노미드, 에타네르셉트, 인플릭시맵, 아달리무맵, D-페니실라민, 경구 금 화합물, 주사 가능한 금 화합물(근육내 주사), 미노사이클린, 티오말산 금 나트륨, 오라노핀, D-페니실라민, 로벤자리트, 부실라민, 아크타리트, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 메토티렉세이트, 미조리빈, 시클로스포린, 및 타크롤리무스.
- [0110] 적합한 약물 모이어티는 항신생물제를 포함한다. 비제한적인 예는 방사성 동위원소, 빈카 알칼로이드, 예컨대 빈블라스틴, 빈크리스틴 및 빈데신 술페이트, 아드리아마이신, 블레오마이신 술페이트, 카르보플라틴, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 듀아노루비신 히드로클로라이드, 독소루비신 히드로클로라이드, 에토포시드, 플루오로우라실, 로무스틴, 메클로로레타민 히드로클로라이드, 멜팔란, 머캅토포린, 메토티렉세이트, 미토마이신, 미토탄, 펜토스타틴, 피포브로만, 프로카르바제 히드로클로라이드, 스트렙토조토신, 탁솔, 티오구아닌 및 우라실 머스타드이다.
- [0111] 단일 사슬 분자를 포함하는 면역독소는 재조합 수단에 의해 생산될 수 있다. 다양한 면역독소가 이용 가능하며, 방법은 예를 들어 문헌 [Monoclonal Antibody-toxin Conjugates: Aiming the Magic Bullet, Thorpe et al. (1982) Monoclonal Antibodies in Clinical Medicine, Academic Press, pp. 168-190]; [Vitatta (1987) Science 238:1098-1104]; 및 [Winter and Milstein (1991) Nature 349:293-299]에서 볼 수 있다. 적합한 독소는 리신, 방사성 핵종, 미국자리공(pokeweed) 항바이러스 단백질, 슈도모나스 외독소 A, 디프테리아 독소, 리신 A 사슬, 진균 독소, 예컨대 레스트릭토신 및 포스포리파제 효소를 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 일반적으로, 문헌 ["Chimeric Toxins," Olsnes and Pihl, Pharmac. Ther. 15:355-381 (1981)]; 및

["Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy," eds. Baldwin and Byers, pp. 159-179, 224-266, Academic Press (1985)]을 참조한다.

[0112] 화학적으로 기능성인 모이어티는 예를 들어 항체 및 기능성 모이어티를 코딩하는 융합 유전자를 생성함으로써 재조합 방식으로 제조될 수 있다. 대안으로, 항체 또는 그의 단편은 임의의 다양한 잘 확립된 화학적 절차에 의해 상기 모이어티에 화학적으로 결합될 수 있다. 예를 들어, 모이어티가 단백질인 경우, 다음과 같은 다양한 커플링제가 사용될 수 있다: N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티올) 프로피오네이트(SPDP), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸) 시클로헥산-1-카르복실레이트, 이미노티올란(IT), 이미도에스테르의 이기능성 유도체(예컨대, 디메틸 아디피메이트 HCl), 활성 에스테르(예컨대, 디숙신이미딜 수베레이트), 알데히드(예컨대, 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물(예컨대, 비스-(p-아지도벤조일) 헥산디아민), 비스-디아조늄 유도체(예컨대, 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트(예컨대, 톨리엔 2,6-디이소시아네이트) 및 비스-활성 불소 화합물(예컨대, 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠). 링커는 세포에서 세포독성 약물의 방출을 촉진하는 "절단 가능한 링커"일 수 있다. 예를 들어, 산에 불안정한 링커, 펩티다제에 민감한 링커, 디메틸 링커 또는 디술포드 함유 링커(Chari et al. Cancer Research, 52: 127-131 (1992))를 사용할 수 있다. 모이어티는 공유 연결되거나, 또는 2차 시약, 예컨대 제2 항체, 단백질 A, 또는 비오틴-아비딘 복합체를 통해 접합될 수 있다. 상자성 모이어티의 예 및 그의 항체에 대한 접합에 대해서는, 예를 들어 문헌 [Miltenyi et al. (1990) Cytometry 11:231-238]을 참조한다.

[0113] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 대상 항체는 이중 특이적 항체이다. 이중 특이적 항체는 적어도 2개의 상이한 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 항체이다. 본원에서 설명되는 이중 특이적 항체는 IL-6 수용체 분자 상의 상이한 에피토프를 인식하는 이중 특이적 항체, 또는 항원 결합 부위 중 하나가 IL-6 수용체를 인식하고 다른 항원 결합 부위가 IL-6 수용체 이외의 다른 항원을 인식하는 이중 특이적 항체일 수 있다. IL-6 수용체 인식 항체를 포함하는 이중 특이적 항체의 다른 항원 결합 부위에 결합하는 제2 항원의 예는 다음을 포함한다: IL-6, TNF α , TNFR1, TNFR2, CD80, CD86, CD28, CD20, CD19, IL-1 α , IL- β , IL-1R, RANKL, RANK, IL-17, IL-17R, IL-23, IL-23R, IL-15, IL-15R, BlyS, 림포톡신 α , 림포톡신 β , LIGHT 리간드, LIGHT, VLA-4, CD25, IL-12, IL-12R, CD40, CD40L, BAFF, CD52, CD22, IL-32, IL-21, IL-21R, GM-CSF, GM-CSFR, M-CSF, M-CSFR, IFN-알파, VEGF, VEGFR, EGF, EGFR, CCR5, APRIL, 및 APRILR. 이중 특이적 항체는 진장 항체 또는 항체 단편(예를 들어, F(ab')₂ 이중 특이적 항체)로 제조될 수 있다.

[0114] 본 개시내용의 예시된 항체는 다음 표에 제시된 것을 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

[0115] <표 1> 본원에서 개시되는 항체

Ref #	서열번호: (중쇄)	서열번호: (경쇄)
25	1	2
202	3	4
1	5	2
2	6	2
3	7	2
5	8	2
6	9	2
7	10	2
8	11	2
9	12	2
11	13	2
12	14	2
13	15	2
14	16	2
15	17	2
16	18	2
17	19	2
18	20	2
20	21	2
24	22	2
26	23	2
27	24	2
28	25	2
29	26	2
30	27	2
31	28	2
34	29	2
35	30	2
37	31	2
40	32	2
42	33	2
43	34	2
45	35	2
46	36	2
48	37	2
49	38	2
50	39	2

[0116]

51	40	2
52	41	2
54	42	2
55	43	2
56	44	2
57	45	2
58	46	2
59	47	2
60	48	2
61	49	2
62	50	2
64	51	2
66	52	2
68	53	2
69	54	2
201	55	2
203	56	4
204	26	4
205	27	4
206	28	4
208	57	2
209	58	2
214	59	2
215	60	2
216	61	2
217	62	2
218	63	2
219	59	4
220	60	4
221	61	4
222	62	4
223	63	4
224	64	2
225	65	2
226	66	2
227	67	2
228	68	2
229	69	2
230	70	2
231	71	2
232	72	2
233	73	2
234	74	2
235	75	2

[0117]

236	76	2
237	64	4
238	65	4
239	66	4
240	67	4
241	68	4
242	69	4
243	70	4
244	71	4
245	72	4
246	73	4
247	74	4
248	75	4
249	76	4
250	77	2
251	78	2
252	76	4
253	77	4
254	1	79
255	1	80
256	1	81
257	1	82
258	1	83
259	1	84
260	1	85
261	1	86
262	1	87
263	1	88
264	89	85
265	89	88
266	1	90

[0118]

[0119]

대상 항체는 하이브리도마 또는 B 세포 또는 임의의 형태의 항체 및/또는 항체 단편 라이브러리로부터 대상 항체 또는 펩티드를 코딩하는 DNA를 클로닝하고, 클론을 적합한 벡터에 통합시키고, 벡터를 숙주 세포 내로 형질 도입함으로써 재조합 항체로서 생성될 수 있다(예를 들어, [P. J. Delves, *Antibody Production: Essential Techniques*, 1997 WILEY], [P. Shepherd and C. Dean *Monoclonal Antibodies*, 2000 OXFORD UNIVERSITY PRESS], [Vandamme A. M. et al., *Eur. J. Biochem.* 192:767-775 (1990)] 참조). 따라서, 한 측면에서, 본 개시내용의 항체 또는 그의 단편을 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드가 본원에서 제공된다.

[0120]

존재하는 항체의 L 또는 H 사슬의 다양한 영역에 상응하는 뉴클레오티드 서열은 혼성화, PCR 및 DNA 서열결정을 포함하고 이로 제한되지 않는 통상적인 기술을 사용하여 용이하게 획득하고 서열결정될 수 있다. 모노클로날 항체를 생산하는 하이브리도마 세포는 항체 뉴클레오티드 서열의 바람직한 공급원으로서 작용한다. 많은 모노클로날 항체를 생산하는 매우 많은 하이브리도마 세포는 공공 또는 사설 보관소에서 얻을 수 있다. 가장 큰 수탁 기관은 잘 특성화된 하이브리도마 세포주의 다양한 집단을 제공하는 아메리칸 타입 컬처 컬렉션(American Type Culture Collection)이다. 대안으로, 항체 뉴클레오티드는 면역화되거나 비면역화된 설치류 또는 인간으로부터, 및 비장 및 말초 혈액 림프구와 같은 장기로부터 획득될 수 있다. 항체 뉴클레오티드의 추출 및 합성에 적용 가능한 특정 기술은 문헌 [Orlandi et al. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 86: 3833-3837], [Larrick et al. (1989) *biochem. Biophys. Res. Commun.* 160: 1250-1255; Sastry et al. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.* 86: 5728-5732]; 및 미국 특허 제5,969,108호에 기재되어 있다.

[0121]

항체 뉴클레오티드 서열은 또한 예를 들어 상동성 비인간 서열을 인간 중쇄 및 경쇄 불변 영역을 코딩하는 서열로 치환함으로써 변형될 수 있다. 이러한 방식으로, 원래의 항체의 결합 특이성을 유지하는 키메라 항체가 제조된다.

[0122]

추가로, 항체 또는 그의 기능적 단편의 중쇄 및/또는 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 원하는 숙주 세포에

서 대상 항체 또는 그의 기능적 단편의 최적화된 발현을 달성하기 위한 코돈 최적화에 적용될 수 있다. 예를 들어, 코돈 최적화의 한 방법에서, 천연 코돈은 유전자의 참조 세트로부터 가장 빈번한 코돈에 의해 치환되고, 여기서 각각의 아미노산에 대한 코돈의 변역 비율이 높도록 설계된다. 항체 또는 그의 기능적 단편의 중쇄 및/또는 경쇄에 적용될 수 있는, 원하는 단백질의 발현을 위한 코돈 최적화된 폴리뉴클레오티드를 생성하기 위한 추가의 예시적인 방법은 문헌 [Kanaya et al., Gene, 238:143-155 (1999)], [Wang et al., Mol. Biol. Evol., 18(5):792-800 (2001)], 미국 특허 제5,795,737호, 미국 특허 출원 공개 제2008/0076161호 및 WO 2008/000632에 기재되어 있다.

- [0123] 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드는 예시된 폴리펩티드의 기능적 등가물 및 그의 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 기능적 등가물은 보존적 아미노산 치환, 융합을 포함하는 유사체 및 돌연변이체를 갖는 폴리펩티드일 수 있다.
- [0124] 유전자 코드의 축퇴성(degeneracy) 때문에, L 및 H 서열의 뉴클레오티드뿐만 아니라, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 및 벡터의 구축에 적합한 이중이량체화 서열에 상당히 변이가 존재할 수 있다. 이러한 변이는 본 개시내용에 포함된다.
- [0125] 요구되는 경우, 재조합 폴리뉴클레오티드는 유전자 산물의 발현의 검출 및 정제를 용이하게 하는 이중성 서열을 포함할 수 있다. 그러한 서열의 예는 리포터 단백질, 예컨대 β -갈락토시다제, β -락타마제, 클로람페니콜 아세틸트랜스퍼라제(CAT), 루시페라제, 녹색 형광 단백질(GFP) 및 이들의 유도체를 코딩하는 서열을 포함한다. 정제를 용이하게 하는 다른 이중성 서열은 에피토프, 예컨대 Myc, HA(인플루엔자 바이러스 헤마글루티닌 유래), His-6, FLAG 또는 면역글로불린의 Fc 부분, 글루타티온 S- 트랜스퍼라제(GST) 및 말토스 결합 단백질(MBP)을 코딩할 수 있다.
- [0126] 폴리뉴클레오티드는 상기 설명한 바와 같이 다양한 화학적으로 기능성인 모이어티에 접합될 수 있다. 통상적으로 사용되는 모이어티는 검출 가능한 신호를 생성할 수 있는 표지, 신호 펩티드, 면역 반응성을 증강 또는 감소시키는 작용제, 고체 지지체에 대한 커플링을 촉진하는 작용제, 백신 담체, 생체 반응 조절제, 상자성 표지 및 약물을 포함한다. 상기 모이어티는 재조합 방식으로 또는 관련 기술 분야에 공지된 다른 수단에 의해 폴리뉴클레오티드에 공유 연결될 수 있다.
- [0127] 폴리뉴클레오티드는 동일한 전사 단위 내의 추가의 코딩 서열, 제어 요소, 예컨대 프로모터, 리보솜 결합 부위 및 폴리아데닐화 부위, 동일하거나 상이한 프로모터의 제어 하에 있는 추가의 전사 단위, 클로닝, 발현 및 숙주 세포의 형질전환을 허용하는 서열, 및 본원에서 설명되는 임의의 다양한 실시양태에 따라 바람직할 수 있는 임의의 상기 구축물을 포함한다.
- [0128] 폴리뉴클레오티드는 화학적 합성, 재조합 클로닝 방법, PCR, 또는 이들의 임의의 조합을 사용하여 획득할 수 있다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 DNA 합성기를 사용하거나 상업적 서비스 업체에 주문함으로써 원하는 폴리뉴클레오티드를 획득하기 위해 본원에서 제공된 서열 데이터를 사용할 수 있다.
- [0129] 요구되는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드는 적합한 벡터에 삽입될 수 있고, 이 벡터는 다시 복제, 증폭 및 발현을 위해 적절한 숙주 세포에 도입될 수 있다. 따라서, 한 측면에서, 본 개시내용의 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 다양한 벡터가 본원에서 제공된다. 또한, 대상 항체를 코딩하는 적어도 하나의 벡터를 포함하는 발현 벡터의 선택 가능 라이브러리가 제공된다.
- [0130] 본 개시내용의 벡터는 일반적으로 클로닝 및 발현 벡터로 분류된다. 클로닝 벡터는 그들이 함유하는 폴리뉴클레오티드의 복제 카피를 얻거나 또는 향후 회수를 위해 폴리뉴클레오티드를 기탁소에 보관하는 수단으로서 유용하다. 발현 벡터(및 이들 발현 벡터를 함유하는 숙주 세포)는 그들이 함유하는 폴리뉴클레오티드로부터 생산된 폴리펩티드를 얻기 위해 사용될 수 있다. 적합한 클로닝 및 발현 벡터는 관련 기술 분야에 공지된 임의의 것, 예를 들어, 박테리아, 포유동물, 효모, 곤충 및 파지 디스플레이 발현 시스템에서 사용하기 위한 것을 포함한다.
- [0131] 적합한 클로닝 벡터는 표준 기술에 따라 구축되거나, 또는 관련 기술 분야에서 이용 가능한 매우 많은 클로닝 벡터로부터 선택될 수 있다. 선택된 클로닝 벡터는 사용하고자 의도되는 숙주 세포에 따라 다를 수 있지만, 유용한 클로닝 벡터는 일반적으로 자가 복제 능력을 가질 것이고, 특정 제한 엔도뉴클레아제에 대한 단일 표적을 가질 수 있거나, 또는 마커 유전자를 보유할 수 있다. 적절한 예는 플라스미드 및 박테리아성 바이러스, 예를 들어 pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, pUC18, mp18, mp19, 파지 DNA(섬유상 및 비섬유상 파지 DNA 포함), 및 서플 벡터, 예컨대 pSA3 및 pAT28을 포함한다. 이들 및 다른 클로닝 벡터는 클론테크(Clontech), 바이오라드(Biorad), 스트라타젠(Stratagene) 및 인비트로젠(Invitrogen)과 같은 상업적 공급처로부터 입수 가능하다.

- [0132] 이들 핵산을 함유하는 발현 벡터는 단백질 및 폴리펩티드를 생산하는 숙주 벡터 시스템을 수득하는데 유용하다. 전형적으로, 이들 발현 벡터는 에피솜으로서 또는 염색체 DNA의 필수 부분으로서 숙주 유기체에서 복제 가능하다. 적합한 발현 벡터는 플라스미드, 파지미드, 아데노바이러스, 아데노 연관 바이러스, 레트로바이러스, 코스미드 등을 포함하는 바이러스 벡터를 포함한다. 효모, 조류 및 포유동물 세포를 포함하는 진핵세포에서의 발현에 적합한 다수의 발현 벡터가 이용 가능하다. 발현 벡터의 일례는 전사가 사이토메갈로바이러스(CMV) 초기 프로모터/인핸서에 의해 유도되는 pcDNA3(Invitrogen, 미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재)이다. 본원에서 설명되는 대상 항체를 발현하기 위한 특히 유용한 2개의 유형의 발현 벡터는 파지 디스플레이 벡터 및 박테리아 디스플레이 벡터이다.
- [0133] 예를 들어, 파지 디스플레이 벡터를 구축하는 기술에 대해서는, 문헌 [Winter G. et al. (1994) Ann. Immunol. 12:433-55]의 검토를 참조한다. 점유상 및 비점유상 파지 서열은 둘 모두 디스플레이 벡터를 구축하기 위해 적용 가능하다. 상기 클래스의 다수의 대표적인 파지의 게놈이 서열결정되었고 그의 게놈이 비점유상 파지의 게놈보다 훨씬 더 작기 때문에, 점유상 파지 벡터가 바람직하다. 상기 클래스의 대표적인 파지는 M13, f1, fd, If1, Ike, Xf, Pfl 및 Pf3을 포함한다. 파지 벡터는 전형적으로 파지 코트 단백질의 일부 또는 전부에 대한 융합에 의해 이중다량체, 예를 들어 항체 펩티드를 발현하도록 구축된다. 적합한 코트 단백질은 M13의 pIII, VIII, VI, VII 및 IX를 포함한다. 이중다량체 서열은 전형적으로 발현된 파지 코트의 완전성이 훼손되지 않는 방식으로 파지 벡터 내로 삽입되며, 이중다량체는 바람직하게는 생물학적으로 기능성이다.
- [0134] pIII 융합 벡터를 구축하기 위해, 일반적으로 사용되는 융합 부위는 아미노 말단에, pIII의 2개의 도메인 사이의 가요성 스페이스(문헌 [Smith et al. Science 288:1315-17] 참조) 사이에 또는 미국 특허 제5,969,108호, 제5,837,500호에 기재된 임의의 다른 대체 융합 부위에 위치한다. 파지의 pIII 융합 및 다른 단백질은 완전히 동일한 페이지 레플리콘 내에서 코딩되거나 상이한 레플리콘에서 코딩될 수 있다. 적어도 2개의 레플리콘이 사용되는 경우, pIII 융합은 일반적으로 파지미드, 즉 파지 복제 기점을 함유하는 플라스미드에서 코딩된다. 파지미드는 pIII를 비롯한 모든 파지 단백질을 제공하지만 결합 있는 복제 기점으로 인해 파지미드와의 경쟁시에 그 자체로는 제대로 패키징되지 않는 M13K07과 같은 헬퍼 파지에 의한 "구제"를 통해 파지 입자로 패키징될 수 있다. 패키징 효율을 향상시키기 위해 변경된 pIII가 없거나 포함하는 다른 다가 헬퍼 파지(예를 들어, M13.DELTA.gIII)도 사용할 수 있다 (Rondot et al. Nature Biotechnology 19:75-78).
- [0135] 유사한 구축물이 다른 점유상 파지에서도 만들어질 수 있다. Pf3은 IncP-1 플라스미드가 있는 슈도모나스 아에루지노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 세포를 감염시키는 잘 알려진 점유상 파지이다. 전체 게놈이 서열결정되고, 복제 및 어셈블리와 관련된 유전 신호가 특성화된다. PF3의 주요 코트 단백질은 그의 분비를 유도하는 신호 펩티드가 없다는 점에서 흔하지 않은 것이다. 그 서열은 아미노 말단이 노출된 것과 일치하는 하전된 잔기 ASP₇, ARG₃₇, LYS₄₀ 및 PHE₄₄-COO⁻를 갖는다. 디스플레이 Pf3 벡터를 구축하기 위해, 일반적으로 성숙한 Pf3 코트 단백질을 코딩하는 DNA 단편에 인-프레임으로 융합된 이중성 폴리펩티드를 코딩하는 유전자 단편에 다시 인-프레임으로 융합된, 피. 아에루지노사(*P. aeruginosa*)에서 분비를 유발하는 것으로 알려진 신호 서열을 조작하는 것이 바람직하다.
- [0136] 박테리오파지 X174, λ, T4 및 T7 파지를 포함하는 비점유상 파지로부터 유래된 서열을 함유하는 디스플레이 벡터를 생성하기 위해, 동일한 일반 구축 방식이 적용된다. 특유한 이중이량체화 서열을 사용하여 대상 이중다량체를 발현하는 상응하는 디스플레이 벡터가 생성될 수 있다.
- [0137] 파지 디스플레이 벡터 이외에, 바람직한 벡터의 또 다른 클래스는 박테리아 디스플레이 벡터이다. 위에 요약된 일반적인 방식은 이 벡터를 구축하기 위해서도 똑같이 적용될 수 있다. 간단히 설명하면, 벡터는 이중다량체, 특히 본 개시내용의 항체가 박테리아 표면 단백질과의 융합체로서 발현되는 것을 용이하게 한다. 다양한 박테리아 표면 단백질이 그러한 융합체의 발현을 위해 적용될 수 있다. 박테리아 표면 단백질의 비제한적인 예는 LamB([Bremer et al. Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A. (1984) 81:3830-34]; [Gene (1987) 52:165-73]); OmpA(Prog Biophys Molec Biol (1987) 49:89-115); OmpC; OmpF(Pages et al. Biochimie (1990) 72:169-76); PhoE(van der Ley et al. J. Biol. Chem. 261:12222-5); 필린(pilin)(So et al. Curr Top in Microbiol & Immunol (1985) 118:13-28); pldA(de Geus et al. EMBO J. (1984) 3(8): 1799-1802) 및 이들의 상동체를 포함한다. 이들 및 다른 표면 단백질의 특성화, 및 이중성 폴리펩티드를 디스플레이하기 위한 이들 단백질의 사용 방법은 미국 특허 제5,837,500호 및 이 문헌에 인용된 참고문헌에 상세하게 기재되어 있다.
- [0138] 본 개시내용의 벡터는 전형적으로 코딩된 항체를 발현하는데 필요한 전사 또는 번역 제어 서열을 포함한다. 적

합한 전사 또는 번역 제어 서열은 복제 기점, 프로모터, 인핸서, 리프레서 결합 영역, 전사 개시 부위, 리보솜 결합 부위, 번역 개시 부위, 및 전사 및 번역에 대한 종결 부위를 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

[0139] 발현 벡터는 숙주 세포에 전달될 수 있고, 이어서 형질감염된 세포를 배양하여 대상 항체 또는 그의 기능적 단편을 생산할 수 있다. 따라서, 한 측면에서, 이중성 프로모터에 작동 가능하게 연결된 대상 항체 또는 그의 기능적 단편을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 함유하는 숙주 세포가 본원에서 제공된다. 숙주 세포는 2개의 발현 벡터, 즉 중쇄 유래 폴리펩티드를 코딩하는 제1 벡터 및 경쇄 유래 폴리펩티드를 코딩하는 제2 벡터로 동시 형질감염될 수 있다. 2개의 벡터는 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드의 동등한 발현을 가능하게 하는 동일한 선택 가능한 마커를 포함할 수 있다. 대안으로, 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 둘 모두를 코딩하고 발현할 수 있는 단일 벡터를 사용할 수 있다. 이러한 상황에서, 경쇄는 과량의 자유로운 독성 중쇄를 방지하기 위해 중쇄 앞에 위치할 수 있다([Proudfoot, 1986, Nature 322:52]; 및 [Kohler, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:2197-2199]).

[0140] 다양한 숙주 발현 벡터 시스템을 사용하여 대상 항체 또는 그의 기능적 단편을 발현시킬 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제5,807,715호 참조). 이러한 숙주 발현 시스템은 관심 코딩 서열이 생성된 후 정제될 수 있는 운반체를 나타내지만, 적절한 뉴클레오티드 코딩 서열로 형질전환되거나 형질감염될 때 대상 항체 분자를 원위지에서 발현할 수 있는 세포를 또한 나타낸다. 이들은 다음을 포함하고, 이로 제한되지 않는다: 항체 코딩 서열을 함유하는 제조법 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 박테리아(예를 들어, 이. 콜라이(*E. coli*) 및 비. 셉틸리스(*B. subtilis*)와 같은 미생물; 항체 코딩 서열을 함유하는 제조법 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모(예를 들어, 사카로마이세스 피키아(*Saccharomyces Pichia*); 항체 코딩 서열을 함유하는 제조법 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 바칼로바이러스)로 감염된 곤충 세포 시스템; 제조법 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 콜리플라워 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV)로 감염된 또는 항체 코딩 서열을 함유하는 제조법 플라스미드 발현 벡터(예를 들어, Ti 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템; 또는 포유동물 세포의 게놈으로부터 유래된 프로모터(예를 들어, 메탈로티오네인 프로모터)로부터 또는 포유동물 바이러스로부터 유래된 프로모터(예를 들어, 아데노바이러스 후기 프로모터; 우두 바이러스 7.5K 프로모터)를 함유하는 제조법 발현 구축물을 보유하는 포유동물 세포 시스템(예를 들어, COS, CHO, BHK, 293, NSO 및 3T3 세포). 예를 들어, 인간 사이토메갈로바이러스 유래의 주요 최조기(intermediate early) 유전자 프로모터 요소와 같은 벡터와 함께 사용되는 포유동물 세포, 예컨대 차이니즈 햄스터 난소 세포(CHO)는 항체에 대한 효과적인 발현 시스템이다([Foecking et al., 1986, Gene 45:101]; 및 [Cockett et al., 1990, Bio/Technology 8:2]). 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 CHO 세포에서 생산된다.

[0141] 박테리아 시스템에서, 다수의 발현 벡터는 발현되는 항체 분자에 대해 의도된 용도에 따라 유리하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 다량의 상기 항체 또는 그의 단편이 생산될 때, 항체 분자의 약학 조성물의 생성을 위해, 용이하게 정제되는 고수준의 용합 단백질 생성물의 발현을 지시하는 벡터가 바람직할 수 있다. 이러한 벡터는 용합 단백질이 생성되도록 항체 코딩 서열이 lacZ 코딩 영역과 인 프레임으로 벡터에 개별적으로 라이게이션될 수 있는 이. 콜라이 발현 벡터 pUR278(Ruther et al., 1983, EMBO 12:1791); pIN 벡터([Inouye & Inouye, 1985, Nucleic Acids Res. 13:3101-3109]; [Van Heeke & Schuster, 1989, J. Biol. Chem. 24:5503-5509]) 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다. pGEX 벡터는 또한 글루타티온 5-트랜스퍼라제(GST)와의 용합 단백질로서 외래 폴리펩티드를 발현시키기 위해 사용될 수 있다. 일반적으로, 이러한 용합 단백질은 가용성이며, 매트릭스 글루타티온 아가로스 비드에 대한 흡착 및 결합, 및 자유 글루타티온의 존재 하에서의 후속적인 용리에 의해 용해된 세포로부터 용이하게 정제될 수 있다. pGEX 벡터는 트롬빈 또는 인자 Xa 프로테아제 절단 부위를 포함하도록 설계되어, 클로닝된 표적 유전자 산물이 GST 모이어티로부터 방출될 수 있다.

[0142] 곤충 시스템에서, 아우토그라파 칼리포르니카 핵 다각체병 바이러스(AcNPV: Autographa californica nuclear polyhedrosis virus)는 외래 유전자를 발현하는 벡터로 사용할 수 있다. 이 바이러스는 스포도페라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*) 세포에서 성장한다. 항체 또는 기능적 단편 코딩 서열은 바이러스의 비필수 영역(예를 들어, 폴리헤드린 유전자)에 개별적으로 클로닝되고, AcNPV 프로모터(예를 들어, 폴리헤드린 프로모터)의 제어 하에 위치할 수 있다.

[0143] 포유동물 숙주 세포에서, 다수의 바이러스 기반 발현 시스템을 이용할 수 있다. 아데노바이러스가 발현 벡터로서 사용되는 경우, 관심 항체 코딩 서열은 아데노바이러스 전사/번역 제어 복합체, 예를 들어, 후기 프로모터 및 삼중(tripartite) 리더 서열에 라이게이션될 수 있다. 이어서, 상기 키메라 유전자는 시험관 내 또는 생체 내 제조법에 의해 아데노바이러스 게놈에 삽입될 수 있다. 바이러스 게놈의 비필수 영역(예를 들어, 영역 E1 또는 E3)에 삽입하면, 감염된 숙주에서 생존 가능하고 항체 분자를 발현할 수 있는 제조법 바이러스가 생성된다(예를 들어, 문헌 [Logan & Shenk, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:355-359] 참조). 특정 개시 신호는

또한 삽입된 항체 코딩 서열의 효율적인 번역을 위해 사용될 수 있다. 이러한 신호는 ATG 개시 코돈 및 인접 서열을 포함한다. 또한, 개시 코돈은 전체 삽입물의 번역을 보장하기 위해 원하는 코딩 서열의 관독 프레임과 함께 작동하도록 존재하여야 한다. 이러한 외인성 번역 제어 신호 및 개시 코돈은 천연 및 합성 둘 모두의 다양한 기원에서 유래될 수 있다. 발현 효율은 적절한 전사 인핸서 요소, 전사 종결인자 등을 포함시킴으로써 향상될 수 있다(예를 들어, 문헌 [Bittner et al., 1987, *Methods in Enzymol.* 153:51-544] 참조).

[0144] 식물 세포에 있어서, 다양한 벡터 전달 기술이 관련 기술 분야에서 이용 가능하다. 숙주 세포는 전체 식물, 단리된 세포 또는 원형질체의 형태일 수 있다. 벡터를 식물 세포에 도입하기 위한 예시적인 절차는 아그로박테리움 매개 형질전환, 원형질체 형질전환, 꽃가루 내로의 유전자 전달, 생식 기관 내로의 주입 및 미성숙 배아 내로의 주입을 포함한다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 각각의 이들 방법은 뚜렷한 장단점을 갖는다. 따라서, 특정 식물 중에 벡터를 도입하는 하나의 특정 방법이 반드시 또 다른 식물 중에 가장 효과적일 수는 없다.

[0145] 또한, 삽입된 서열의 발현을 조절하거나, 원하는 특정 방식으로 유전자 산물을 변형 및 처리하는 숙주 세포 균주를 선택할 수 있다. 단백질 산물의 상기 변형(예를 들어, 글리코실화) 및 처리(예를 들어, 절단)은 항체 또는 기능적 단편의 기능에 중요할 수 있다. 상이한 숙주 세포는 단백질 및 유전자 산물의 번역 후 처리 및 변형을 위한 특징적이고 특이적인 메카니즘을 갖는다. 발현된 외래 단백질의 정확한 변형 및 처리를 보장하기 위해 적절한 세포주 또는 숙주 시스템을 선택할 수 있다. 이를 위해서, 유전자 산물의 1차 전사체의 적절한 처리, 글리코실화 및 인산화를 위한 세포 기구를 보유하는 진핵 생물 숙주 세포를 사용할 수 있다. 상기 포유동물 숙주 세포는 CHO, VERY, BHK, HeLa, COS, MDCK, 293, 3T3, W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT20 및 T47D, NSO(임의의 면역글로불린 사슬을 내인성으로 생성하지 않는 무린 골수종 세포주), CRL7030 및 HsS78Bst 세포를 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

[0146] 재조합 단백질의 장기간의 고수율 생산을 위해서는 안정한 발현이 바람직하다. 예를 들어, 항체 또는 그의 기능적 단편을 안정적으로 발현하는 세포주를 조작할 수 있다. 바이러스 복제 기점을 포함하는 발현 벡터를 사용하는 대신, 적절한 발현 제어 요소(예를 들어, 프로모터, 인핸서, 서열, 전사 종결인자, 폴리아데닐화 부위 등), 및 선택 가능 마커에 의해 제어되는 DNA로 숙주 세포를 형질전환시킬 수 있다. 외래 DNA가 도입된 후, 조작된 세포를 농축 배지에서 1-2일 동안 성장시킨 다음, 선택 배지로 전환할 수 있다. 재조합 플라스미드의 선택 마커는 선택에 대한 내성을 부여하고, 세포가 플라스미드를 그의 염색체에 안정적으로 통합시키고 성장하여 병소를 형성하게 하고, 세포는 다시 클로닝되어 세포주로 팽창될 수 있다. 이 방법은 항체 분자를 발현하는 세포주를 조작하기 위해 유리하게 사용될 수 있다.

[0147] 각각 tk-, hgprt- 또는 aprt- 세포에서 단순 포진 바이러스 티미딘 키나제(Wigler et al., 1977, *Cell* 11:223), 히포크산틴 구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라제(Szybalska & Szybalski, 1992, *Proc. Natl. Acad. USA* 48:202) 및 아데닌 포스포리보실 트랜스퍼라제(Lowy et al., 1980, *Cell* 22:8-17) 유전자를 사용하는 시스템을 포함하고 이로 제한되지 않는 많은 선택 시스템이 사용될 수 있다. 또한, 항대사물질 내성은 다음 유전자에 대한 선택의 기초로서 사용될 수 있다: 메토타렉세이트에 내성을 부여하는 dhfr([Wigler et al., 1980, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77(6):3567-70]; [O'Hare et al., 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:1527], 글루타메이트 및 암모니아를 사용한 글루타민의 생합성을 담당하는 효소인 글루타민 신태타제(GS)(Bebbington et al., 1992, *Biotechnology* 10:169); 미코페놀산에 대한 내성을 부여하는 gpt(Mulligan & Berg, 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:2072); 아미노글리코시드 G-418에 대한 내성을 부여하는 neo([Wu and Wu, 1991, *Biotherapy* 3:87-95]; [Tolstoshev, 1993, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 32:573-596]; [Mulligan, 1993, *Science* 260:926-932]; 및 [Morgan and Anderson, 1993, *Ann. Rev. Biochem.* 62:191-217]; [May, 1993, *TIB TECH* 11(5):155-215]); 및 히드로마이신에 대한 내성을 부여하는 hygro(Santerre et al., 1984, *Gene* 30:147). 재조합 DNA 기술 방법은 원하는 재조합 클론을 선택하기 위해 적용될 수 있으며, 이러한 방법은 예를 들어 문헌 [Ausubel et al. (eds.), *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, NY (1993)]; [Kriegler, *Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual*, Stockton Press, NY (1990)]; 및 [Chapters 12 and 13, Dracopoli et al. (eds.), *Current Protocols in Human Genetics*, John Wiley & Sons, NY (1994)]; [Colberre-Garapin et al., 1981, *J. Mol. Biol.* 150:1]에 기재되어 있고, 이들 문헌은 그 전부가 본원에 참고로 포함된다. 항체 분자의 발현 수준은 벡터 증폭에 의해 증가될 수 있다(검토를 위해서는, 문헌 [Bebbington and Hentschel, *The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning*, Vol. 3 (Academic Press, New York, 1987)]을 참조한다). 항체 또는 그의 기능적 단편을 발현하는 벡터 시스템의 마커가 증폭될 수 있는 경우, 숙주 세포의 배양물에 존재하는

억제제 수준의 증가는 마커 유전자의 카피수를 증가시킬 것이다. 증폭된 영역은 항체 유전자와 연관되기 때문에, 항체의 생산 역시 증가할 것이다(Crouse et al., 1983, Mol. Cell. Biol. 3:257).

[0148] 일단 항체 분자가 재조합 발현에 의해 생성되면, 이것은 면역글로불린 분자의 정제를 위한 임의의 적합한 방법에 의해, 예를 들어 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환, 친화도, 특히 단백질 A 이후의 특정 항원에 대한 친화도에 의한), 원심분리, 차별화된 용해도에 의해 또는 단백질 정제를 위한 임의의 다른 표준 기술에 의해 수행될 수 있다. 또한, 대상 항체 또는 그의 기능적 단편은 정제를 용이하게 하기 위해 본원에서 제공되거나 관련 기술 분야에 공지된 이중성 폴리펩티드 서열에 융합될 수 있다. 예를 들어, 대상 항체 또는 그의 기능적 단편은 상업적으로 입수 가능한 것 중에서 폴리-히스티딘 태그(His-태그), FLAG-태그, 헤마글루티닌 태그(HA-태그) 또는 myc-태그를 재조합 방식으로 부가하고 적절한 정제 방법을 사용하여 정제될 수 있다.

[0149] 치료 방법

[0150] 또 다른 측면에서, IL-6/IL-6 수용체 기능이상과 관련된 병태, 질환 또는 장애를 치료하기 위해 대상 항체 또는 그의 기능적 단편을 사용하는 방법이 본원에 제공된다.

[0151] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 본 개시내용의 항체를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환의 치료가 필요한 포유동물에서 염증성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 경우에, 염증성 질환은 다발성 경화증이다. 다른 경우에, 염증성 질환은 자가면역 질환이다. 자가면역 질환의 예는 다음을 포함하고 이로 제한되지 않는다: 급성 과중성 뇌척수염(ADEM), 애디슨(Addison) 병, 항인지질 항체 증후군(APS), 재생 불량성 빈혈, 자가면역 간염, 셀리악병, 크론병, 당뇨병(1형), 굿패스처(Goodpasture) 증후군, 그레이브스(Graves) 병, 길랑-바레(Guillain-Barre) 증후군(GBS), 하시모토(Hashimoto) 병, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 간대경련-근간대경련 증후군(OMS), 시신경염, 오드(Ord) 갑상선염, 친포창, 다발성 관절염, 원발성 담즙성 간경변, 건선, 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환(IBD), 소아 특발성 관절염(JIA), 건선성 관절염, 전신 홍반성 루푸스(SLE), 천식, 라이터(Reiter) 증후군, 타카야스(Takayasu) 동맥염, 측두 동맥염("거대세포 동맥염"으로도 알려짐), 온난 자가면역성 용혈성 빈혈, 베게너(Wegener) 육아종증, 전신성 탈모증, 샤가스(Chagas) 병, 만성 피로 증후군, 자율신경 이상, 자궁내막증, 화농성 한선염, 간질성 방광염, 신경근 긴장증, 유육종증, 경피증, 궤양성 대장염, 백반 및 외음부 통증. 다른 질환은 골 재흡수 장애 및 혈전증을 포함한다.

[0152] 추가의 실시양태에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 본 개시내용의 항체를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 포유동물에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 경우에, 암은 간세포 암종이다. 다른 경우에, 암은 급성 골수성 백혈병, 흉선, 뇌, 폐, 편평 세포, 피부, 눈, 망막모세포종, 안내 흑색종, 구강 및 구강인두, 방광, 위, 위장, 췌장, 방광, 유방, 자궁경부, 두부, 경부, 신장, 간, 난소, 전립선, 결직장, 식도, 고환, 부인과, 갑상선, CNS, PNS, AIDS 관련(예를 들어, 림프종 및 카포시(Kaposi) 육종) 또는 바이러스 유발 암이다.

[0153] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용 항체는 다음 질환의 치료를 위해 사용된다: 활액낭염, 루푸스, 급성 과중성 뇌척수염(ADEM), 애디슨병, 항인지질 항체 증후군(APS), 재생 불량성 빈혈, 자가면역 간염, 셀리악병, 크론병, 당뇨병(1형), 굿패스처 증후군, 그레이브스병, 길랑-바레 증후군(GBS), 하시모토병, 염증성 장 질환, 홍반성 루푸스, 중증 근무력증, 간대경련-근간대경련 증후군(OMS), 시신경염, 오드 갑상선염, 골관절염, 포도막염, 친포창, 다발성 관절염, 원발성 담즙성 간경변, 라이터 증후군, 타카야스 동맥염, 측두 동맥염, 온난 자가면역성 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 전신성 탈모증, 샤가스병, 만성 피로 증후군, 자율신경 이상, 자궁내막증, 화농성 한선염, 간질성 방광염, 신경근 긴장증, 유육종증, 경피증, 궤양성 대장염, 백반, 외음부 통증, 맹장염, 동맥염, 관절염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 용모양막염, 대장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부근염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 전장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유조직염, 위염, 위장염, 치은염, 간염, 한선염, 회장염, 홍채염, 후두염, 유선염, 뇌막염, 척수염, 심근염, 근염, 신장염, 배꼽염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심막염, 복막염, 인두염, 늑막염, 정맥염, 간질성 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비강염, 구내염, 윤향막염, 건염, 편도염, 포도막염, 질염, 혈관염, 또는 외음부염을 포함한다.

[0154] 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체는 감염, 감염과 관련된 내독소 쇼크, 관절염, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 전신 발병형 소아 특발성 관절염(JIA), 전신 홍반성 루푸스(SLE), 천식, 골반 염증성 질환, 알츠하이머 병, 크론병, 궤양성 대장염, 과민성 장 증후군, 케슬만병, 강직성 척추염, 피부근염, 포도막염, 페이로니병, 셀리악병, 담낭 질환, 모소 질환, 복막염, 건선, 혈관염, 수술적 유착, 뇌졸중, 1형 당뇨병, 라임 관절염, 수막뇌염, 중추 및 말초 신경계의 면역 매개 염증성 장애, 자가면역 장애, 췌장염, 수술로 인한 외상, 이식편 대 숙주

질환, 이식 거부, 심장 질환, 골 흡수, 화상 환자, 심근 경색, 파렛병, 골다공증, 폐혈증, 간/폐 섬유증, 치주염, 위산감소증, 고형 종양(신장 세포 암종), 전립선 및 방광암, 췌장암, 신경암, 및 B 세포 악성 종양(예를 들어, 캐슬만병, 특정 림프종, 만성 림프구성 백혈병 및 다발성 골수종)의 치료에 사용된다.

[0155] 일부 실시양태에서, 치료되는 대상체는 인간과 같은 포유동물이다. 다른 경우에, 포유동물은 마우스, 래트, 고양이, 개, 토끼, 돼지, 양, 말, 소, 염소, 게르빌루스쥐(gerbil), 햄스터, 기니 피그, 원숭이 또는 임의의 다른 포유동물이다. 많은 상기 포유동물은 염증성 질환, 고형 종양 및/또는 다른 암을 포함하는 특정 질환 또는 장애에 대한 전임상 모델로서 관련 기술 분야에 공지된 대상체일 수 있다(예를 들어, [Talmadge et al., 2007 Am. J. Pathol. 170:793]; [Kerbel, 2003 Canc. Biol. Therap. 2(4 Suppl 1):S134]; [Man et al., 2007 Canc. Met. Rev. 26:737]; [Cespedes et al., 2006 Clin. Transl Oncol. 8:318]).

[0156] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 제2 작용제와 함께 포유동물의 질환, 병태 또는 장애를 치료하기 위해 본 개시내용의 항체를 사용하는 방법을 제공한다. 제2 작용제는 항체와 함께, 항체 투여 전 또는 후에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 항바이러스제이다. 항바이러스제는 텔라프레비르, 보체프레비르, 세미프레비르, 소포스부비르, 다클라스타비르, 아수나프레비르, 라미부딘, 아데포비르, 엔테카비르, 테노포비르, 텔비부딘, 인터페론 알파 및 폐길화된 인터페론 알파를 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 다른 실시양태에서, 제2 작용제는 본원에서 설명되는 염증성 병태의 증상을 경감시키는 작용을 하는 작용제이다. 항염증제는 비스테로이드계 항염증성 약물(NSAID) 및 코르티코스테로이드를 포함한다. NSAID는 살리실레이트, 예컨대 아세틸살리실산, 디플루니살, 살리실산 및 살살레이트; 프로피온산 유도체, 예컨대 이부프로펜, 나프록센, 텍시부프로펜, 텍스케토프로펜, 플루르비프로펜, 옥사프로진, 페노프로펜, 록소프로펜, 및 케토프로펜; 아세트산 유도체, 예컨대 인도메타신, 디클로페낙, 톨메탄, 아세클로페낙, 숄리다, 나부메톤, 에토돌락, 및 케토롤락; 에놀산 유도체, 예컨대 피록시카, 로르녹시카, 벨록시카, 이속시카, 테녹시카, 페닐부타존, 및 드록시카; 안트라닐산 유도체, 예컨대 메페남산, 플루페남산, 메클로페남산, 및 톨페남산; 선택적 COX-2 억제제, 예컨대 셀렉코시브, 루미라코시브, 로페코시브, 에토리코시브, 발데코시브, 피로코시브, 및 파레코시브; 숄폰아닐리드, 예컨대 니메술리드; 및 클로닉신 및 리코켈론과 같은 기타 작용제를 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 코르티코스테로이드는 코르티손, 텍사메타손, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니손 및 프레드니솔론을 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

[0157] 일부 실시양태에서, 제2 작용제는 면역억제제이다. 대상 항체와 조합하여 사용될 수 있는 면역억제제는 다음을 포함하고 이로 제한되지 않는다: 히드록시클로로퀸, 숄파살라진, 레플루노미드, 에타네르셉트, 인플릭시맵, 아달리무맵, D-페니실라민, 경구 금 화합물, 주사 가능한 금 화합물(근육내 주사), 미노사이클린, 티오말산 금 나트륨, 오라노핀, D-페니실라민, 로벤자리트, 부실라민, 아크타리트, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 메토티렉세이트, 미조리빈, 시클로스포린, 및 타크롤리무스.

[0158] 추가의 실시양태에서, 제2 작용제는 항암제(예를 들어, 화학치료제)이다. 화학치료제는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다: 유사 분열 억제제, 알킬화제, 항대사물질, 삼입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항호르몬, 혈관신생 억제제 및 항안드로젠. 화학치료제, 세포독성제 및 비핵티드 소분자의 비제한적인 예는 글리벡(Gleevec)®(이마티닙 메실레이트), 벨케이드(Velcade)®(보르테조미드), 카소텍스(비칼루타미드), 이레싸(Iressa)®(게피티닙) 및 아드리아마이신, 및 화학치료제의 호스트를 포함한다. 화학치료제의 비제한적 예는 다음을 포함한다: 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 시클로스포스파미드(CYTOXAN™); 알킬 숄포네이트, 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민, 예컨대 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리에틸올로멜라민; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노베티친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노미신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 카소텍스(Casodex)™, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 미코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물질, 예컨대 메토티렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 염산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토티렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린,

티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록스우리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스트라톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK.R™; 라족산; 시조프란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 우레탄; 빈테신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁산, 예를 들어 파크리탁셀(TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology(미국 뉴저지주 프린스턴 소재)) 및 도세탁셀(TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer(프랑스 앙토니 소재)); 레티노산; 에스페라미신; 카페시타빈; 및 상기 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함한다. 또한, 적절한 화학치료 세포 킨디셔너로서, 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항호르몬제, 예컨대 항에스트로겐, 예를 들어 타목시펜, (Nolvadex™), 탈록시펜, 아로마타제 억제제 4(5)-이미다졸, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY 117018, 오나프리스톤 및 토레미펜(Fareston); 및 항안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드, 및 고세렐린; 클로람부실; 겐시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토티렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드(VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포시드; 다우노마이신; 아미노프테린; 크셀로다; 이반드로네이트; 캄프토테신-11(CPT-11); 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴(DMF0)이 포함된다. 필요한 경우, 대상 항체 또는 그의 단편은 통상적으로 처방되는 항암 약물, 예컨대 허셉틴(Herceptin)®, 아바스틴(Avastin)®, 에르비투스(Erbix)®, 리툭산(Rituxan)®, 탁솔®, 아리미덱스(Arimidex)®, 탁스테레(Taxotere)®, ABVD, AVICINE, 아바고보맷, 아크리딘 카르복스아미드, 다데카투무맷, 17-N-알릴아미노-17-테메톡시겔다나마이신, 알파라딘, 압보시딕, 3-아미노피리딘-2-카르복살데히드 티오세미카르바존, 아모나파이드, 안트라센디온, 항-CD22 면역독소, 항신생물, 항종양형성 허브, 아파지쿠온, 아티프리모드, 아자티오프린, 벨로테칸, 벤다무스틴, BIBW 2992, 비리코다, 브로스탈리신, 브리오스타틴, 부티오닌 솔폭시민, CBV(화학요법), 칼리쿨린, 세포 주기 비특이적 항신생물제, 디클로로아세트산, 디스코데르몰리드, 엘사미트루신, 에노시타빈, 에포틸론, 에리블린, 에베롤리무스, 엑사테칸, 엑시술린드, 페루기놀, 포로데신, 포스페스트롤, ICE 화학요법, IT-101, 이백손, 이미퀴모드, 인돌로카르바졸, 이로풀벤, 라니퀴다르, 라로탁셀, 레날리도미드, 루칸톤, 루르토테칸, 마포스파미드, 미토줄로미드, 나폭시딘, 네다플라틴, 올라파립, 오르타탁셀, PAC-1, 파우파우, 픽산트론, 프로테아솜 억제제, 레베카마이신, 레시퀴모드, 루비테칸, SN-38, 살리노스포르아미드 A, 사파시타빈, 스탠포드 V, 스와인소닌, 탈라포르핀, 타리퀴다르, 테가푸르-우라실, 테모다르, 테세탁셀, 트리플라틴 테트라니트레이트, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈, 유라무스틴, 바디메잔, 빈플루린, ZD6126 및 조수퀴다르와 조합하여 사용될 수 있다.

[0159] 특정 용량은 선택된 특정 항체, 시행될 투여 계획, 항체의 다른 작용제와의 조합 투여 여부, 투여 시기, 항체가 투여되는 조직, 및 항체가 운반되는 물리적 전달 시스템에 따라 달라질 것이다. 일부 실시양태에서, 항체는 치료 주기에 걸쳐 평균적으로 주당 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 또는 70 mg의 범위 내에서 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 항체는 주당 약 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 또는 55 mg의 범위 내에서 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체는 주당 약 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 또는 55 mg의 범위 내에서 대상체에게 투여된다.

[0160] 일부 실시양태에서, 항체는 치료 주기에 걸쳐 평균적으로 1일당 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 또는 10 mg 초과와 양으로 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 항체는 치료 주기에 걸쳐 평균적으로 1일당 약 6 내지 10 mg, 약 6.5 내지 9.5 mg, 약 6.5 내지 8.5 mg, 약 6.5 내지 8 mg, 또는 약 7 내지 9 mg의 양으로 대상체에게 투여된다.

[0161] 일부 실시양태에서, 항체는 1일당 약 0.01 mg/kg 내지 50 mg/kg의 범위 내에서, 예컨대 1일당 약 0.01 mg/kg, 0.02 mg/kg, 0.03 mg/kg, 0.04 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.06 mg/kg, 0.07 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.09 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 16 mg/kg, 17 mg/kg, 18 mg/kg, 19 mg/kg, 20 mg/kg, 25

mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 또는 50 mg/kg, 또는 대략 이들 값 미만, 또는 대략 이들 값 초과
 의 양으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 항체는 1주당 약 0.1 mg/kg 내지 400 mg/kg의 범위 내
 에서, 예컨대 1주당 0.1 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.8
 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40
 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg, 250 mg/kg, 300 mg/kg, 350 mg/kg, 또는
 400mg/kg 또는 대략 이들 값 미만, 또는 대략 이들 값 초과 의 양으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서,
 항체는 1개월당 약 0.4 mg/kg 내지 1500 mg/kg의 범위 내에서, 예컨대 1개월당 0.4 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1
 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50
 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg, 250 mg/kg, 300 mg/kg, 350 mg/kg, 400 mg/kg, 450 mg/kg, 500
 mg/kg, 550 mg/kg, 600 mg/kg, 650 mg/kg, 700 mg/kg, 750 mg/kg, 800 mg/kg, 850 mg/kg, 900 mg/kg, 950
 mg/kg, 또는 1000mg/kg 또는 대략 이들 값 미만, 또는 대략 이들 값 초과 의 양으로 대상체에게 투여된다. 일부
 실시양태에서, 항체는 1주당 약 0.1 mg/m² 내지 200 mg/m²의 범위 내에서, 예컨대 1주당 약 1 mg/m², 5 mg/m²,
 10 mg/m², 15 mg/m², 20 mg/m², 25 mg/m², 30 mg/m², 35 mg/m², 40 mg/m², 45 mg/m², 50 mg/m², 55 mg/m², 60
 mg/m², 65 mg/m², 70 mg/m², 75 mg/m², 100 mg/m², 125 mg/m², 150 mg/m², 175 mg/m², 또는 200 mg/m² 또는 대략
 이들 값 미만, 또는 대략 이들 값 초과 의 양으로 대상체에게 투여된다. 표적 용량은 단일 용량으로 투여될 수
 있다. 대안으로, 표적 용량은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20,
 25, 30회 또는 그 초과의 투여로 투여될 수 있다. 예를 들어, 1주당 약 1 mg/kg의 용량은 매주 약 1 mg/kg의 용
 량으로, 2주마다 약 2 mg/kg의 용량으로, 또는 4주마다 약 4 mg/kg의 용량으로 전달될 수 있다. 투여 계획은 본
 원에서 설명되는 임의의 투여 계획을 비롯하여 본원에서 설명되는 임의의 요법에 따라 반복될 수 있다. 일부 실
 시양태에서, 항체는 약 0.1 mg/m² 내지 500 mg/m²의 범위 내에서, 예컨대 약 1 mg/m², 5 mg/m², 10 mg/m², 15
 mg/m², 20 mg/m², 25 mg/m², 30 mg/m², 35 mg/m², 40 mg/m², 45 mg/m², 50 mg/m², 55 mg/m², 60 mg/m², 65 mg/m²,
 70 mg/m², 75 mg/m², 100 mg/m², 130 mg/m², 135 mg/m², 155 mg/m², 175 mg/m², 200 mg/m², 225 mg/m², 250
 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 420 mg/m², 450 mg/m², 또는 500 mg/m² 또는 대략 이들 값 미만, 또는
 대략 이들 값 초과 의 양으로 대상체에게 투여된다.

[0162] 항체의 용량은 약, 적어도 약 또는 최대 약 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35,
 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350,
 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850,
 875, 900, 925, 950, 975, 1000 mg 또는 mg/kg, 또는 이들로부터 유도될 수 있는 임의의 범위일 수 있다.
 mg/kg의 투여량은 대상체의 총 체중 1 kg당 항체의 mg 단위의 양을 의미하는 것으로 고려된다. 다수의 용량이
 환자에게 제시될 때, 용량은 그 양에서 상이할 수 있거나 또는 동일할 수 있는 것으로 고려된다.

[0163] 약학 조성물

[0164] 또 다른 측면에서, 대상 항체 또는 그의 기능적 단편, 및 불활성 고체 희석제 및 충전제, 희석제, 멸균 수용액
 및 다양한 유기 용매, 투과 증강제, 가용화제 및 보조제를 포함하고 이로 제한되지 않는 약학적으로 허용되는
 담체, 부형제, 또는 안정화제를 포함하는 약학 조성물이 본원에서 제공된다(Remington's Pharmaceutical
 Sciences 16th edition, Osol, A. Ed.(1980)).

[0165] 대상 약학 조성물은 예를 들어 정제, 캡슐, 환제, 분말, 서방형 제제, 용액, 현탁액으로서 경구 투여를 위해,
 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀전으로서 비경구 주사를 위해, 연고 또는 크림으로서 국소 투여를 위해 또는 좌제
 로서 직장 투여를 위해 적합한 형태일 수 있다. 서방형 제제의 적합한 예는 항체를 함유하는 고체 소수성 중합
 체의 반투과성 매트릭스를 포함하며, 상기 매트릭스는 성형품, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다.
 서방형 매트릭스의 예는 폴리에스테르, 히드로겔(예를 들어, 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리
 (비닐알콜)), 폴리락티드(미국 특허 제3,777,199호), L-글루탐산과 γ-에틸-L-글루타마이트의 공중합체, 비분해
 가능 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해 가능 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 LUPRON DEPOT™(락트산-글리콜산
 공중합체 및 류프롤리드 아세테이트로 이루어진 주사 가능한 미세구) 및 폴리-D-(-)-3-히드록시부티르산을 포함
 한다. 일부 서방형 제제는 몇 주에서 몇 개월 또는 심지어 최대 몇 년에 걸쳐 분자를 방출할 수 있다. 일부 실
 시양태에서, 대상 약학 조성물은 본원에서 설명되는 대상 항체를 적어도 몇 주 동안, 예컨대 적어도 1주, 2주,
 3주 또는 4주 동안 방출한다. 추가의 실시양태에서, 대상 약학 조성물은 본원에서 설명되는 대상 항체를 몇 개

월 동안, 예컨대 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월 동안 방출한다.

- [0166] 약학 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태일 수 있다. 상기 약학 조성물은 활성 성분으로서 항체 또는 그의 기능적 단편을 추가로 포함할 수 있고, 통상적인 제약 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 또한, 다른 의약 또는 제약 작용제, 담체, 보조제 등을 포함할 수 있다.
- [0167] 예시적인 비경구 투여 형태는 멸균 수용액, 예를 들어 수성 프로필렌 글리콜 또는 텍스트로스 용액 내의 활성 폴리펩티드 및/또는 PEG-변형 폴리펩티드의 용액 또는 현탁액을 포함한다. 이러한 투여 형태는 필요한 경우, 히스티딘 및/또는 포스페이트와 같은 염으로 적절하게 완충될 수 있다.
- [0168] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 대상 항체 또는 그의 기능적 단편 및 주사에 적합한 제약 부형제를 함유하는 주사용 약학 조성물을 제공한다. 이러한 조성물 내의 성분의 예 및 작용제의 양은 본원에서 설명되는 바와 같다.
- [0169] 본 개시내용의 조성물이 주사에 의한 투여를 위해 혼입될 수 있는 형태는 참기름, 옥수수 기름, 면실유 또는 땅콩 기름뿐만 아니라, 엘릭시르, 만니톨, 텍스트로스 또는 멸균 수용액 및 유사한 제약 비히클을 함유하는 수성 현탁액 또는 오일 현탁액, 또는 에멀전을 포함한다.
- [0170] 염수 내의 수용액을 주사를 위해 사용할 수 있다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등 (및 이들의 적합한 혼합물), 시클로텍스트린 유도체 및 식물성 오일이 또한 사용될 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지를 위해 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살에 의해 유도될 수 있다.
- [0171] 멸균 주사 가능 용액은 본 개시내용의 항체 또는 그의 기능적 단편을 적절한 용매 중에 상기 열거된 다양한 다른 성분과 함께 원하는 양으로 혼입시킨 후, 멸균 여과함으로써 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균된 활성 성분을 기본적인 분산매 및 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 혼입함으로써 제조된다. 멸균 주사 가능 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 특정 제조 방법은 이전에 멸균 여과된 그의 용액으로부터 활성 성분 분말 및 임의의 추가의 원하는 성분을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조 기술이다.
- [0172] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 항체 또는 그의 기능적 단편, 및 경구 투여에 적합한 제약 부형제를 함유하는, 경구 투여를 위한 약학 조성물을 제공한다.
- [0173] 일부 실시양태에서, (i) 유효량의 본 개시내용의 항체 또는 그의 기능적 단편; (ii) 유효량의 제2 작용제; 및 (iii) 경구 투여에 적합한 제약 부형제를 함유하는, 경구 투여를 위한 고체 약학 조성물이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 추가로 (iv) 유효량의 제3 작용제를 함유한다.
- [0174] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 경구 섭취에 적합한 액체 약학 조성물이다. 경구 투여에 적합한 약학 조성물은 미리 결정된 양의 활성 성분을 분말로서, 또는 과립, 용액, 또는 수성 또는 비수성 액체 내의 현탁액, 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전 내에 각각 함유하는 캡슐, 카세제 또는 정제 또는 액체 또는 에어로졸 스프레이와 같은 별개의 투여 형태로 제공될 수 있다. 이러한 투여 형태는 임의의 약학 방법에 의해 제조될 수 있으며, 전형적으로 활성 성분을 하나 이상의 필요한 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미세하게 분할된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 긴밀하게 혼합한 후, 필요한 경우 생성물을 목적하는 형태로 성형함으로써 제조된다.
- [0175] 본 개시내용은 물이 일부 폴리펩티드의 분해를 촉진할 수 있기 때문에, 활성 성분을 포함하는 무수 약학 조성물 및 투여 형태를 추가로 포함한다. 예를 들어, 보관 수명 또는 제제의 시간 경과에 따른 안정성과 같은 특징을 결정하기 위해 장기간 보관을 시뮬레이션하는 수단으로서 물을 제약 기술에서 첨가할 수 있다(예를 들어, 5%). 무수 약학 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습도 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 락토스를 함유하는 약학 조성물 및 투여 형태는 제조, 포장 및/또는 보관 동안 습기 및/또는 습도와 관련된 실질적인 접촉이 예상되는 경우, 무수 상태로 제조될 수 있다. 무수 약학 조성물은 그의 무수 성질이 유지되도록 제조되고 보관될 수 있다. 따라서, 무수 조성물은 적절한 처방 키트(formulary kit)에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 알려진 물질을 사용하여 포장될 수 있다. 적합한 포장의 예는 기밀 밀봉된 (hermetically sealed) 호일, 플라스틱 등, 단위 투여 용기, 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하고, 이로 제한되지 않는다.
- [0176] 본 개시내용의 항체는 통상적인 제약학적 배합 기술에 따라 제약 담체와 긴밀한 혼합물로 조합될 수 있다. 담체

는 투여를 위해 필요한 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태를 위한 조성물을 제조함에 있어서, 경구 액체 제제(예컨대, 현탁액, 용액 및 엘릭시르) 또는 에어로졸의 경우 예를 들어 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제, 착색제 등과 같은 임의의 통상적인 제약학적 매질이 담체로서 사용될 수 있거나; 또는 경구 고체 제제의 경우 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제 및 봉쇄제와 같은 담체가, 일부 실시양태에서 락토스를 사용하지 않으면서 사용될 수 있다. 예를 들어, 적합한 담체는 고체 경구 제제에서 분말, 캡슐 및 정제를 포함한다. 원한다면, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0177] 약학 조성물 및 투여 형태에 사용하기 적합한 결합제는 옥수수 전분, 감자 전분 또는 다른 전분, 젤라틴, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 다른 알기네이트, 분말화된 트라가칸트, 구아 검, 셀룰로스 및 그의 유도체(예를 들어, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 예비 젤라틴화된 전분, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스 및 이들의 혼합물을 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

[0178] 약학 조성물 및 투여 형태에 사용하기 적합한 충전제의 예는 탈크, 탄산칼슘(예를 들어, 과립 또는 분말), 미세 결정질 셀룰로스, 분말화된 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비 젤라틴화된 전분 및 이들의 혼합물을 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

[0179] 수성 환경에 노출될 때 봉쇄되는 정제를 제공하기 위해 조성물에 봉쇄제가 사용될 수 있다. 너무 많은 봉쇄제는 병 내에서 봉쇄될 수 있는 정제를 생산할 수 있다. 봉쇄제가 너무 적으면 봉쇄가 불충분하게 발생할 수 있고, 따라서 투여 형태로부터 활성 성분(들)의 방출 속도 및 정도를 변경할 수 있다. 따라서, 활성 성분(들)의 방출을 유해하게 변경할 정도로 너무 적지도 너무 많지도 않은 충분한 양의 봉쇄제가 투여 형태를 형성하기 위해 사용될 수 있다. 사용되는 봉쇄제의 양은 제제의 유형 및 투여 방식에 따라 달라질 수 있으며, 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 쉽게 인식될 수 있다. 약 0.5 내지 약 15 중량%의 봉쇄제, 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 봉쇄제가 약학 조성물에 사용될 수 있다. 약학 조성물 및 투여 형태를 형성하기 위해 사용될 수 있는 봉쇄제는 아가, 알긴산, 탄산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크틸린 칼슘, 전분 글리콜산나트륨, 감자 또는 타피오카 전분, 기타 전분, 예비 젤라틴화된 전분, 다른 전분, 점토, 다른 알긴, 다른 셀룰로스, 검 또는 이들의 혼합물을 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

[0180] 약학 조성물 및 투여 형태를 형성하기 위해 사용될 수 있는 윤활제는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 광유, 경광유, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜, 스테아르산, 소듐 라우릴 술페이트, 탈크, 수소화 식물성 오일(예를 들어, 땅콩 기름, 면실유, 해바라기 기름, 참기름, 올리브유, 옥수수 기름 및 대두 기름), 스테아르산아연, 에틸 올레이트, 에틸 라우레이트, 아가 또는 이들의 혼합물을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 추가의 윤활제는 예를 들어, 실로이드 실리카겔, 합성 실리카의 응고된 에어로졸 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 윤활제는 약학 조성물의 약 1 중량% 미만의 양으로 선택적으로 첨가될 수 있다.

[0181] 경구 투여를 위해 수성 현탁액 및/또는 엘릭시르가 요구되는 경우, 그 안의 활성 성분은 희석제, 예컨대 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 이들의 다양한 조합물과 함께, 다양한 감미제 또는 향미제, 착색제 또는 염료, 및 원한다면 유화제 및/또는 현탁화제와 조합될 수 있다.

[0182] 정제는 코팅되지 않거나 또는 위장관에서의 봉쇄 및 흡수를 지연시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있고, 이에 의해 보다 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공할 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제제는 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 기름, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0183] 약학 조성물 및 투여 형태를 형성하기 위해 사용될 수 있는 계면활성제는 친수성 계면활성제, 친유성 계면활성제 및 이들의 혼합물을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 즉, 친수성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있거나, 친유성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있거나, 또는 적어도 하나의 친수성 계면활성제와 적어도 하나의 친유성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있다.

[0184] HLB 값이 보다 낮은 계면활성제는 친유성 또는 소수성이 보다 높고, 오일 내에서의 용해도가 보다 크고, HLB 값이 보다 높은 계면활성제는 친수성이 보다 높고, 수용액 내에서의 용해도가 보다 크다. 친수성 계면활성제는

HLB 값이 약 10보다 큰 화합물뿐만 아니라, HLB 척도가 그에 대해 일반적으로 적용될 수 없는 음이온성, 양이온성 또는 양쪽성 이온 화합물인 것으로 일반적으로 간주된다. 유사하게, 친유성(즉, 소수성) 계면활성제는 약 10 이하의 HLB 값을 갖는 화합물이다. 그러나, 계면활성제의 HLB 값은 산업, 제약 및 화장품 에멀전의 제제화에 일반적으로 사용되는 대략적인 가이드일 뿐이다.

[0185] 친수성 계면활성제는 이온성 또는 비이온성일 수 있다. 적합한 이온성 계면활성제는 알킬암모늄 염; 푸시드산 염; 아미노산, 올리고펩티드 및 폴리펩티드의 지방산 유도체; 아미노산, 올리고펩티드 및 폴리펩티드의 글리세리드 유도체; 레시틴 및 수소화된 레시틴; 리소레시틴 및 수소화된 리소레시틴; 인지질 및 그의 유도체; 리소인지질 및 그의 유도체; 카르니틴 지방산 에스테르 염; 알킬술페이트의 염; 지방산 염; 나트륨 도큐세이트; 아실락틸레이트; 모노- 및 디-글리세리의 모노- 및 디-아세틸화 타르타르산 에스테르; 숙시닐화 모노- 및 디-글리세리드; 모노- 및 디-글리세리드의 시트르산 에스테르; 및 이들의 혼합물을 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

[0186] 상기 군 내에서, 이온성 계면활성제는 예로서 레시틴, 리소레시틴, 인지질, 리소인지질 및 그의 유도체; 카르니틴 지방산 에스테르 염; 알킬술페이트의 염; 지방산 염; 나트륨 도큐세이트; 아실락틸레이트; 모노- 및 디-글리세리의 모노- 및 디-아세틸화 타르타르산 에스테르; 숙시닐화 모노- 및 디-글리세리드; 모노- 및 디-글리세리드의 시트르산 에스테르; 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0187] 이온성 계면활성제는 레시틴, 리소레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜글리세롤, 포스파티드산, 포스파티딜세린, 리소포스파티딜콜린, 리소포스파티딜에탄올아민, 리소포스파티딜글리세롤, 리소포스파티드산, 리소포스파티딜세린, PEG-포스파티딜에탄올아민, PVP-포스파티딜에탄올아민, 지방산의 락틸산 에스테르, 스테아로일-2-락틸레이트, 스테아로일 락틸레이트, 숙시닐화 모노글리세리드, 모노/디글리세리드의 모노/디아세틸화 타르타르산 에스테르, 모노/디글리세리드의 시트르산 에스테르, 콜릴사르코신, 카프로에이트, 카프릴레이트, 카프레이트, 라우레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 올레에이트, 리시놀레에이트, 리놀레에이트, 리놀레네이트, 스테아레이트, 라우릴 술페이트, 테라세실 술페이트, 도큐세이트, 라우로일 카르니틴, 팔미토일 카르니틴, 미리스토일 카르니틴, 및 이들의 염 및 혼합물의 이온화된 형태일 수 있다.

[0188] 친수성 비이온성 계면활성제는 알킬글루코시드; 알킬말토시드; 알킬티오글루코시드; 라우릴 마크로글리세리드; 폴리옥시알킬렌 알킬 에테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르; 폴리옥시알킬렌 알킬페놀, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 알킬 페놀; 폴리옥시알킬렌 알킬 페놀 지방산 에스테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 지방산 모노에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜 지방산 디에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리글리세롤 지방산 에스테르; 폴리옥시알킬렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 글리세리드, 식물성 오일, 수소화 식물성 오일, 지방산 및 스테롤로 이루어진 군의 적어도 하나의 구성원과 폴리올의 친수성 에스테르 교환 생성물; 폴리옥시에틸렌 스테롤, 그의 유도체 및 유사체; 폴리옥시에틸화 비타민 및 그의 유도체; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체; 및 이들의 혼합물; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르, 및 트리글리세리드, 식물성 오일 및 수소화 식물성 오일로 이루어진 군의 적어도 하나의 구성원과 폴리올의 친수성 에스테르 교환 생성물을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 폴리올은 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비톨, 프로필렌 글리콜, 펜타에리트리톨 또는 사카라이드일 수 있다.

[0189] 다른 친수성 비이온성 계면활성제는 비제한적으로 PEG-10 라우레이트, PEG-12 라우레이트, PEG-20 라우레이트, PEG-32 라우레이트, PEG-32 디라우레이트, PEG-12 올레에이트, PEG-15 올레에이트, PEG-20 올레에이트, PEG-20 디올레에이트, PEG-32 올레에이트, PEG-200 올레에이트, PEG-400 올레에이트, PEG-15 스테아레이트, PEG-32 디스테아레이트, PEG-40 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, PEG-20 디라우레이트, PEG-25 글리세릴 트리올레에이트, PEG-32 디올레에이트, PEG-20 글리세릴 라우레이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-20 글리세릴 스테아레이트, PEG-20 글리세릴 올레에이트, PEG-30 글리세릴 올레에이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-40 글리세릴 라우레이트, PEG-40 팜핵유, PEG-50 수소화 피마자유, PEG-40 피마자유, PEG-35 피마자유, PEG-60 피마자유, PEG-40 수소화 피마자유, PEG-60 수소화 피마자유, PEG-60 옥수수 기름, PEG-6 카프레이트/카프릴레이트 글리세리드, PEG-8 카프레이트/카프릴레이트 글리세리드, 폴리글리세릴-10 라우레이트, PEG-30 콜레스테롤, PEG-25 파이트 스테롤, PEG-30 소야 스테롤, PEG-20 트리올레에이트, PEG-40 소르비탄 올레에이트, PEG-80 소르비탄 라우레이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, POE-9 라우릴 에테르, POE-23 라우릴 에테르, POE-10 올레일 에테르, POE-20 올레일 에테르, POE-20 스테아릴 에테르, 토크페릴 PEG-100 숙시네이트, PEG-24 콜레스테롤, 폴리글리세릴-10 올레에이트, 트윈(Tween) 40, 트윈 60, 수크로스 모노스테아레이트, 수크로스 모노라우레이트, 수크로스 모노팔미테이트, PEG 10-100 노닐 페놀 시리즈, PEG 15-100 옥틸 페놀 시리즈 및 폴록사머를 포함한다.

- [0190] 적합한 친유성 계면활성제는 단지 예로서 지방 알콜; 글리세롤 지방산 에스테르; 아세틸화 글리세롤 지방산 에스테르; 저급 알콜 지방산 에스테르; 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르; 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리옥시에틸화 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르; 당 에스테르; 당 에테르; 모노- 및 디-글리세리드의 락트산 유도체; 글리세리드, 식물성 오일, 수소화 식물성 오일, 지방산 및 스테롤로 이루어진 군의 적어도 하나의 구성원과 폴리에틸렌 글리콜의 소수성 에스테르 교환 생성물; 지용성 비타민/비타민 유도체; 및 이들의 혼합물을 포함한다. 이 군 내에서, 바람직한 친유성 계면활성제는 글리세롤 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물을 포함하거나, 또는 식물성 오일, 수소화 식물성 오일 및 트리글리세리드로 이루어진 군의 적어도 하나의 구성원과 폴리에틸렌 글리콜의 소수성 에스테르 교환 생성물이다.
- [0191] 한 실시양태에서, 조성물은 화합물의 양호한 가용화 및/또는 용해를 보장하고 화합물의 침전을 최소화하기 위한 가용화제를 포함한다. 이는 비경구 사용을 위한 조성물, 예를 들어 주사용 조성물에 특히 유리할 수 있다. 가용화제는 또한 친수성 약물 및/또는 다른 성분, 예컨대 계면활성제의 용해도를 증가시키거나 조성물을 안정한 또는 균질한 용액 또는 분산액으로서 유지시키기 위해 첨가될 수 있다.
- [0192] 적합한 가용화제의 예는 다음을 포함하고, 이로 제한되지 않는다: 알콜 및 폴리에틸렌, 예컨대 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 벤질 알콜, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄디올 및 그의 이성질체, 글리세롤, 펜타에리트리톨, 소르비톨, 만니톨, 트랜스쿠톨, 디메틸 이소소르비드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 기타 셀룰로스 유도체, 시클로덱스트린 및 시클로덱스트린 유도체; 평균 분자량이 약 200 내지 약 6000인 폴리에틸렌 글리콜의 에테르, 예컨대 테트라히드포프루필 알콜 PEG 에테르 (글리코푸롤) 또는 메톡시 PEG; 아마이드 및 다른 질소 함유 화합물, 예컨대 2-피롤리돈, 2-피페리돈, ϵ -카프로락탐, N-알킬피롤리돈, N-히드록시알킬피롤리돈, N-알킬피페리돈, N-알킬카프로락탐, 디메틸아세트아미드 및 폴리비닐피롤리돈; 에스테르, 예컨대 에틸 프로피오네이트, 트리부틸시트레이트, 아세틸 트리에틸시트레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 에틸 부티레이트, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜 모노아세테이트, 프로필렌 글리콜 디아세테이트, ϵ -카프로락톤 및 그의 이성질체, δ -발레로락톤 및 그의 이성질체, β -부티로락톤 및 그의 이성질체; 및 관련 기술 분야에 알려진 다른 가용화제, 예컨대 디메틸 아세트아미드, 디메틸 이소소르비드, N-메틸 피롤리돈, 모노옥타노인, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 및 물.
- [0193] 가용화제의 혼합물이 또한 사용될 수 있다. 그 예는 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-히드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 시클로덱스트린, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 200-100, 글리코푸롤, 트랜스쿠톨, 프로필렌 글리콜, 및 디메틸 이소소르비드를 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 특히 바람직한 가용화제는 소르비톨, 글리세롤, 트리아세틴, 에틸 알콜, PEG-400, 글리코푸롤 및 프로필렌 글리콜을 포함한다.
- [0194] 포함될 수 있는 가용화제의 양은 특별히 제한되지 않는다. 주어진 가용화제의 양은 생체 수용 가능한 양으로 제한될 수 있으며, 이는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 일부 상황에서, 예를 들어 약물의 농도를 최대화하기 위해, 생체 수용 가능한 양을 훨씬 초과하는 양의 가용화제를 포함하는 것이 유리할 수 있고, 과량의 가용화제는 조성물을 대상체에 제공하기 전에 증류 또는 증발과 같은 통상적인 기술을 사용하여 제거될 수 있다. 따라서, 존재한다면, 가용화제는 약물 및 다른 부형제의 조합된 중량을 기준으로 할 때, 10%, 25%, 50%, 100% 또는 최대 약 200%의 중량비로 존재할 수 있다. 원한다면, 5%, 2%, 1% 또는 심지어 그 미만과 같은 매우 소량의 가용화제를 또한 사용할 수 있다. 일반적으로, 가용화제는 약 1 내지 약 100 중량%, 보다 일반적으로는 약 5 내지 약 25 중량%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0195] 상기 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 첨가제 및 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 첨가제 및 부형제는 비제한적으로, 점착방지제, 소포제, 완충제, 중합제, 산화방지제, 보존제, 킬레이팅제, 점도조절제, 장성 부여제, 향미제, 착색제, 착취제(odorant), 불투명화제, 현탁화제, 결합제, 충전제, 가소화제, 윤활제, 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0196] 또한, 가공을 용이하게 하거나, 안정성을 향상시키거나, 또는 다른 이유로 산 또는 염기가 조성물에 혼입될 수 있다. 약학적으로 허용되는 염기의 예는 아미노산, 아미노산 에스테르, 수산화암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화알루미늄, 탄산칼슘, 수산화마그네슘, 규산마그네슘알루미늄, 합성 규산알루미늄, 합성 히드로칼사이트, 수산화마그네슘알루미늄, 디이소프로필에틸아민, 에탄올아민, 에틸렌디아민, 트리에탄올아민, 트리에틸아민, 트리아이소프로판올아민, 트리메틸아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄(TRIS) 등을 포함한

다. 또한, 약학적으로 허용되는 산, 예컨대 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸술폰산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 히드로퀴노술폰산, 이소아스코르브산, 락트산, 말레산, 옥살산, 파라-브로모페닐술폰산, 프로피온산, p-톨루엔술폰산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔술폰산, 요산 등의 염인 염기가 적합하다. 다양성자 산의 염, 예컨대 인산나트륨, 인산수소이나트륨 및 인산이수소나트륨이 또한 사용될 수 있다. 염기가 염인 경우, 양이온은 임의의 편리하고 약학적으로 허용되는 양이온, 예컨대 암모늄, 알칼리 금속, 알칼리 토금속 동일 수 있다. 그 예는 나트륨, 칼륨, 리튬, 마그네슘, 칼슘 및 암모늄을 포함할 수 있고, 이로 제한되지 않는다.

[0197] 적합한 산은 약학적으로 허용되는 유기 또는 무기산이다. 적합한 무기산의 예는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 붕산, 인산 등을 포함한다. 적합한 유기산의 예는 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸술폰산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 클루론산, 히드로퀴노술폰산, 이소아스코르브산, 락트산, 말레산, 메탄술폰산, 옥살산, 파라-브로모페닐술폰산, 프로피온산, p-톨루엔술폰산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔술폰산, 요산 등을 포함한다.

[0198] 본 개시내용의 또 다른 측면에서, 본 개시내용의 항체 조성물을 함유하는 단위 용량 및 사용 설명서를 포함하는 키트가 제공된다. 상기 키트는 하나 이상의 추가의 시약, 예컨대 상기한 바와 같은 면역억제 시약, 세포독성제 또는 방사성 독성제, 또는 본원에서 설명되는 하나 이상의 추가의 항체(예를 들어, 제1 인간 항체와는 별개의 항원의 에피토프에 결합하는 보완 활성을 갖는 인간 항체)를 함유하는 하나 이상의 단위 용량을 추가로 포함할 수 있다. 키트는 일반적으로 키트 성분의 의도된 용도를 나타내는 라벨을 포함한다. 용어 라벨은 키트 상에 있거나 키트와 함께 제공되거나 또는 키트에 동봉된 임의의 표기 또는 기록된 물질을 포함한다.

[0199] 본 개시내용의 키트는 또한 진단제 및/또는 다른 치료제를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 키트는 본 개시내용의 항체, 및 본원에서 설명되는 바와 같은 대상체의 질환, 병태 또는 장애의 상태 또는 존재를 진단하기 위한 진단 방법에 사용될 수 있는 진단제를 포함한다.

[0200] **실시예**

[0201] 하기 실시예는 본 발명의 다양한 실시양태를 설명하기 위한 것으로서, 본 개시내용을 어떠한 방식으로든 제한하려는 것이 아니다. 본원에서 설명되는 방법과 함께, 본 실시예는 현재 바람직한 실시양태를 나타내고, 예시적이며, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 특히 청구범위에 의해 규정되는 본 발명의 사상 내에 포함되는 본원의 변경 및 다른 용도는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 수행될 것이다.

[0202] **실시예 1: 항체의 결합 친화도 결정**

[0203] 모든 SPR 측정은 비아코어(BIAcore) 3000 기기(GE Biosciences, 미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재)에서 수행되었다. 비아코어 소프트웨어(BIAcore 3000 Control Software V3.2)는 비아코어 3000 기기의 작동 및 제어에 사용되었다. 비아코어 3000 기기로부터의 SPR 데이터의 분석을 위해 비아이밸류에이션(BiaEvaluation) 소프트웨어 V4.1을 사용하였고, 그래프 패드 프리즘(Graph Pad Prism) 소프트웨어 버전 5를 사용하여 데이터를 플로팅하였다. IL-6R에 대한 항체의 결합 친화도는 HBS-EP 완충제(10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 3.4 mM EDTA, 0.005% P20) 내에서 25°C에서 측정하였다. 친화도 연구를 위한 유속은 30 μ l/분이었다. 지시된 항체는 칩의 참조 채널의 구축을 위한 리간드로서 사용되었다. 고정된 리간드에 결합하는 분석물(sIL-6R; SBH Sciences, 미국 01760 매사추세츠주 내틱 소재)를 측정하였고, sIL-6R의 농도는 1.2 내지 100 nM(3x 희석)이었다. 각각의 샘플을 30 μ l/분의 유속으로 3분 동안 주사하여 칩 결합 항체에 결합시켰다. 다음으로, 분석물이 없는 결합 완충제를 동일한 유속으로 칩 상에 보내, 결합된 분석물의 해리를 허용하였다. 500초 후, 재생 용액(1M 포름산)을 주사하여 남은 결합 분석물을 제거하였다. 키네틱스 위저드(Kinetics Wizard) 및 수동 피팅 프로그램(둘 모두 비아이밸류에이션 소프트웨어 V4.1에 포함됨)을 사용하여 데이터를 분석하였다. K_a , k_d , K_D 및 친화도를 토실리주맵(샘플 #25)과 비교하여 표 2에 나타낸다.

[0204] <표 1-1> 예시적인 항체의 결합 친화도

샘플 #	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	상대적인 친화도
25(대조군)	1.88E+05	2.52E-04	1.34E-09	1
1	2.44E+05	1.01E-04	4.13E-10	3.2
2	1.97E+05	8.51E-05	4.32E-10	3.1
3	2.13E+05	5.80E-05	2.73E-10	4.9
5	2.66E+05	2.34E-04	8.82E-10	1.5
6	2.33E+05	6.22E-05	2.67E-10	5.0
7	2.32E+05	1.77E-04	7.63E-10	1.8
8	2.70E+05	2.41E-04	8.93E-10	1.5
9	2.39E+05	5.94E-05	2.49E-10	5.4
11	2.75E+05	2.38E-05	8.63E-11	15.5
12	2.89E+05	8.32E-05	2.88E-10	4.6
13	2.69E+05	1.00E-04	3.73E-10	3.6
14	3.14E+05	5.69E-05	1.81E-10	7.4
15	3.10E+05	4.49E-05	1.45E-10	9.2
16	2.96E+05	4.04E-05	1.36E-10	9.8
17	2.87E+05	8.71E-05	3.04E-10	4.4
18	3.35E+05	4.73E-05	1.41E-10	9.5

[0205]

20	2.10E+05	1.58E-04	7.51E-10	1.8
24	2.54E+05	7.13E-05	2.81E-10	4.8
26	2.43E+05	1.02E-04	4.20E-10	3.2
27	3.39E+05	3.46E-05	1.02E-10	13.1
28	2.84E+05	7.61E-05	2.68E-10	5.0
29	4.17E+05	3.99E-05	9.57E-11	14.0
30	2.99E+05	7.03E-05	2.35E-10	5.7
31	2.92E+05	2.92E-05	1.00E-10	13.4

[0206]

[0207] <표 2-2> 예시적인 항체의 결합 친화도

샘플 #	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	상대적인 친화도
25(대조군)	2.07E+05	3.53E-04	1.71E-09	1
1	2.29E+05	6.76E-05	2.95E-10	5.8
2	2.00E+05	1.17E-04	5.85E-10	2.9
3	2.04E+05	8.87E-05	4.35E-10	3.9
6	2.19E+05	8.10E-05	3.70E-10	4.6
9	1.96E+05	6.28E-05	3.20E-10	5.3
11	2.76E+05	3.08E-05	1.12E-10	15.3
12	3.02E+05	1.26E-04	4.18E-10	4.1
14	3.74E+05	9.75E-05	2.61E-10	6.6
15	2.98E+05	5.97E-05	2.34E-10	8.6
16	3.36E+05	6.30E-05	1.87E-10	9.1
17	3.31E+05	1.17E-04	3.54E-10	4.8
18	3.25E+05	5.42E-05	1.67E-10	10.2
24	2.52E+05	7.99E-05	3.17E-10	5.4
27	3.39E+05	4.27E-05	1.26E-10	13.6
28	3.63E+05	1.48E-04	4.08E-10	4.2
29	4.40E+05	5.37E-05	1.22E-10	14.0
30	3.27E+05	8.33E-05	2.55E-10	6.7
31	3.85E+05	5.99E-05	1.56E-10	11.0
35	2.25E+05	1.46E-04	6.48E-10	2.6
45	1.75E+05	1.06E-04	6.05E-10	2.8

[0208]

[0209] <표 2-3> 예시적인 항체의 결합 친화도

샘플 #	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	상대적인 친화도
25(대조군)	1.22E+05	3.49E-04	2.85E-09	1
49	1.32E+05	2.18E-04	1.65E-09	1.7
50	1.44E+05	1.02E-04	7.07E-10	4.0
51	1.36E+05	5.72E-05	4.20E-10	6.8
56	2.30E+05	5.59E-05	2.43E-10	11.7
57	2.45E+05	2.41E-05	9.84E-11	29.0
58	2.58E+05	2.67E-05	1.03E-10	27.7
60	2.24E+05	4.59E-05	2.05E-10	13.9
61	2.38E+05	1.29E-05	5.44E-11	52.4
62	2.56E+05	6.61E-06	2.58E-11	110.5
64	2.14E+05	2.85E-05	1.33E-10	21.4
66	2.39E+05	3.38E-05	1.41E-10	20.2
68	2.91E+05	8.60E-06	2.96E-11	96.3
201	2.18E+05	1.47E-05	6.74E-11	42.3
202	8.53E+04	2.46E-06	2.88E-11	99.0
203	9.50E+04	3.17E-05	3.34E-10	8.5
204	2.29E+05	3.28E-06	1.43E-11	199.3
205	1.75E+05	2.14E-06	1.22E-11	233.6
206	1.89E+05	1.41E-07	7.50E-13	3800.0
208	2.21E+05	2.79E-05	1.26E-10	22.6

[0210]

[0211] <표 2-4> 예시적인 항체의 결합 친화도

샘플 #	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	상대적인 친화도
25(대조군)	1.08E+05	3.41E-04	3.16E-09	1
52	1.07E+05	1.99E-04	1.86E-09	1.7
54	1.99E+05	1.39E-05	6.97E-11	45.3
55	1.87E+05	7.24E-05	3.87E-10	8.2
59	1.72E+05	4.86E-05	2.83E-10	11.2
69	1.45E+05	4.14E-05	2.86E-10	11.0
209	2.04E+05	1.37E-07	6.69E-13	4723.5
214	1.27E+05	4.69E-05	3.69E-10	8.7
215	1.57E+05	1.61E-04	1.03E-09	3.1
216	1.45E+05	2.66E-04	1.83E-09	1.7

[0212]

217	1.88E+05	1.09E-04	5.81E-10	5.4
218	1.07E+05	6.63E-05	6.21E-10	5.1
219	1.21E+05	5.96E-05	4.91E-10	6.4
220	1.31E+05	6.34E-05	4.83E-10	6.5
221	1.36E+05	9.01E-05	6.63E-10	4.8
222	1.28E+05	3.66E-05	2.86E-10	11.0
223	1.33E+05	4.91E-05	3.68E-10	8.6
224	1.60E+05	7.99E-05	5.00E-10	6.3
225	1.63E+05	1.05E-04	6.45E-10	4.9
226	1.56E+05	1.60E-05	1.02E-10	31.0
227	1.44E+05	6.90E-05	4.77E-10	6.6
228	1.49E+05	3.04E-05	2.04E-10	15.5
229	1.24E+05	7.49E-05	6.05E-10	5.2
230	1.37E+05	6.15E-05	4.48E-10	7.1
231	1.32E+05	1.48E-07	1.12E-12	2821.4
232	1.51E+05	4.81E-05	3.19E-10	9.9
233	1.49E+05	5.75E-05	3.87E-10	8.2
234	1.54E+05	5.69E-05	3.70E-10	8.5
235	1.28E+05	3.81E-05	2.97E-10	10.6
236	1.85E+05	1.53E-05	8.29E-11	38.1
237	1.66E+05	1.01E-05	6.05E-11	52.2
238	1.35E+05	1.50E-05	1.11E-10	28.5
239	1.44E+05	2.36E-05	1.64E-10	19.3
240	1.54E+05	2.30E-05	1.50E-10	21.1
241	1.79E+05	3.61E-05	2.02E-10	15.6
242	7.02E+04	8.71E-05	1.24E-09	2.6
243	7.10E+04	1.94E-05	2.73E-10	11.6
244	1.40E+05	2.33E-05	1.66E-10	19.0
245	1.41E+05	3.53E-05	2.50E-10	12.6
246	1.25E+05	9.86E-06	7.89E-11	40.1

[0213]

[0214] <표 2-5> 예시적인 항체의 결합 친화도

샘플 #	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	상대적인 친화도
25(대조군)	1.25E+05	3.50E-04	2.80E-09	1
202	1.34E+05	3.17E-06	2.36E-11	118.6

[0215]

206	2.30E+05	1.35E-07	5.87E-13	4770.0
247	1.67E+05	3.54E-05	2.12E-10	13.2
248	9.12E+04	1.73E-05	1.89E-10	14.8
249	1.41E+05	3.39E-05	2.41E-10	11.6
250	2.62E+05	9.27E-05	3.54E-10	7.9
251	1.73E+05	1.40E-04	8.05E-10	3.5
252	1.52E+05	2.44E-05	1.60E-10	17.5
253	1.76E+05	2.73E-05	1.55E-10	18.1

[0216]

[0217] 실시예 2: IL-6R에 대한 결합 친화도의 pH 의존성의 결정

[0218] pH 7.4 및 pH 6.0에서의 SPR 측정을 병렬로 수행하고, 실시예 1에 상세하게 설명된 프로토콜에 따라 K_D 값을 계산하였다. pH 의존성은 pH 6.0에서의 K_D 값과 pH 7.4에서의 K_D 값 사이의 비율로서 계산되고, 이것은 pH 7.4로부터 pH 6.0까지의 친화도 감소의 배수를 나타낸다. 본원에서 설명되는 대상 항체의 pH 의존성이 1 초과이면, pH7.4에서의 IL-6R에 대한 항체의 결합이 pH6.0에서의 결합보다 더 높은 pH 의존적 방식으로 항체가 IL-6R에 결합한다는 것을 의미한다. 본원에서 설명되는 대상 항체의 pH 의존성이 1 미만이면, pH6.0에서의 IL-6R에 대한 항체의 결합이 pH7.4에서의 결합보다 더 높은 pH 의존적 방식으로 항체가 IL-6R에 결합한다는 것을 의미한다. 항체 #202, #205 및 #206 및 항체 #209, #231 및 #237에 대해 두 배치의 SPR 측정을 수행하고, 항체 #25를 두 배치 모두에서 참조 항체로 사용하였다. 수득된 K_D 값을 하기 표 3-1 내지 3-2에 각각 제시한다. 따라서, pH 7.4에서의 결합 친화도와 pH 6.0에서의 결합 친화도를 비교함으로써 결정된 pH 의존성을 표 3-3에 제시한다. 하기 표 3-3으로부터 알 수 있는 바와 같이, 나타낸 항체는 토실리주맙보다 훨씬 더 높은 pH 의존성을 갖고, 이것은 pH7.4로부터 pH6.0까지의 결합 친화도의 보다 유의한 감소 및 따라서 항원 중화 및 청소 측면에서 우수한 특성을 나타낸다.

[0219] <표 3-1> 예시적인 항체의 결합 친화도

샘플	pH 7.4			pH 6.0		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)
25(대조군)	1.22E+05	3.49E-04	2.85E-09	2.83E+05	5.64E-04	2.00E-09
202	8.53E+04	2.46E-06	2.88E-11	2.84E+05	6.10E-06	2.14E-11
205	1.75E+05	2.14E-06	1.22E-11	3.84E+05	2.15E-05	5.60E-11
206	1.89E+05	1.41E-07	7.50E-13	4.12E+05	8.78E-06	2.13E-11

[0220]

[0221] <표 3-2> 예시적인 항체의 결합 친화도

샘플	pH 7.4			pH 6.0		
	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)

[0222]

25(대조군)	1.08E+05	3.41E-04	3.16-09	3.16E+05	5.66E-04	1.79E-09
209	2.04E+05	1.37E-07	6.69E-13	6.83E+05	2.99E-05	4.38E-11
231	1.32E+05	1.48E-07	1.12E-12	2.91E+05	3.10E-05	1.07E-10
237	1.66E+05	1.01E-05	6.05E-11	2.92E+05	4.62E-05	1.59E-10

[0223]

[0224]

<표 1> 예시적인 항체의 pH 의존성 요약

샘플 #	pH 의존성 (친화도 감소 배수)
25 (대조군)	0.48* **
202	0.74*
205	4.59
206	28.4
209	65.47
231	95.54
237	2.63

[0225]

[0226]

* 1보다 낮은 pH 의존성은 pH6.0에서의 친화도가 pH7.4에서의 친화도보다 더 높음을 의미한다.

[0227]

** 두 배치 사이의 평균값.

[0228]

실시예 3: IL-6 수용체 중화 활성의 평가

[0229]

PBS로 2회 세척한 후, DS-1 세포(ATCC 등록 No. CRL 11102)를 10% FBS를 함유하는 RPMI1640(IL-6 부재 상태로 공급)에 현탁하고, 37°C에서 18시간 동안 배양하였다. 세포 현탁액을 96웰 플레이트(Corning)에 25,000 세포/90 μ l/웰로 분배한 후, 8 μ l/웰(1.25 mg/mL)의 나타난 항체를 첨가하여 최종 농도를 100 μ g/mL로 만들었다. 이어서, 상기 현탁액을 37°C에서 6시간 동안 배양하였다. 250 ng/mL(5배 희석)에서 최종 농도가 가장 높은 3가지 농도의 IL6을 첨가한 후, 37°C에서 72시간 동안 배양하였다. MTS(Promega)와 PMS를 20:1의 비율로 혼합하고, 20 μ l/웰로 첨가한 후, 37°C에서 4시간 동안 인큐베이팅하였다. 멀티스캔(Multiskan) Fc(Thermo)를 사용하여 490 nm에서의 흡광도를 기록하였다. 도 2a 및 도 2b에 도시된 바와 같이, 대표적인 일부 항체는 DS-1 세포의 증식을 유의하게 억제하였다.

[0230]

실시예 4: DS-1 세포에서 대표적인 항체에 대한 억제 % 및 IC₅₀의 평가

[0231]

PBS로 2회 세척한 후, DS-1 세포를 10% FBS를 함유하는 RPMI1640(IL-6 부재 상태로 공급)에 현탁하고, 37°C에서 18시간 동안 배양하였다. 세포 현탁액을 96웰 플레이트(Corning)에 25,000 세포/90 μ l/웰로 분배한 후, 100 μ g/mL에서 가장 높은 농도를 갖는 9가지 농도에 대해 4배 희석하여 8 μ l/웰의 항-IL6R-mAb를 첨가하고, 37°C에서 6시간 동안 배양하였다. IL6R 및 대조군을 2 ng/mL의 최종 농도로 2 μ l/웰로 첨가하고, 37°C에서 72시간 동안 배양하였다. MTS(Promega)와 PMS를 20:1의 비율로 혼합하고, 20 μ l/웰로 첨가한 후, 37°C에서 4시간 동안 인큐베이팅하였다. 멀티스캔 Fc(Thermo)를 사용하여 490 nm에서의 흡광도를 기록하였다. 대표적인 일부 항체에 대한 억제% 곡선을 도 3a 및 도 3b에 제시한다. IC₅₀ 값은 아래에 계산되어 제공된다.

[0232] <표 1> 예시적인 항체의 결합 친화도

샘플 #	IC ₅₀ (µg/ml)
25#	0.32965
57#	0.06383
58#	0.06966
202#	0.06863
204#	0.03615
206#	0.0339

[0233]

[0234]

본 개시내용의 바람직한 실시양태가 본원에서 제시되고 설명되었지만, 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게는 그러한 실시양태가 단지 예로서 제공된다는 것이 명백할 것이다. 본 발명을 벗어나지 않는 다양한 변형, 변경 및 대체가 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 실시될 수 있을 것이다. 본원에서 설명되는 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있음을 이해하여야 한다. 하기 청구범위는 본 발명의 범위를 정의하고, 청구범위의 범위 내에 있는 방법 및 구조 및 그의 등가물이 청구범위에 포함되는 것으로 의도된다.

[0235]

서열 목록

서열 번호	서열
1	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLSSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVTV PSSLGTQTY 201 ICNVNHKPSN TKVDKKEVEPK SCDKTHTCP CPAPPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVS SVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFPYSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVV 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG
2	1 DIQMTQSPSS LSASVGDRTVITCRASQDIS SYLNWYQQKPK GKAPKLLIY 51 TSRLHSGVPS RFGSGSGTD FIFTISLQF EDIATYYCQQ GNTLPYTFGQ 101 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNFFY PREAKVQWVK 151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 201 LSSPVTKSFN RGE C
3	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLSSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARVL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVTV PSSLGTQTY 201 ICNVNHKPSN TKVDKKEVEPK SCDKTHTCP CPAPPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVS SVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFPYSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVV 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG
4	1 DIQMTQSPSS LSASVGDRTVITCRASQDIS SYLNWYQQKPK GKAPKLLIY 51 TSRLHSGVPS RFGSGSGTD FIFTISLQF EDIATYYCQQ GNTLPYTFGQ 101 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNFFY PREAKVQWVK 151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 201 LSSPVTKSFN RGE C
5	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLSSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVTV PSSLGTQTY201 ICNVNHKPSN TKVDKKEVEPK SCDKTHTCP CPAPPELLGGP SVFLFPPKPK251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS301 TYRVS SVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFPYSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVV401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG
6	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLSSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKNTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVTV PSSLGTQTY 201 ICNVNHKPGN TKVDKKEVEPK SCDKTHTCP CPAPPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVS SVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFPYSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVV 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG
7	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLSSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARATAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVTV PSSLGTQTY 201 ICNVNHKPSN TKVDKKEVEPK SCDKTHTCP CPAPPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVS SVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFPYSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVV 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG
8	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLSSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG

[0236]

	<p>51 FISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG</p>
9	<p>1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STEGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG</p>
10	<p>1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG</p>
11	<p>1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG</p>
12	<p>1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NASLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG</p>
13	<p>1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG</p>
14	<p>1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV</p>

[0237]

	351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPV 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
15	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLFL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGITTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSQGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPV 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
16	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLFL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGITTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSQGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPV 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
17	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLFL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGITTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSQGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPV 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
18	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLFL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGITTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSQGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPV 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
19	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLFL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGITTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSQGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPV 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
20	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLFL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGITTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSQGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPV 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
21	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLFL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSQGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY

[0238]

	201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG
22	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKNTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG
23	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGMTTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG
24	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGMTTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARATAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG
25	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGMTTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG
26	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGMTTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG
27	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGMTTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG
28	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG

[0239]

	<p>51 FISYSGMTTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPG</p>
29	<p>1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARLTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPG</p>
30	<p>1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARMTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPG</p>
31	<p>1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARRTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPG</p>
32	<p>1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 RISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPG</p>
33	<p>1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 HISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARRL 101 ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPG</p>
34	<p>1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 HISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARMTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV</p>

[0240]

	351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPV 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
35	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARTL 101 ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTE VTCVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPV 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
36	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARNL 101 ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTE VTCVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPV 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
37	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTE VTCVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPV 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
38	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NASLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTE VTCVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPV 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
39	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTE VTCVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPV 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
40	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTE VTCVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPV 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
41	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY

[0241]

	201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSVCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
42	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGMTTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARITAMDYWG QGSLVIVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSVCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
43	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGMITY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSVCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
44	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGMITY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSVCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
45	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGMTTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSVCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
46	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGMTTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSVCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
47	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGMTTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSVCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
48	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG

[0242]

	<p>51 FISYSGMTTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTYSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNNHYTQ KSLSLSPG</p>
49	<p>1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGMITY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARITAMDYWG QGSLVIVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTYSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNNHYTQ KSLSLSPG</p>
50	<p>1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGMTTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTYSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNNHYTQ KSLSLSPG</p>
51	<p>1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGMTTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTYSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNNHYTQ KSLSLSPG</p>
52	<p>1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGMTTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTYSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNNHYTQ KSLSLSPG</p>
53	<p>1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGMTTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTYSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNNHYTQ KSLSLSPG</p>
54	<p>1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 FISYSGMTTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTYSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV</p>

[0243]

	351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG
55	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 F1SYSGMTTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARIT AIDFWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVT VSW NSGAL TSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVN HKPSN TKVDK KVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTL MISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYR VVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG
56	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 Y1SYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARMT AMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVT VSW NSGAL TSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVN HKPSN TKVDK KVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTL MISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYR VVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG
57	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 F1SYSGMTTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARAT AMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVT VSW NSGAL TSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVN HKPSN TKVDK KVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTL MISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYR VVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG
58	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 F1SYSGMTTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARIT AIDFWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVT VSW NSGAL TSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVN HKPSN TKVDK KVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTL MISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYR VVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG
59	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 Y1SYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARMT AIDFWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVT VSW NSGAL TSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVN HKPSN TKVDK KVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTL MISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYR VVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG
60	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 Y1SYSGMITY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARMT AMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVT VSW NSGAL TSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVN HKPSN TKVDK KVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTL MISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYR VVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSV M HEALHNHYTQ KSLSLSPG
61	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL LSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 Y1SYSGMITY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARTT AIDFWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVT VSW NSGAL TSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY

[0244]

	201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
62	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL L TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGMITY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARMTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVT VSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
63	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL L TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGMITY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARMTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVT VSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
64	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL L TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGMITY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVT VSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
65	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL L TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGMITY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVT VSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
66	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL L TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGMITY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARATAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVT VSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
67	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL L TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGMITY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARATAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVT VSW NSGALTSGVH TFP AVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
68	1 QVQLQESGPG LVRPSQTL L TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG

[0245]

	51 YISYSGMTTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARMTAIDFWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
69	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGMITY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARMTAIDFWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
70	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGMITY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARMTAIDFWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
71	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGITTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARTL 101 ARMTAIDFWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
72	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGMITY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARTL 101 ARMTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
73	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGMITY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARTL 101 ARMTAIDFWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
74	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGMTTY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARMTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTWSW NSGALTSGVH TFPVQLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHNKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV

[0246]

	351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSEFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
75	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGMITY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARTL 101 ARMTAIDFWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHHKPSN TKVDKKEVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVSIVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSEFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
76	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGMITY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHHKPSN TKVDKKEVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVSIVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSEFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
77	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGMITY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHHKPSN TKVDKKEVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVSIVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSEFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
78	1 QVQLQESGPG LVRPSQTLTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGMITY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL 101 ARITAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSSVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHHKPSN TKVDKKEVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTP E VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVSIVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 401 DSDGSEFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSCVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
79	1 DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYY 51 TSRLHSGVPS RFGSGSGTD FTFTISLQP EDIATYQCQQ GNTLPYTFGQ 101 GTKVEIKRTV AAPSVEIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV 151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 201 LSSPVTKSFN RGEK
80	1 DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYY 51 TSRLHSGVPS RFGSGSGTD FTFTISLQP EDIATYQCQQ GNTLPYTFGQ 101 GTKVEIKRTV AAPSVEIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV 151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 201 LSSPVTKSFN RGEK
81	1 DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYS 51 TSRLHSGVPS RFGSGSGTD FTFTISLQP EDIATYQCQQ GNTLPYTFGQ 101 GTKVEIKRTV AAPSVEIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV 151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 201 LSSPVTKSFN RGEK
82	1 DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYY 51 TSRLYSGVPS RFGSGSGTD FTFTISLQP EDIATYQCQQ GNTLPYTFGQ 101 GTKVEIKRTV AAPSVEIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV 151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 201 LSSPVTKSFN RGEK
83	1 DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYY 51 TSRLQSGVPS RFGSGSGTD FTFTISLQP EDIATYQCQQ GNTLPYTFGQ

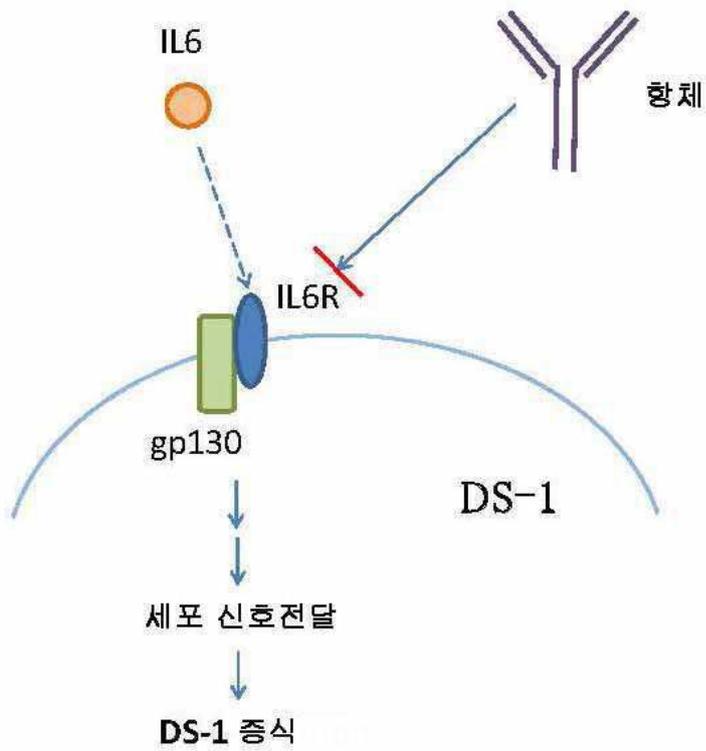
[0247]

	101 GTKVEIKRTV AAPSVFIIPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 201 LSSPVTKSFN RGECE
84	1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYY 51 TSRLHPGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ GNTLPYTFGQ 101 GTKVEIKRTV AAPSVFIIPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 201 LSSPVTKSFN RGECE
85	1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYY 51 TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ GNTLPYTFGQ 101 GTKVEIKRTV AAPSVFIIPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 201 LSSPVTKSFN RGECE
86	1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYY 51 TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ GNTLPYTFGQ 101 GTKVEIKRTV AAPSVFIIPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 201 LSSPVTKSFN RGECE
87	1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYY 51 TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ GNTLPYTFGQ 101 GTKVEIKRTV AAPSVFIIPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 201 LSSPVTKSFN RGECE
88	1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYY 51 TSRLRSGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ GNTLPYTFGQ 101 GTKVEIKRTV AAPSVFIIPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 201 LSSPVTKSFN RGECE
89	1 QVQLQESGPG LVRFSQTLSTL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG 51 YISYSGMITY NPSLKSRTVM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARCL 101 ARMTAIDFWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPVAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 201 ICNVNHHKPSN TKVDKKEVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 251 DTLMISRTPE VTCVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 301 TYRVSVSLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 351 YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFPYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL 401 DSDGSEFLYS KLTVDKSRWQ QGNVVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG
90	1 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYY 51 TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ GNRLPYTFGQ 101 GTKVEIKRTV AAPSVFIIPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 151 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 201 LSSPVTKSFN RGECE
91	1 LAPRRCPAQE VARGVLTSLP GDSVTLTCPG VEPEDNATVH WVLKPAAGS 51 HPSRWAGMGR RLLLRVQLH DSGNYSCYRA GRPAGTVHLL VDVPEEPQL 101 SCFRKSPLSN VVCEWGPRST PSLTTKAVLL VRKFNQSPAE DFQEPQYSQ 151 ESQKFSCQLA VPEGDSSFYI VSMCVASSVG SKFSKTQTFQ GCGILQPDPP 201 ANITVTAVAR NDRWLSVTWQ DPHSWNSSFY RLRFELRYRA ERSKTFTTWM 251 VKDLQHHCVI HDAWSGLRHV VQLRAQEEFG QGEWSEWSPE AMGTPWTESR 301 SPAENEVST PMQALTTNKD DDNILFRDSA NATSLPVQDS SSVPLP

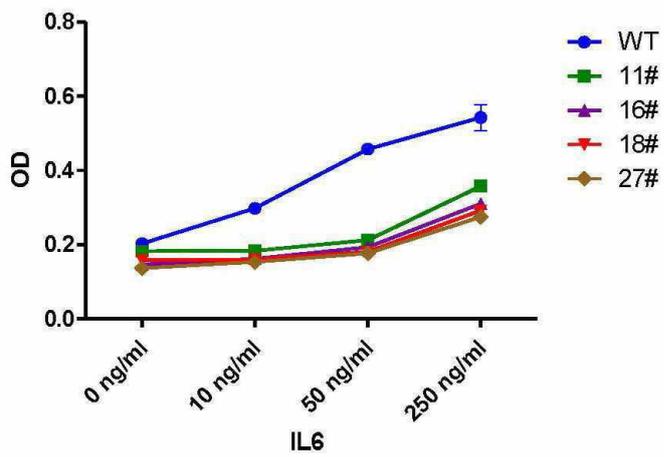
[0248]

도면

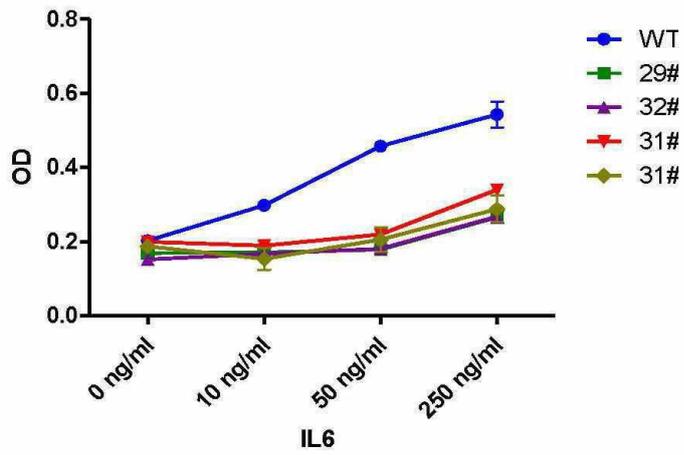
도면1



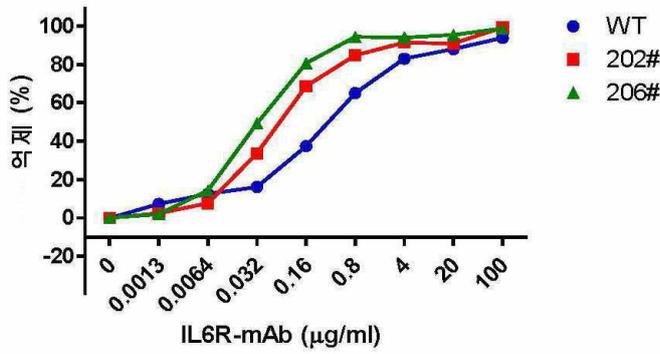
도면2a



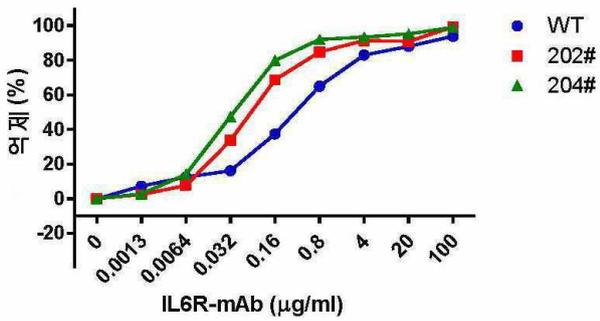
도면2b



도면3a



도면3b



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> BEIJING VDJBIO CO., LTD.

<120> ANTIBODIES, COMPOSITION AND KITS COMPRISING SAME, AND METHODS OF USE THEREOF

<150> PCT/CN2016/083653

<151> 2016-05-27

<160> 92

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 1

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

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

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

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

 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 2

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 2

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 3
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 3

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Val Leu Ala Arg Ile Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

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

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

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 4

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 4

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Asn Arg Leu Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 5
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 5
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

 Ala Arg Ser Leu Ala Arg Ile Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115	120	125			
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro					
	195	200	205		
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys					
	210	215	220		
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro					
225	230	235	240		
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser					
	245	250	255		
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp					
	260	265	270		
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn					
	275	280	285		
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val					
	290	295	300		
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu					
305	310	315	320		
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys					
	325	330	335		
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr					
	340	345	350		
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr					
	355	360	365		

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

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

 <210> 6
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 6
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

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

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

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

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

 <210> 7
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 polypeptide
 <400> 7
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30
 His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

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

115	120	125	
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro			
	195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
	210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
	245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
	260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
	275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
	290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
	325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
	340	345	350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
	355	360	365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 8

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 8

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

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

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

355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 9

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 9

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

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Ile Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

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

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

 <210> 10
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 10
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

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

 Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100	105	110
Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
115	120	125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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
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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 11

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 11

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Phe Trp Gly Gln Gly

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 12

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 12

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Ile Thr Tyr Asn Ala Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Cys Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100	105	110	
Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe			
115	120	125	
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro			
195	200	205	
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
210	215	220	
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
245	250	255	
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
260	265	270	
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
275	280	285	
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
290	295	300	
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
325	330	335	
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
340	345	350	

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 13

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 13

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

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Ala Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

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

	85	90	95
Ala Arg Cys Leu Ala Arg Ala Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
	100	105	110
Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe			
	115	120	125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro			
	195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
	210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
	245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
	260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
	275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
	290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
	325	330	335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 15

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 15

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30
 His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

	85	90	95
Ala Arg Cys Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
	100	105	110
Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe			
	115	120	125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro			
	195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
	210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
	245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
	260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
	275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
	290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
	325	330	335

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

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

<210> 16

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 16

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

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

	85	90	95
Ala Arg Ser Leu Ala Arg Ile Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
	100	105	110
Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe			
	115	120	125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro			
	195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
	210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
	245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
	260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
	275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
	290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
	325	330	335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

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

 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

 <210> 17
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 17
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

	85	90	95
Ala Arg Cys Leu Ala Arg Ile Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
	100	105	110
Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe			
	115	120	125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro			
	195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
	210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
	245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
	260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
	275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
	290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
	325	330	335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 18

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 18

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Leu Ala Arg Ile Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

<210> 20

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 20

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

65 70 75 80
 Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Cys Leu Ala Arg Ile Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

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

 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

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

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

 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 <210> 21
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 21
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

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

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

 <210> 22
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 22
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 23

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 23

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Met Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

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

 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

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

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

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

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 25

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 25

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 26
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 26

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Met Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

 Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Cys Leu Ala Arg Ile Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

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

 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 27

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 27

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Met Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 28

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 28

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

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

 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

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

290 295 300

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

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

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 29

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 29

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

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 30

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 30

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 31

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 31

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 32

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 32

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 33

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 33

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

 Ala Arg Arg Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

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

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

 Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Leu Ala Arg Met Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

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

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

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

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

<210> 35

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 35

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

	20		25		30										
His	Ala	Trp	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp
	35					40						45			
Ile	Gly	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Ser	Gly	Ile	Thr	Thr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu
	50					55						60			
Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Met	Leu	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser
65					70							75			80
Leu	Arg	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85							90			95
Ala	Arg	Thr	Leu	Ala	Arg	Thr	Thr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
					100							105			110
Ser	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
					115							120			125
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu
	130											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	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro
					195							200			205
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys
					210							215			220
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro
225						230						235			240
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
					245							250			255
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
					260							265			270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 36

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 36

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

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

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

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

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

 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 <210> 37
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 37
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 38

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 38

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

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

 Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

<210> 40

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 40

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

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

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

 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

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

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

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

 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 <210> 41
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 41
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

 Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Ile Asp Phe Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 42
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 42
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30
 His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Met Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

 Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Cys Leu Ala Arg Ile Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Ser Leu Val Ile Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 43

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 43

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

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

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

	245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
	260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
	275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
	290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
	325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
	340	345	350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
	355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
	370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
385	390	395	400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys			
	405	410	415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu			
	420	425	430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
	435	440	445

<210> 44

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 44

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

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

 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

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

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

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

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 45

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 45

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

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

 Ala Arg Cys Leu Ala Arg Ile Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

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

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

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

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

<210> 46

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 46

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Met Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Cys Leu Ala Arg Ile Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 47

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 47

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

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

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

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 48

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 48

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

 35 40 45

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Met Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

 50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Ile Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

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

 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

 195 200 205

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

 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 49

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

 35 40 45

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Met Ile Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

 50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95

Ala Arg Cys Leu Ala Arg Ile Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

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

 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

 195 200 205

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

 210 215 220

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

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

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

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

<210> 50

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 50

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Met Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Cys Leu Ala Arg Ala Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

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

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

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

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

<210> 51

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 51

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

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

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 52

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 52

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

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

 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 53

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 53

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

 35 40 45

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Met Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

 50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95

Ala Arg Cys Leu Ala Arg Ile Thr Ala Ile Asp Tyr Phe Gly Gln Gly

 100 105 110

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

 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

 195 200 205

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

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 54

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Met Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Cys Leu Ala Arg Thr Thr Ala Ile Asp Phe Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 55

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 55

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

 35 40 45

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Met Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

 50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95

Ala Arg Cys Leu Ala Arg Ile Thr Ala Ile Asp Phe Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

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

 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 56

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 56

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

 35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95

Ala Arg Cys Leu Ala Arg Met Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

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

 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 57

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 57

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

 35 40 45

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Met Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

 50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Ala Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

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

 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 58

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 58

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Met Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Ile Thr Ala Ile Asp Phe Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
	245	250
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
	260	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
	275	280
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
	290	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
	325	330
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
	340	345
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
	355	360
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
	370	375
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
	405	410
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
	420	425
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
	435	440
		445

<210> 59

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 59

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

 35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

 50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95

Ala Arg Cys Leu Ala Arg Met Thr Ala Ile Asp Phe Trp Gly Gln Gly

 100 105 110

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

 115 120 125

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

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

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

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

435 440 445

<210> 60

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 60

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Met Ile Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Met Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

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

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

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

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

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 61

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 61

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Met Ile Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Ile Asp Phe Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro				
	195	200	205	
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys				
	210	215	220	
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro				
225	230	235	240	
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser				
	245	250	255	
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp				
	260	265	270	
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn				
	275	280	285	
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val				
	290	295	300	
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu				
305	310	315	320	
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys				
	325	330	335	
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr				
	340	345	350	
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr				
	355	360	365	
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu				
	370	375	380	
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu				
385	390	395	400	
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys				
	405	410	415	
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu				
	420	425	430	

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 62

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 62

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Met Ile Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Cys Leu Ala Arg Met Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro				
	195		200		205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys					
	210		215		220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro					
	225		230		235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser					
			245		250
					255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp					
	260		265		270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn					
	275		280		285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val					
	290		295		300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu					
	305		310		315
					320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys					
			325		330
					335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr					
	340		345		350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr					
	355		360		365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu					
	370		375		380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu					
	385		390		395
					400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys					
			405		410
					415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu					
	420		425		430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 63
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 63
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30
 His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Met Ile Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 64

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 64

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

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

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 65

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 65

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Met Ile Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Cys Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 66

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 66

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Met Ile Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Cys Leu Ala Arg Ala Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 67
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 67

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

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro					
	195		200		205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys					
	210		215		220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro					
225		230		235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser					
	245		250		255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp					
	260		265		270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn					
	275		280		285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val					
	290		295		300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu					
305		310		315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys					
	325		330		335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr					
	340		345		350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr					
	355		360		365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu					
	370		375		380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu					
385		390		395	400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys					
	405		410		415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 68

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 68

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Met Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Cys Leu Ala Arg Met Thr Ala Ile Asp Phe Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 69

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 69

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

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

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Met Thr Ala Ile Asp Phe Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

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

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

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 70

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 70

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Met Ile Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Cys Leu Ala Arg Thr Thr Ala Ile Asp Phe Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

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

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

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

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

<210> 71

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 71

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

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

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

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

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

 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

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

<210> 72

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 72

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

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

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

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

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

 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 <210> 73
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 73
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

 Ala Arg Thr Leu Ala Arg Thr Thr Ala Ile Asp Phe Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220

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

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

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 74

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 74

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Met Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Cys Leu Ala Arg Met Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

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

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

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

385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 <210> 75
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 polypeptide
 <400> 75
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
 20 25 30
 His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Met Ile Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

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

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

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

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

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

<210> 76

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 76

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Met Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Cys Leu Ala Arg Ala Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

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

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

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

 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

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

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 77

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 77

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

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Met Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Ile Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

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

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

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

 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 79

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 79

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser His Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

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

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

 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 80
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 80
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Pro Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

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

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

 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 83
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 83
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr

<400> 84

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

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

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

 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 85

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 85

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 86

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 86

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

 35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

 100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

 165 170 175

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

180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 87

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 87

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
 85 90 95

Asn Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

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

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

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

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

165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 88

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 88

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

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

20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

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

115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 89

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 89

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Met Ile Thr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Cys Leu Ala Arg Met Thr Ala Ile Asp Phe Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

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

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

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

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 91

<211> 346

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 91

Leu Ala Pro Arg Arg Cys Pro Ala Gln Glu Val Ala Arg Gly Val Leu
 1 5 10 15
 Thr Ser Leu Pro Gly Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Pro Gly Val Glu
 20 25 30
 Pro Glu Asp Asn Ala Thr Val His Trp Val Leu Arg Lys Pro Ala Ala
 35 40 45
 Gly Ser His Pro Ser Arg Trp Ala Gly Met Gly Arg Arg Leu Leu Leu
 50 55 60
 Arg Ser Val Gln Leu His Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Tyr Arg Ala
 65 70 75 80

Gly Arg Pro Ala Gly Thr Val His Leu Leu Val Asp Val Pro Pro Glu
 85 90 95
 Glu Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser Asn Val Val
 100 105 110
 Cys Glu Trp Gly Pro Arg Ser Thr Pro Ser Leu Thr Thr Lys Ala Val
 115 120 125
 Leu Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp Phe Gln Glu
 130 135 140
 Pro Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys Gln Leu Ala
 145 150 155 160
 Val Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met Cys Val Ala
 165 170 175
 Ser Ser Val Gly Ser Lys Phe Ser Lys Thr Gln Thr Phe Gln Gly Cys
 180 185 190
 Gly Ile Leu Gln Pro Asp Pro Pro Ala Asn Ile Thr Val Thr Ala Val
 195 200 205
 Ala Arg Asn Pro Arg Trp Leu Ser Val Thr Trp Gln Asp Pro His Ser
 210 215 220
 Trp Asn Ser Ser Phe Tyr Arg Leu Arg Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Ala
 225 230 235 240
 Glu Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp Leu Gln His
 245 250 255
 His Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His Val Val Gln
 260 265 270
 Leu Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly Glu Trp Ser Glu Trp Ser
 275 280 285
 Pro Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu Ser Arg Ser Pro Pro Ala
 290 295 300
 Glu Asn Glu Val Ser Thr Pro Met Gln Ala Leu Thr Thr Asn Lys Asp
 305 310 315 320
 Asp Asp Asn Ile Leu Phe Arg Asp Ser Ala Asn Ala Thr Ser Leu Pro

