(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년03월21일
(11) 등록번호 10-2650420
(24) 등록일자 2024년03월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/22 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/22 (2013.01)
C07K 2317/14 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7007022(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년12월18일
심사청구일자 2022년03월31일
(85) 번역문제출일자 2022년03월02일
(65) 공개번호 10-2022-0034918
(43) 공개일자 2022년03월18일
(62) 원출원 특허 10-2018-7013613
원출원일자(국제) 2015년12월18일
심사청구일자 2020년11월30일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2015/006323
(87) 국제공개번호 WO 2016/098357
국제공개일자 2016년06월23일
(30) 우선권주장
JP-P-2014-257636 2014년12월19일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
JP2013531486 A*
WO2009125825 A1
WO2010070094 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
추가이 세이야쿠 가부시키가이샤
일본국 도쿄도 기타쿠 우키마 5쵸메 5반 1고
(72) 발명자
루이케 요시나오
싱가포르 138623 시냅스 #07-11 내지 16 바이오폴리스 드라이브 3 추가이 파마바디 리서치 프라이빗 리미티드 내
구라모치 다이치
싱가포르 138623 시냅스 #07-11 내지 16 바이오폴리스 드라이브 3 추가이 파마바디 리서치 프라이빗 리미티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

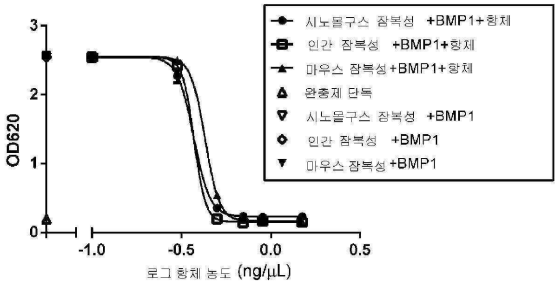
전체 청구항 수 : 총 6 항 심사관 : 정지혜

(54) 발명의 명칭 **항-마이오스타틴 항체, 변이체 Fc 영역을 함유하는 폴리펩타이드, 및 사용 방법**

(57) 요 약

본 개시는 항-마이오스타틴 항체 및 그의 제조 및 사용 방법을 제공한다. 상기 항-마이오스타틴 항체를 암호화하는 핵산 및 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포를 또한 제공한다. 본 개시는 또한 변이체 Fc 영역을 함유하는 폴리펩타이드 및 그의 제조 및 사용 방법을 제공한다. 상기 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 및 상기 핵산을 포함하는 숙주 세포를 또한 제공한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
C07K 2317/92 (2013.01)
(72) 발명자
무라마쓰 히로야스
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
우에야마 아쓰노리
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
이가와 도모유키
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
가타다 히토시
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내
호리 유지
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135 추가이 세이야쿠 가부시키가이샤 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

마이오스타틴의 활성화를 억제하는, 잠복성 마이오스타틴에 결합하는 단리된 항체로서, 마이오스타틴 프로펩타이드(서열번호 78)의 아미노산 81-100으로 이루어지는 단편내의 에피토프에 결합하고, 서열번호 12의 VH 및 서열번호 14의 VL을 포함하는 항체.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

산성 pH에서보다 중성 pH에서 더 높은 친화성으로 잠복성 마이오스타틴에 결합하거나, 또는 pH 5.8에서보다 pH 7.4에서 더 높은 친화성으로 잠복성 마이오스타틴에 결합하는 항체.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

(a) 단클론 항체, (b) 인간, 인간화된, 또는 키메릭 항체; (c) 전장 IgG 항체 또는 (d) 마이오스타틴에 결합하는 항체 단편인 항체.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항의 항체를 암호화하는 단리된 핵산.

청구항 5

제 4 항의 핵산을 포함하는 숙주 세포.

청구항 6

항체를 생산하도록 제 5 항의 숙주 세포를 배양하는 것을 포함하는, 항-마이오스타틴 항체의 제조 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 항-마이오스타틴 항체 및 그의 사용 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 변이체 Fc 영역을 함유하는 폴리펩타이드 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 마이오스타틴(또한 성장분화인자-8(GDF8)이라 칭한다)은 분비 단백질이며 단백질의 형질전환 성장인자-베타(TGF-베타) 상과의 구성원이다. 상기 상과의 구성원은 성장-조절 및 형태발생 성질을 갖는다(예를 들어 비특허문헌 1, 비특허문헌 2 및 특허문헌 1 참조). 마이오스타틴은 주로 발생 및 성인 골격근에서 발현되며 근육 성장의 음의 조절인자로서 기능한다. 성체 마우스에서 마이오스타틴의 전신 과발현은 근육소모를 유도하고(예를 들어 비특허문헌 3 참조), 반면에 환언하면 마이오스타틴 녹아웃 마우스는 그의 야생형 한배새끼보다 2배 내지 3배 더 큰 근육질량을 생성시키는 상기 골격근의 비대 및 과형성을 특징으로 한다(예를 들어 비특허문헌 4 참조).

[0003] 상기 TGF-베타과의 다른 구성원들처럼, 마이오스타틴은 N-말단 프로펩타이드 도메인, 및 활성 분자로서 간주되는 C-말단 도메인을 함유하는 큰 전구체 단백질로서 합성된다(예를 들어 비특허문헌 5; 특허문헌 2 참조). 마이오스타틴 전구체의 2개 분자는 상기 C-말단 성장인자 도메인 중에 존재하는 단일 다이설파이드 결합을 통해 공유 결합된다. 활성의 성숙한 마이오스타틴(상기 C-말단 성장인자 도메인으로 이루어지는 다이설파이드-결합된 동종이량체)은 다단계의 단백질분해 가공을 통해 마이오스타틴 전구체로부터 유리된다. 상기 마이오스타틴

활성화 경로의 첫 번째 단계에서, 상기 N-말단 프로펩타이드 도메인과 C-말단 성장인자 도메인간의 펩타이드 결합, Arg266-Asp267은 상기 동종이량체 전구체의 2개 쇄 모두에서 퓨린-형 프로단백질 전환효소에 의해 절단된다. 그러나 상기 생성되는 3개의 펩타이드(2개의 프로펩타이드 및 하나의 성숙한 마이오스타틴(즉 상기 성장인자 도메인으로 이루어지는 다이설파이드-결합된 동종이량체))는 결합된 채로 남아, "잠복성 마이오스타틴"이라 칭하는 비공유 불활성 복합체를 형성한다. 이어서 성숙한 마이오스타틴이 상기 프로펩타이드의 분해를 통해 잠복성 마이오스타틴으로부터 유리될 수 있다. 메탈로프로테이나제의 골 형태발생 단백질 1(BMP1)과의 구성원들은 상기 프로펩타이드내 단일 펩타이드 결합, Arg98-Asp99를 절단하며, 동시에 성숙한, 활성 마이오스타틴, 동종이량체를 방출시킨다(예를 들어 비특허문헌 6 참조). 더욱이, 상기 잠복성 마이오스타틴을 또한, 상기 복합체를 산 또는 열처리로 용해시킴으로써 시험관내에서 활성화시킬 수 있다(예를 들어 비특허문헌 7 참조).

[0004] 마이오스타틴은 막관통 세린/쓰레오닌 키나제 이종사량체 수용체과를 통해 그의 효과를 발휘하며, 그의 활성화는 수용체 인산화전달반응을 증대시켜 세린/쓰레오닌 키나제 활성을 자극한다. 상기 마이오스타틴 경로는, 액티빈 수용체 IIB형(ActRIIB)에 높은 친화성으로 결합하고 이어서 낮은 친화성 수용체, 액티빈-형 키나제 4(ALK4) 또는 액티빈-형 키나제 5(ALK5)의 인산화전달반응을 모집하고 활성화하는 활성 마이오스타틴 이량체를 수반하는 것으로 나타났다. 또한, 단백질 Smad2 및 Smad3이 후속적으로 활성화되고 Smad4와 복합체를 형성하며, 이어서 표적 유전자 전사의 활성화를 위해 핵으로 전위되는 것으로 나타났다. ActRIIB는, 마우스에서 ActRIIB의 우세한 음성 형태의 발현이 마이오스타틴 유전자 녹아웃을 모방하므로 생체내에서 마이오스타틴의 영향을 매개할 수 있는 것으로 입증되었다(예를 들어 비특허문헌 8 참조).

[0005] 다수의 질환 또는 상태, 예를 들어 근이영양증(MD; 뒤시엔느 근이영양증 포함), 근위축성 측삭 경화증(ALS), 근위축증, 기관 위축증, 허약, 울혈성 폐쇄성 폐질환(COPD), 근감소증, 및 암 또는 다른 질환으로부터 생성되는 악액질, 뿐만 아니라 신장병, 심부전 또는 질병, 및 간질환이 근육 소모(즉 근육 조직의 상실 또는 기능 손상)와 관련된다. 환자는 근육 질량 및/또는 근육 강도의 증가가 이로울 것이나; 현재 이들 질환에 이용 가능한 치료는 제한적이다. 따라서, 마이오스타틴은 골격근 성장의 음성 조절인자로서의 그의 역할로 인해, 상기와 같은 질환 또는 상태를 위한 치료학적 또는 예방학적 중재, 또는 상기와 같은 질환 또는 상태의 진행을 모니터링하기에 바람직한 표적이 되고 있다. 특히, 마이오스타틴의 활성을 억제하는 작용제가 치료학적으로 이로울 수 있다.

[0006] 마이오스타틴 발현의 억제는 근육 비대 및 과형성 모두를 유도한다(비특허문헌 9). 마이오스타틴은, 마이오스타틴 부재 마우스에서 마이오스타틴의 손상 및 결여가 근육 재생을 가속화한 후 근육 재생을 음으로 조절한다(예를 들어 비특허문헌 10 참조). 예를 들어 특허문헌 3, 4, 5, 6 및 7, 및 특허문헌 8, 9 및 10에 기재된 항-마이오스타틴(GDF8) 항체는 마이오스타틴에 결합하고 시험관내 및 생체내에서 마이오스타틴 활성, 예를 들어 골격근 질량의 음의 조절과 관련된 마이오스타틴 활성을 억제하는 것으로 나타났다. 마이오스타틴-중화 항체는 야생형 마우스(예를 들어 비특허문헌 11 참조), 및 근이영양증 모델인 mdx 마우스(예를 들어 비특허문헌 12; 비특허문헌 13 참조)의 체중, 골격근 질량, 및 골격근의 근육 크기 및 강도를 증가시킨다. 그러나, 이들 종래 기술 항체는 모두 성숙한 마이오스타틴에 특이적이지만 잠복성 마이오스타틴에는 특이적이지 않으며, 상기 마이오스타틴 활성의 억제에 대해 기재된 전략들은 성숙한 마이오스타틴에 결합하여 상기 마이오스타틴을 중화시킬 수 있는 항체를 사용하였다.

[0007] 항체는 체내에서 매우 안정성이고 부작용이 거의 없기 때문에 약제로서 주목을 끌고 있다(예를 들어 비특허문헌 14 및 15 참조). 현재 시중의 거의 모든 치료 항체들은 인간 IgG1 하위부류의 항체들이다. IgG 부류 항체의 공지된 기능들 중 하나는 항체-의존성 세포-매개된 세포독성(본 명세서에서 이후부터 ADCC 활성으로서 나타냄)이다(예를 들어 비특허문헌 16 참조). ADCC 활성을 나타내는 항체의 경우, 상기 항체 Fc 영역은 효과기 세포, 예를 들어 살해 세포, 천연 살해 세포, 및 활성화된 대식세포의 표면상에 존재하는 항체-결합 수용체인 Fc 감마 수용체(본 명세서에서 이후부터 Fc 감마 R로서 나타냄)에 결합해야 한다.

[0008] 인간에서, 상기 Fc 감마 RIa(CD64A), Fc 감마 RIIa(CD32A), Fc 감마 RIIb(CD32B), Fc 감마 RIIIa(CD16A) 및 Fc 감마 RIIIb(CD16B) 동형들은 Fc 감마 R 단백질과로서 보고되었으며, 각각의 알로타입들이 또한 보고되었다(예를 들어 비특허문헌 17 참조). Fc 감마 RIa, Fc 감마 RIIa 및 Fc 감마 RIIIa는 면역학적으로 활성인 기능들을 갖기 때문에 활성화 Fc 감마 R이라 지칭되며, Fc 감마 RIIb는 면역억제 기능을 갖기 때문에 억제성 Fc 감마 R이라 지칭된다(예를 들어 비특허문헌 18 참조).

[0009] 상기 Fc 영역과 Fc 감마 R간의 결합에서, 항체 힌지 영역 및 CH2 도메인 중의 다수의 아미노산 잔기, 및 상기

CH2 도메인에 결합된 297번 위치(EU 넘버링)의 Asn에 부착된 당 쇄가 중요한 것으로 나타났다(예를 들어 비특허문헌 19, 20 및 21 참조). Fc 감마 R-결합 성질을 갖는 다양한 변이체, 주로 상기 부위에 돌연변이가 도입된 항체가 지금까지 연구되어 왔으며; 활성화 Fc 감마 R에 대해 보다 높은 결합 활성을 갖는 Fc 영역 변이체들이 획득되었다(예를 들어 특허문헌 11, 12, 13 및 14 참조).

[0010] 활성화 Fc 감마 R이 면역 복합체와 가교결합하는 경우에, 상기는 세포내 영역 또는 FcR 공통 감마-쇄(상호작용 상대) 중에 함유된 면역수용체 타이로신-계 활성화 동기(ITAM)를 인산화하고, 신호 전달인자 SYK를 활성화하고, 활성화 신호 캐스케이드를 개시시킴으로써 염증면역응답을 촉발한다(예를 들어 비특허문헌 22 참조).

[0011] Fc 감마 RIIb는 B 세포상에서 발현되는 유일한 Fc 감마 R이다(예를 들어 비특허문헌 23 참조). 항체 Fc 영역과 Fc 감마 RIIb와의 상호작용이 B 세포의 1차 면역 응답을 억제하는 것으로 보고되었다(예를 들어 비특허문헌 24 참조). 더욱 또한, B 세포상의 Fc 감마 RIIb와 B 세포 수용체(BCR)가 혈중 면역 복합체를 통해 가교 결합하는 경우, B 세포 활성화 및 B 세포에 의한 항체 생산이 억제되는 것으로 보고되고 있다(예를 들어 비특허문헌 25 참조). BCR 및 Fc 감마 RIIb에 의해 매개된 상기 면역억제 신호 전달에서, Fc 감마 RIIb의 세포내 도메인 중에 함유된 면역수용체 타이로신-계 억제 동기(ITIM)가 필요하다(예를 들어 비특허문헌 26 및 27 참조). ITIM이 신호전달시 인산화되는 경우, SH2-함유 이노시톨 폴리포스페이트 5-포스파타제(SHIP)가 모집되고, 다른 활성화 Fc 감마 R 신호 캐스케이드의 전달이 억제되며, 염증면역응답이 억제된다(예를 들어 비특허문헌 28 참조). 더욱 또한, Fc 감마 RIIb 단독의 응집이 IgM-생산 B 세포의 세포사멸을 유도하지 않으면서 BCR-독립적인 방식으로 BCR 가교결합 및 B 세포 증식으로 인한 칼슘 유입을 일시적으로 억제하는 것으로 보고되었다(예를 들어 비특허문헌 29 참조).

[0012] Fc 감마 RIIb는 또한 수지상 세포, 대식세포, 활성화된 호중구, 비만세포 및 호염기구상에서 발현된다. Fc 감마 RIIb는 활성화 Fc 감마 R의 기능, 예를 들어 상기 세포에서의 식작용 및 염증성 사이토킨의 방출을 억제하고, 염증성 면역응답을 억제한다(예를 들어 비특허문헌 30 참조).

[0013] Fc 감마 RIIb의 면역억제 기능의 중요성은 지금까지 Fc 감마 RIIb 녹아웃 마우스를 사용하는 연구들을 통해 설명되었다. Fc 감마 RIIb 녹아웃 마우스에서, 체액 면역성이 적합하게 조절되지 않으며(예를 들어 비특허문헌 31 참조), 콜라겐-유발 관절염(CIA)에 대한 민감성이 증가하고(예를 들어 비특허문헌 32 참조), 루푸스-같은 증상들이 나타나며, 굿파스쳐 증후군-같은 증상들이 나타난다(예를 들어 비특허문헌 33 참조)는 보고서들이 존재한다.

[0014] 추가로, Fc 감마 RIIb의 조절 불완전이 인간 자가면역질환과 관련 있는 것으로 보고되었다. 예를 들어, Fc 감마 RIIb의 막관통 영역 및 프로모터 영역 중의 유전학적 다형성과 전신 홍반성 루푸스(SLE)의 발생 빈도간의 관계(예를 들어 비특허문헌 34, 35, 36, 37 및 38 참조), 및 SLE 환자에서 B 세포 표면상의 Fc 감마 RIIb 발현의 감소(예를 들어 비특허문헌 39 및 40 참조)가 보고되었다.

[0015] 마우스 모델 및 임상 발견 자체로부터, Fc 감마 RIIb는 특히 B 세포와의 연루를 통해 자가면역 질병 및 염증 질병 억제 역할을 하는 것으로 간주되며 상기는 자가면역 질병 및 염증 질병의 억제에 유망한 표적 분자이다.

[0016] 주로 상업적으로 입수할 수 있는 치료 항체로서 사용되는 IgG1은 Fc 감마 RIIb에 결합할 뿐만 아니라 활성화 Fc 감마 R에도 강하게 결합하는 것으로 공지되어 있다(예를 들어 비특허문헌 41 참조). 활성화 Fc 감마 R에 비해 증대된 Fc 감마 RIIb 결합, 또는 개선된 Fc 감마 RIIb-결합 선택성을 갖는 Fc 영역을 사용함으로써, IgG1의 경우에 비해 보다 큰 면역억제 성질을 갖는 치료 항체들을 개발하는 것이 가능할 수 있다. 예를 들어, 증대된 Fc 감마 RIIb 결합을 갖는 Fc 및 BCR에 결합하는 가변 영역을 갖는 항체의 사용은 B 세포 활성화를 억제할 수 있음이 제안되었다(예를 들어 비특허문헌 42 참조). B-세포 수용체에 결합된 IgE 및 B 세포상의 가교결합 Fc 감마 RIIb는 B 세포의 형질세포로의 분화를 억제하고, 이는 결과적으로 IgE 생산의 억제를 야기하며; 인간 PBMC-이식된 마우스에서, 인간 IgG 및 IgM 농도는 유지되는 반면 인간 IgE 농도는 감소됨이 보고되었다(예를 들어 비특허문헌 43 참조). IgE 외에, Fc 감마 RIIB 및 B-세포 수용체 복합체의 구성분자인 CD79b가 항체에 의해 가교결합되는 경우, B 세포 증식이 시험관내에서 억제되고 콜라겐 관절염 모델에서 관절염증상이 경감되는 것으로 보고되었다(예를 들어 비특허문헌 44 참조).

[0017] B 세포 외에, 증대된 Fc 감마 RIIb 결합을 갖는 IgG의 Fc 부분이 IgE 수용체 Fc 입실론 RI에 결합하는 IgE의 Fc 부분에 융합된 분자를 사용하는, 비만세포상의 Fc 입실론 RI 및 Fc 감마 RIIb의 가교결합은 Fc 감마 RIIb의 인산화를 야기하고, 이에 의해 Fc 입실론 RI-의존성 칼슘 유입을 억제함이 보고되었다. 이는 Fc 감마 RIIb 자극을 통한 탈과립의 억제가 Fc 감마 RIIb 결합의 증대에 의해 가능함을 암시한다(예를 들어 비특허문헌 45 참조).

[0018] 상응하게, 개선된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 Fc를 갖는 항체는 자가면역 질병과 같은 염증성 질병에 대한 치료제로서 유망한 것으로 제안된다.

[0019] 더욱 또한, LPS 자극으로 인한 톨-형 수용체 4를 통한 대식세포 및 수지상 세포의 활성화가 항체-항원 면역 복합체의 존재하에서 억제됨이 보고되었으며, 상기 효과는 또한 Fc 감마 RIIb를 통한 면역 복합체의 작용임이 암시된다(예를 들어 비특허문헌 46 및 47 참조). 따라서, 증대된 Fc 감마 RIIb 결합을 갖는 항체의 사용은 TLR-매개된 활성화 신호-억제 작용의 증대를 가능하게 할 것으로 예상되며; 따라서 상기와 같은 항체는 자가면역 질병과 같은 염증성 질병에 대한 치료제로서 유망한 것으로서 제안되었다.

[0020] 추가로, 증대된 Fc 감마 RIIb 결합을 갖는 돌연변이체들은 암에 유망한 치료제일뿐만 아니라 염증성 질병, 예를 들어 자가면역 질병에 대한 치료제인 것으로 제안되었다. 지금까지, Fc 감마 RIIb는 항-TNF 수용체 상과에 대한 작용물질 항체의 작용 활성에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 구체적으로, TNF 수용체과에 포함되는 CD40, DR4, DR5, CD30 및 CD137에 대한 항체의 작용 활성에 Fc 감마 RIIb와의 상호작용이 필요함이 제안되었다(예를 들어 비특허문헌 48, 49, 50, 51, 52, 53 및 54 참조). 비특허문헌 55는 증대된 Fc 감마 RIIb 결합을 갖는 항체의 사용이 항-CD40 항체의 항-종양 효과를 증대시킴을 보인다. 상응하게, 증대된 Fc 감마 RIIb를 갖는 항체는 상기 항-TNF 수용체 상과에 대한 항체를 포함한 작용물질 항체의 작용 활성을 증대시키는 효과를 갖는 것으로 예상된다.

[0021] 또한, 수용체 타이로신 키나제(RTK)의 한 유형인 Kit를 인식하여 Kit-발현 세포상에서 Fc 감마 RIIb 및 Kit와 가교결합하는 항체를 사용하는 경우 세포 증식이 억제되는 것으로 나타났다. 유사한 효과가, 상기 Kit가 구성적으로 활성화되고 종양형성을 야기하는 돌연변이를 갖는 경우에조차 보고되었다(예를 들어 비특허문헌 56 참조). 따라서, 증대된 Fc 감마 RIIb 결합을 갖는 항체의 사용은, 구성적으로 활성화된 돌연변이를 갖는 RTK를 발현하는 세포에 대한 억제 효과를 증대시킬 수 있을 것으로 예상된다.

[0022] 개선된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 Fc를 갖는 항체가 보고되었다(예를 들어 비특허문헌 57 참조). 상기 문헌에서, Fc 감마 RIIb-결합 활성은 항체 Fc 영역에 S267E/L328F, G236D/S267E 및 S239D/S267E와 같은 변경을 가함으로써 개선되었다. 이들 중에서, S267E/L328F 돌연변이와 함께 도입된 항체가 Fc 감마 RIIb에 가장 강하게 결합하며, 천연 IgG1의 경우와 동일한 수준의 Fc 감마 RIa 및 Fc 감마 RIIa H형(여기에서 Fc 감마 RIIa의 131번 위치의 잔기가 His이다)에 대한 결합 수준을 유지한다. 그러나, 또 다른 보고서는 상기 변경이 Fc 감마 RIIa R형(여기에서 Fc 감마 RIIa의 131번 위치의 잔기가 Arg이다)에 대한 결합을 같은 수준의 Fc 감마 RIIb 결합(이는 상기 Fc 감마 RIIb-결합 선택성이 유형-R Fc 감마 RIIa에 비해 개선되지 않음을 의미한다)에 수백 배 증대시킴을 보인다(예를 들어 특허문헌 15 참조).

[0023] 오직 Fc 감마 RIIa 결합을 증대시키고 Fc 감마 RIIb 결합은 증대시키지 않는 효과만이, Fc 감마 RIIa는 발현하지만 Fc 감마 RIIb는 발현하지 않는 혈소판과 같은 세포에 영향을 미치는 것으로 생각된다(예를 들어 비특허문헌 58 참조). 예를 들어, VEGF에 대한 항체인 베바시주맵이 투여된 환자 그룹은 혈전색전증의 증가된 위험성을 갖는 것으로 공지되어 있다(예를 들어 비특허문헌 59 참조). 더욱 또한, 혈전색전증은 CD40 리간드에 대한 항체의 임상 개발 시험에서 유사한 방식으로 관찰되었으며, 상기 임상 연구는 중단되었다(예를 들어 비특허문헌 60 참조). 이들 항체의 2가지 경우 모두에서, 동물 모델을 사용하는 나중의 연구는 상기 투여된 항체가 혈소판 상의 Fc 감마 RIIa를 통해 혈소판을 응집시키고 혈병을 형성시킴을 암시하였다(예를 들어 비특허문헌 61 및 62 참조). 자가면역 질병인 전신 홍반성 루푸스에서, 혈소판은 Fc 감마 RIIa-의존성 기전을 통해 활성화되며, 혈소판 활성화는 증상의 중증도와 상관있는 것으로 보고되었다(예를 들어 비특허문헌 63 참조). 이미 혈전색전증의 발생 위험성이 높은 상기와 같은 환자의, 증대된 Fc 감마 RIIa 결합을 갖는 항체의 투여는 혈전색전증의 발생 위험성을 증가시킬 것이며, 따라서 대단히 위험하다.

[0024] 더욱 또한, 증대된 Fc 감마 RIIa 결합을 갖는 항체는 대식세포-매개된 항체 의존적인 세포 식작용(ADCP)을 증대시키는 것으로 보고되었다(예를 들어 비특허문헌 64 참조). 상기 항체에 의해 결합된 항원이 대식세포에 의해 포식되는 경우에, 항체 자체도 또한 동시에 포식되는 것으로 간주된다. 항체를 약제로서 투여하는 경우, 상기 투여된 항체로부터 유래된 펩타이드 단편은 또한 항원으로서 제공되는 듯하며, 이에 의해 치료 항체에 대한 항체(항-치료 항체)의 생성 위험성이 증가하는 것으로 추정된다. 보다 구체적으로, Fc 감마 RIIa 결합의 증대는 상기 치료 항체에 대한 항체의 생성 위험성을 증가시킬 것이며, 이는 약제로서의 그의 가치를 현저하게 감소시킬 것이다. 더욱 또한, 수지상 세포상의 Fc 감마 RIIb는 항원과 항체 사이에 형성된 면역 복합체에 의해 야기된 수지상 세포 활성화를 억제하거나, 또는 활성화 Fc 감마 수용체를 통한 T 세포에의 항원 제공을 억제함으로써 말초 면역관용에 기여함이 암시된다(예를 들어 비특허문헌 65 참조). Fc 감마 RIIa는 또한 수지상 세포상에

서 발현되므로, Fc 감마 RIIb에 대해 증대된 선택성 결합을 갖는 Fc를 갖는 항체를 약제로서 사용하는 경우, Fc 감마 RIIb에 대한 증대된 선택성 결합으로 인해 수지상 세포 등에 의해 항원이 쉽게 제공되지 않고, 항-약물 항체 생성의 위험성이 상대적으로 감소될 수 있다. 상기와 같은 항체는 또한 상기에 관하여 유용할 수 있다.

[0025] 보다 구체적으로, 약제로서의 가치는 Fc 감마 RIIa 결합이 증대되는 경우 상당히 감소될 것이며, 이는 혈소판 응집을 통한 혈전 형성의 증가된 위험성 및 증가된 면역원성으로 인한 항-치료 항체 생성의 증가된 위험성을 도출한다.

[0026] 상기와 같은 관점으로부터, 증대된 Fc 감마 RIIb 결합을 갖는 상기 언급한 Fc 변이체는 천연 IgG1의 경우에 비해 현저하게 증대된 R-형 Fc 감마 RIIa 결합을 나타낸다. 따라서, R-형 Fc 감마 RIIa를 갖는 환자에 대한 약제로서의 그의 가치가 상당히 감소된다. Fc 감마 RIIa의 H 및 R형은 백인 및 흑인에서 대략 동일한 빈도로 관찰된다(예를 들어 비특허문헌 66 및 67 참조). 따라서, 상기 Fc 변이체가 자가면역 질병의 치료에 사용된 경우, 안전하게 사용될 수 있으면서 약제로서 그의 효과를 누릴 수 있는 환자의 수는 제한될 것이다.

[0027] 더욱 또한, Fc 감마 RIIb 결핍 수지상 세포 또는 Fc 감마 RIIb와 항체 Fc 부분간의 상호작용이 항-Fc 감마 RIIb 항체에 의해 억제되는 수지상 세포에서, 수지상 세포는 성숙한 것으로 보고되었다(예를 들어 비특허문헌 68 및 69 참조). 상기 보고서는 Fc 감마 RIIb가, 염증 등이 발생하지 않고 활성화가 발생하지 않는 정상 상태에서 수지상 세포의 성숙을 능동적으로 억제함을 암시한다. Fc 감마 RIIb 외에 Fc 감마 RIIa가 수지상 세포 표면상에서 발현되며; 따라서 억제성 Fc 감마 RIIb에의 결합이 증대되고 활성화 Fc 감마 R, 예를 들어 Fc 감마 RIIa에의 결합이 또한 증대된다 하더라도, 수지상 세포의 성숙은 결과적으로 촉진될 수 있다. 보다 구체적으로, Fc 감마 RIIb-결합 활성뿐만 아니라 Fc 감마 RIIa-결합 활성에 대한 Fc 감마 RIIb-결합 활성의 비를 개선시키는 것은 면역억제 작용을 갖는 항체의 제공에 중요한 것으로 간주된다.

[0028] 따라서, Fc 감마 RIIb 결합-매개된 면역억제 작용을 이용하는 약제의 생성을 고려할 때, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 가질 뿐만 아니라 Fc 감마 RIIa H 및 R형 알로타입 모두에 대한 결합을 갖는 Fc 변이체가 필요하며, 상기 결합은 천연 IgG1의 경우와 유사한 수준으로 유지되거나 상기 보다 낮은 수준으로 약화된다.

[0029] 한편, 아미노산 변경을 Fc 영역에 도입시켜 Fc 감마 RIIb-결합 선택성을 증가시킨 사례들이 어느 정도 보고되었다(예를 들어 비특허문헌 70 참조). 그러나, 본 문헌에 보고된 바와 같이 개선된 Fc 감마 RIIb 선택성을 갖는다고 하는 모든 변이체는 천연 IgG1의 경우에 비해 감소된 Fc 감마 RIIb 결합을 나타내었다. 따라서, 이들 변이체가 IgG1보다 더 강하게 Fc 감마 RIIb-매개된 면역억제 반응을 실제로 유도하는 것은 어려울 것으로 생각된다.

[0030] 더욱 또한, Fc 감마 RIIb는 상기 언급된 작용물질 항체에서 중요한 역할을 하기 때문에, 그의 결합 활성을 증대시키는 것은 작용물질 활성을 증대시킬 것으로 예상된다. 그러나, Fc 감마 RIIa 결합이 유사하게 증대되는 경우, 의도하지 않은 활성들, 예를 들어 ADCC 활성 및 ADCP 활성이 나타날 것이며, 이는 부작용을 야기할 수도 있다. 또한 상기와 같은 관점으로부터, Fc 감마 RIIb-결합 활성을 선택적으로 증대시킬 수 있는 것이 바람직할 수 있다.

[0031] 상기 결과로부터, Fc 감마 RIIb를 사용하는 자가면역 질병 및 암 치료용 치료 항체의 생성에서, 천연 IgG의 경우에 비해, 2개의 Fc 감마 RIIa 알로타입 모두에 대한 결합 활성이 유지되거나 감소되고, Fc 감마 RIIb 결합은 증대되는 것이 중요하다. 그러나, Fc 감마 RIIb는 상기 활성화 Fc 감마 R들 중 하나인 Fc 감마 RIIa의 경우와 세포외 영역 중 93% 서열 일치성을 공유하며, 이들은 구조적으로 매우 유사하다. Fc 감마 RIIa의 알로타입, H형 및 R형(여기에서 131번 위치의 아미노산은 His(H형) 또는 Arg(R형)이다)이 존재하며, 이들은 각각 상기 항체와 상이하게 반응한다(예를 들어 비특허문헌 71 참조). 따라서, 어려운 문제는 Fc 감마 RIIa의 각각의 알로타입에 비해 증대된 선택성 Fc 감마 RIIb 결합성을 갖는 Fc 영역 변이체의 생성일 수 있으며, 이는 Fc 감마 RIIa 및 Fc 감마 RIIb간에 매우 상동성인 서열의 구별을 수반한다. 이러한 어려움에도 불구하고, Fc 영역에서 포괄적인 아미노산 변형 분석을 수행함으로써, Fc 감마 RIIa에 비해 Fc 감마 RIIb에 대해 선택성 결합 활성을 갖는 다수의 Fc 영역 변이체들이 어느 정도 식별되었다(예를 들어 특허문헌 16, 17, 18, 19 및 20 참조).

[0032] 인간 Fc 감마 R과 관련하여 Fc 감마 RIIb에 대해 결합 선택성을 갖는 Fc 영역 변이체에 대한 보고서가 어느 정도 존재한 반면, 원숭이 Fc 감마 R과 관련하여 Fc 감마 RIIb에 대해 결합 선택성을 갖는 Fc 영역 변이체에 대한 보고서는 없다. 상기와 같은 Fc 변이체의 부재로 인해, Fc 감마 RIIb에 선택적으로 결합하는 Fc 변이체의 효과는 아직 원숭이에서 철저히 시험되지 못했다.

[0033] 상기와 별개로, 항체의 등전점(pI)을 증가시키거나 감소시키기 위해서 상기 항체의 표면상에 노출될 수도 있는

아미노산 잔기의 전하를 변형시킴으로써, 혈중 상기 항체의 반감기를 조절할 수 있음이 보고되었다(예를 들어 특허문헌 21 및 특허문헌 22 참조). 항체의 pI를 감소시킴으로써 상기 항체의 혈장 반감기를 연장시키거나 또는 이와 역이 가능함을 나타낸다.

[0034] 추가로, 세포에의 항원의 통합을, 특히 그의 CH3 도메인 중의 명시된 아미노산 잔기의 전하를 변형시켜 상기 항체의 pI를 증가시킴으로써 촉진시킬 수 있음이 보고되었다(예를 들어 특허문헌 23 참조). 또한, pI를 감소시키기 위해서 항체의 불변 영역(주로 CH1 도메인) 중의 아미노산 잔기의 전하를 변형시킴은 혈장 중 상기 항체의 반감기를 연장시킬 수 있음이 보고되었다(예를 들어 특허문헌 24 참조).

선행기술문헌

특허문헌

[0035] (특허문헌 0001) 미국특허 제 5,827,733 호

(특허문헌 0002) WO 1994/021681

(특허문헌 0003) 미국특허 제 6,096,506 호

(특허문헌 0004) 미국특허 제 7,261,893 호

(특허문헌 0005) 미국특허 제 7,320,789 호

(특허문헌 0006) 미국특허 제 7,807,159 호

(특허문헌 0007) 미국특허 제 7,888,486 호

(특허문헌 0008) WO 2005/094446

(특허문헌 0009) WO 2007/047112

(특허문헌 0010) WO 2010/070094

(특허문헌 0011) WO 2000/042072

(특허문헌 0012) WO 2006/019447

(특허문헌 0013) WO 2004/099249

(특허문헌 0014) WO 2004/029207

(특허문헌 0015) 미국 출원 공보 제 US2009/0136485 호

(특허문헌 0016) WO 2012/115241

(특허문헌 0017) WO 2013/047752

(특허문헌 0018) WO 2013/125667

(특허문헌 0019) WO 2014/030728

(특허문헌 0020) WO 2014/163101

(특허문헌 0021) WO 2007/114319

(특허문헌 0022) WO 2009/041643

(특허문헌 0023) WO 2014/145159

(특허문헌 0024) WO 2012/016227

비특허문헌

[0036] (비특허문헌 0001) Kingsley et al., Genes Dev. 8(2):133-146 (1994)

(비특허문헌 0002) Hoodless et al., Curr. Top. Microbiol. Immunol. 228:235-272 (1998)

(비특허문헌 0003) Zimmers et al., Science 296(5572):1486-1488 (2002)

(비특허문헌 0004) McPherron et al., Nature 387(6628):83-90 (1997)

(비특허문헌 0005) McPherron and Lee, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94(23):12457-12461 (1997)

(비특허문헌 0006) Szlama et al., FEBS J 280(16):3822-3839 (2013)

(비특허문헌 0007) Lee, PloS One 3(2):e1628 (2008)

(비특허문헌 0008) Lee, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98(16):9306-9311 (2001)

(비특허문헌 0009) McPherron et al., Nature 387(6628):83-90 (1997)

(비특허문헌 0010) McCroskery et al., J Cell Sci. 118(15):3531-3541 (2005)

(비특허문헌 0011) Whittemore et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 300(4):965-971 (2003)

(비특허문헌 0012) Bogdanovich et al., Nature 420(6914):418-421 (2002)

(비특허문헌 0013) Wagner., Ann. Neurol. 52(6):832-836 (2002)

(비특허문헌 0014) Reichert et al., Nat. Biotechnol. 23:1073-1078 (2005)

(비특허문헌 0015) Pavlou et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. 59:389-396 (2005)

(비특허문헌 0016) Clark et al., Chem. Immunol. 65:88-110 (1997)

(비특허문헌 0017) Jefferis et al., Immunol. Lett. 82:57-65 (2002)

(비특허문헌 0018) Smith et al., Nat. Rev. Immunol. 10:328-343 (2010)

(비특허문헌 0019) Radaev et al., J. Biol. Chem. 276:16478-16483 (2001)

(비특허문헌 0020) Greenwood et al., Eur. J. Immunol. 23:1098-1104 (1993)

(비특허문헌 0021) Morgan et al., Immunology 86:319-324 (1995)

(비특허문헌 0022) Nimmerjahn et al., Nat. Rev. Immunol. 8:34-47 (2008)

(비특허문헌 0023) Amigorena et al., Eur. J. Immunol. 19:1379-1385 (1989)

(비특허문헌 0024) Sinclair, J. Exp. Med. 129:1183-1201 (1969)

(비특허문헌 0025) Heyman, Immunol. Lett. 88:157-161 (2003)

(비특허문헌 0026) Amigorena et al., Science 256:1808-1812 (1992)

(비특허문헌 0027) Muta et al., Nature 368:70-73 (1994)

(비특허문헌 0028) Ravetch, Science 290:84-89 (2000)

(비특허문헌 0029) Fournier et al., J. Immunol. 181:5350-5359 (2008)

(비특허문헌 0030) Smith et al., Nat. Rev. Immunol. 10:328-343 (2010)

(비특허문헌 0031) J. Immunol. 163:618-622 (1999)

(비특허문헌 0032) Yuasa et al., J. Exp. Med. 189:187-194 (1999)

(비특허문헌 0033) Nakamura et al., J. Exp. Med. 191:899-906 (2000)

(비특허문헌 0034) Blank, Hum. Genet. 117:220-227 (2005)

(비특허문헌 0035) Olferiev et al., J. Biol. Chem. 282:1738-1746 (2007)

(비특허문헌 0036) Chen et al., Arthritis Rheum. 54:3908-3917 (2006)

(비특허문헌 0037) Floto et al., Nat. Med. 11:1056-1058 (2005)

(비특허문헌 0038) Li et al., J. Immunol. 176:5321-5328 (2006)

(비특허문헌 0039) Mackay et al., J. Exp. Med. 203:2157-2164 (2006)

(비특허문헌 0040) Yang et al., J. Immunol. 178:3272-3280 (2007)

(비특허문헌 0041) Bruhns et al., Blood 113:3716-3725 (2009)

(비특허문헌 0042) Chu et al., Mol. Immunol. 45:3926-3933 (2008)

(비특허문헌 0043) Chu et al., J. Allergy Clin. Immunol. 129:1102-1115 (2012)

(비특허문헌 0044) Veri et al., Arthritis Rheum. 62:1933-1943 (2010)

(비특허문헌 0045) Cemerski et al., Immunol. Lett. 143:34-43 (2012)

(비특허문헌 0046) Wenink et al., J. Immunol. 183:4509-4520 (2009)

(비특허문헌 0047) Zhang et al., J. Immunol. 182:554-562 (2009)

(비특허문헌 0048) Ravetch, Science 333:1030-1034 (2011)

(비특허문헌 0049) Wilson et al., Cancer Cell 19:101-113 (2011)

(비특허문헌 0050) Kohrt et al., J. Clin. Invest. 122:1066-1075 (2012)

(비특허문헌 0051) Xu et al., J. Immunol. 171:562-568 (2003)

(비특허문헌 0052) Zhang et al., Blood 108:705-710 (2006)

(비특허문헌 0053) Chuntharapai et al., J. Immunol. 166:4891-4898 (2001)

(비특허문헌 0054) Ravetch et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 109:10966-10971 (2012)

(비특허문헌 0055) Ravetch, Science 333:1030 (2011)

(비특허문헌 0056) Cemerski et al., Immunol. Lett. 143:28-33 (2002)

(비특허문헌 0057) Chu et al., Mol. Immunol. 45:3956-3933 (2008)

(비특허문헌 0058) Smith et al., Nat. Rev. Immunol. 10:328-343 (2010)

(비특허문헌 0059) Scappaticci et al., J. Natl. Cancer. Inst. 99:1232-1239 (2007)

(비특허문헌 0060) Arthritis Rheum. 48:719-727 (2003)

(비특허문헌 0061) Meyer et al., J. Thromb. Haemost. 7:171-181 (2008)

(비특허문헌 0062) Robles-Carrillo et al., J. Immunol. 185:1577-1583 (2010)

(비특허문헌 0063) Duffau et al., Sci. Transl. Med. 2:47ra63 (2010)

(비특허문헌 0064) Richards et al, Mol. Cancer Ther. 7:2517-2527 (2008)

(비특허문헌 0065) Desai et al., J. Immunol. 178:6217-6226 (2007)

(비특허문헌 0066) Salmon et al., J. Clin. Invest. 97:1348-1354 (1996)

(비특허문헌 0067) Manger et al., Arthritis Rheum. 41:1181-1189 (1998)

(비특허문헌 0068) Boruchov et al., J. Clin. Invest. 115:2914-2923 (2005)

(비특허문헌 0069) Dhodapkar et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:2910-2915 (2005)

(비특허문헌 0070) Armour et al., Mol. Immunol. 40:585-593 (2003)

(비특허문헌 0071) Warmerdam et al., J. Exp. Med. 172:19-25 (1990)

발명의 내용

[0037] 본 발명은 항-마이오스타틴 항체 및 그의 사용 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 변이체 Fc 영역을 함유하는 단백질 및 그의 사용 방법을 제공한다.

[0038] 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 잠복성 마이오스타틴에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 마이오스타틴 프로펩타이드(서열번호 78)의 아미노산 21-100으로 이루어지는 단편내의 에피토프에 결합한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 마이오스타틴의 활성화를 억제한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 잠복성 마이오스타틴으로부터 성숙한 마이오스타틴의 방출을 차단한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 성숙한 마이오스타틴의 단백질분해적(proteolytic) 방출을 차단한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 성숙한 마이오스타틴의 자발적인(spontaneous) 방출을 차단한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 성숙한 마이오스타틴에 결합하지 않는다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 표 13에 기재된 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 표 13에 기재된 VH 및 VL 쌍을 포함하는 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 표 2a에 기재된 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 표 2a에 기재된 VH 및 VL 쌍을 포함하는 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 표 11a에 기재된 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 표 11a에 기재된 VH 및 VL 쌍을 포함하는 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 표 2a, 11a 또는 13에 기재된 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 표 2a, 11a 또는 13에 기재된 VH 및 VL 쌍을 포함하는 항체와 동일한 에피토프에 결합한다.

[0039] 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 산성 pH에서보다 중성 pH에서 더 높은 친화성으로 잠복성 마이오스타틴에 결합한다. 일부 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 pH 5.8에서보다 pH 7.4에서 더 높은 친화성으로 잠복성 마이오스타틴에 결합한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 pH 5.8에서보다 pH 7.4에서 더 높은 친화성으로 마이오스타틴 프로펩타이드(서열번호 78)의 아미노산 21-100으로 이루어지는 폴리펩타이드 단편에 결합한다. 일부 실시태양에서, 상기 항체는 산성 pH에서보다 중성 pH에서 더 높은 친화성으로 표 13에 기재된 항체와 동일한 마이오스타틴 에피토프에 결합한다. 추가적인 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 pH 5.8에서보다 pH 7.4에서 더 높은 친화성으로 표 13에 기재된 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 추가적인 실시태양에서, 상기 항체는 pH 5.8에서보다 pH 7.4에서 더 높은 친화성으로 표 13에 기재된 VH 및 VL 쌍을 포함하는 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 실시태양에서, 상기 항체는 산성 pH에서보다 중성 pH에서 더 높은 친화성으로 표 2a에 기재된 항체와 동일한 마이오스타틴 에피토프에 결합한다. 일부 실시태양에서, 상기 항체는 pH 5.8에서보다 pH 7.4에서 더 높은 친화성으로 표 2a에 기재된 항체와 동일한 마이오스타틴 에피토프에 결합한다. 추가적인 실시태양에서, 상기 항체는 pH 5.8에서보다 pH 7.4에서 더 높은 친화성으로 표 2a에 기재된 VH 및 VL 쌍을 포함하는 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 추가적인 실시태양에서, 항-마이오스타틴 항체는 산성 pH에서보다 중성 pH에서 더 높은 친화성으로 표 11a에 기재된 항체와 동일한 마이오스타틴 에피토프에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 pH 5.8에서보다 pH 7.4에서 더 높은 친화성으로 표 11a에 기재된 항체와 동일한 마이오스타틴 에피토프에 결합한다. 추가적인 실시태양에서, 상기 항체는 pH 5.8에서보다 pH 7.4에서 더 높은 친화성으로 표 11a에 기재된 VH 및 VL 쌍을 포함하는 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 추가적인 실시태양에서, 항-마이오스타틴 항체는 산성 pH에서보다 중성 pH에서 더 높은 친화성으로 표 2a, 11a 또는 13에 기재된 항체와 동일한 마이오스타틴 에피토프에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 pH 5.8에서보다 pH 7.4에서 더 높은 친화성으로 표 2a, 11a 또는 13에 기재된 항체와 동일한 마이오스타틴 에피토프에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 pH 5.8에서보다 pH 7.4에서 더 높은 친화성으로 표 2a, 11a 또는 13에 기재된 VH 및 VL 쌍을 포함하는 항체와 동일한 에피토프에 결합한다.

[0040] 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 본 명세서에 제공된 항체와 잠복성 마이오스타틴 결합에 대해 경쟁한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 표 13에 기재된 항체와 잠복성 마이오스타틴 결합에 대해 경쟁한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 표 13에 기재된 VH 및 VL 쌍을 포함하는 항체와 잠복성 마이오스타틴 결합에 대해 경쟁한다. 일부 실시태양에서, 상기 항체는 표 2a에 기재된 항체와 잠복성 마이오스타틴 결합에 대해 경쟁한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 표 2a에 기재된 VH 및 VL 쌍을 포함하는 항체와 잠복성 마이오스타틴 결합에 대해 경쟁한다. 일부 실시태양에서, 상기 항체는 표 11a에 기재된 항체와 잠복성 마이오스타틴 결합에 대해 경쟁한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 표 11a에 기재된 VH 및 VL 쌍을 포함하

는 항체와 잠복성 마이오스타틴 결합에 대해 경쟁한다. 추가적인 실시태양에서, 항-마이오스타틴 항체는 표 2a, 11a 또는 13에 기재된 항체와 잠복성 마이오스타틴 결합에 대해 경쟁한다. 추가적인 실시태양에서, 항-마이오스타틴 항체는 표 2a, 11a 또는 13에 기재된 VH 및 VL 쌍을 포함하는 항체와 잠복성 마이오스타틴 결합에 대해 경쟁한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 산성 pH에서보다 중성 pH에서 더 높은 친화성으로 잠복성 마이오스타틴에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 pH 5.8에서보다 pH 7.4에서 더 높은 친화성으로 잠복성 마이오스타틴에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 pH 5.8에서보다 pH 7.4에서 더 높은 친화성으로 마이오스타틴 프로펩타이드(서열번호 78)의 아미노산 21-100으로 이루어지는 폴리펩타이드 단편에 결합한다. 잠복성 마이오스타틴 결합에 대해 참조 항체와 경쟁하는 항체의 능력을 평가하는 방법들은 본 명세서에 기재되어 있으며 당해 분야에 공지되어 있다.

[0041] 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 단클론 항체이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 인간, 인간화된, 또는 키메릭 항체이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 마이오스타틴에 결합하는 항체 단편이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 잠복성 마이오스타틴에 결합하는 항체 단편이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 마이오스타틴 프로펩타이드(서열번호 78)의 아미노산 21-100으로 이루어지는 폴리펩타이드 단편에 결합하는 항체 단편이다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 전장 IgG 항체이다.

[0042] 일부 실시태양에서, 본 발명의 항-마이오스타틴 항체는 하기를 포함한다:

[0043] (a) (i) 아미노산 서열 $GVPAX_1SX_2GGDX_3$(여기에서 X_1은 Y 또는 H이고, X_2는 T 또는 H이고, X_3은 L 또는 K이다)(서열번호 128)을 포함하는 HVR-H3, (ii) 아미노산 서열 $AGGYGGGX_1YA$(여기에서 X_1은 L 또는 R이다)(서열번호 131)를 포함하는 HVR-L3, 및 (iii) 아미노산 서열 $IISX_1AGX_2X_3YX_4X_5X_6WAKX_7$(여기에서 X_1은 Y 또는 H이고, X_2는 S 또는 K이고, X_3은 T, M 또는 K이고, X_4는 Y 또는 K이고, X_5는 A, M 또는 E이고, X_6은 S 또는 E이고, X_7은 G 또는 K이다)(서열번호 127)을 포함하는 HVR-H2;

[0044] (b) (i) 아미노산 서열 X_1X_2DIS(여기에서 X_1은 S 또는 H이고, X_2는 Y, T, D 또는 E이다)(서열번호 126)를 포함하는 HVR-H1, (ii) 아미노산 서열 $IISX_1AGX_2X_3YX_4X_5X_6WAKX_7$(여기에서 X_1은 Y 또는 H이고, X_2는 S 또는 K이고, X_3은 T, M 또는 K이고, X_4는 Y 또는 K이고, X_5는 A, M 또는 E이고, X_6은 S 또는 E이고, X_7은 G 또는 K이다)(서열번호 127)을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 아미노산 서열 $GVPAX_1SX_2GGDX_3$(여기에서 X_1은 Y 또는 H이고, X_2는 T 또는 H이고, X_3은 L 또는 K이다)(서열번호 128)을 포함하는 HVR-H3;

[0045] (c) (i) 아미노산 서열 X_1X_2DIS(여기에서 X_1은 S 또는 H이고, X_2는 Y, T, D 또는 E이다)(서열번호 126)를 포함하는 HVR-H1, (ii) 아미노산 서열 $IISX_1AGX_2X_3YX_4X_5X_6WAKX_7$(여기에서 X_1은 Y 또는 H이고, X_2는 S 또는 K이고, X_3은 T, M 또는 K이고, X_4는 Y 또는 K이고, X_5는 A, M 또는 E이고, X_6은 S 또는 E이고, X_7은 G 또는 K이다)(서열번호 127)을 포함하는 HVR-H2, (iii) 아미노산 서열 $GVPAX_1SX_2GGDX_3$(여기에서 X_1은 Y 또는 H이고, X_2는 T 또는 H이고, X_3은 L 또는 K이다)(서열번호 128)을 포함하는 HVR-H3, (iv) 아미노산 서열 $X_1X_2SQX_3VX_4X_5X_6NWLS$(여기에서 X_1은 Q 또는 T이고, X_2는 S 또는 T이고, X_3은 S 또는 E이고, X_4는 Y 또는 F이고, X_5는 D 또는 H이고, X_6은 N, D, A 또는 E이다)(서열번호 129)를 포함하는 HVR-L1; (v) 아미노산 서열 WAX_1TLAX_2(여기에서 X_1은 S 또는 E이고, X_2는 S, Y, F 또는 W이다)(서열번호 130)를 포함하는 HVR-L2; 및 (vi) 아미노산 서열 $AGGYGGGX_1YA$(여기에서 X_1은 L 또는 R이다)(서열번호 131)를 포함하는 HVR-L3;

[0046] (d) (i) 아미노산 서열 $X_1X_2SQX_3VX_4X_5X_6NWLS$(여기에서 X_1은 Q 또는 T이고, X_2는 S 또는 T이고, X_3은 S 또는 E이고, X_4는 Y 또는 F이고, X_5는 D 또는 H이고, X_6은 N, D, A 또는 E이다)(서열번호 129)를 포함하는 HVR-L1; (ii) 아미노산 서열 WAX_1TLAX_2(여기에서 X_1은 S 또는 E이고, X_2는 S, Y, F 또는 W이다)(서열번호 130)를 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 아미노산 서열 $AGGYGGGX_1YA$(여기에서 X_1은 L 또는 R이다)(서열번호 131)를 포함하는 HVR-L3. 일부 실시태양에서 (b)의 항체는 서열번호 132-134 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 프레임워크 FR1; 서열번호 135-136 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 FR2; 서열번호 137의 아미노산 서열을 포함하는 FR3; 및 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 FR4를 추가로 포함한다. 일부 실시태양에서,

(d)의 항체는 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 프레임워크 FR1; 서열번호 140-141 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 FR2; 서열번호 142-143 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 FR3; 및 서열번호 144의 아미노산 서열을 포함하는 FR4를 추가로 포함한다.

[0047] 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 (a) 아미노산 서열 $GVPAX_1SX_2GGDX_3$(여기에서 X_1은 Y 또는 H이고, X_2는 T 또는 H이고, X_3은 L 또는 K이다)(서열번호 128)을 포함하는 HVR-H3, (b) 아미노산 서열 $AGGYGGGX_1YA$(여기에서 X_1은 L 또는 R이다)(서열번호 131)를 포함하는 HVR-L3, 및 (c) 아미노산 서열 $IISX_1AGX_2X_3YX_4X_5X_6WAKX_7$(여기에서 X_1은 Y 또는 H이고, X_2는 S 또는 K이고, X_3은 T, M 또는 K이고, X_4는 Y 또는 K이고, X_5는 A, M 또는 E이고, X_6은 S 또는 E이고, X_7은 G 또는 K이다)(서열번호 127)을 포함하는 HVR-H2를 포함한다.

[0048] 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 (a) 아미노산 서열 X_1X_2DIS(여기에서 X_1은 S 또는 H이고, X_2는 Y, T, D 또는 E이다)(서열번호 126)를 포함하는 HVR-H1, (b) 아미노산 서열 $IISX_1AGX_2X_3YX_4X_5X_6WAKX_7$(여기에서 X_1은 Y 또는 H이고, X_2는 S 또는 K이고, X_3은 T, M 또는 K이고, X_4는 Y 또는 K이고, X_5는 A, M 또는 E이고, X_6은 S 또는 E이고, X_7은 G 또는 K이다)(서열번호 127)을 포함하는 HVR-H2, 및 (c) 아미노산 서열 $GVPAX_1SX_2GGDX_3$(여기에서 X_1은 Y 또는 H이고, X_2는 T 또는 H이고, X_3은 L 또는 K이다)(서열번호 128)을 포함하는 HVR-H3을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 132-134 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 프레임워크 FR1; 서열번호 135-136 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 FR2; 서열번호 137의 아미노산 서열을 포함하는 FR3; 및 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 FR4를 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 (a) 아미노산 서열 $X_1X_2SQX_3VX_4X_5X_6NWLS$(여기에서 X_1은 Q 또는 T이고, X_2는 S 또는 T이고, X_3은 S 또는 E이고, X_4는 Y 또는 F이고, X_5는 D 또는 H이고, X_6은 N, D, A 또는 E이다)(서열번호 129)를 포함하는 HVR-L1; (b) 아미노산 서열 WAX_1TLAX_2(여기에서 X_1은 S 또는 E이고, X_2는 S, Y, F 또는 W이다)(서열번호 130)를 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 아미노산 서열 $AGGYGGGX_1YA$(여기에서 X_1은 L 또는 R이다)(서열번호 131)를 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0049] 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 (a) 아미노산 서열 $X_1X_2SQX_3VX_4X_5X_6NWLS$(여기에서 X_1은 Q 또는 T이고, X_2는 S 또는 T이고, X_3은 S 또는 E이고, X_4는 Y 또는 F이고, X_5는 D 또는 H이고, X_6은 N, D, A 또는 E이다)(서열번호 129)를 포함하는 HVR-L1; (b) 아미노산 서열 WAX_1TLAX_2(여기에서 X_1은 S 또는 E이고, X_2는 S, Y, F 또는 W이다)(서열번호 130)를 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 아미노산 서열 $AGGYGGGX_1YA$(여기에서 X_1은 L 또는 R이다)(서열번호 131)를 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 프레임워크 FR1; 서열번호 140-141 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 FR2; 서열번호 142-143 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 FR3; 및 서열번호 144의 아미노산 서열을 포함하는 FR4를 추가로 포함한다.

[0050] 일부 실시태양에서 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 서열번호 132-134 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 프레임워크 FR1; 서열번호 135-136 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 FR2; 서열번호 137의 아미노산 서열을 포함하는 FR3; 및 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 FR4를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 프레임워크 FR1; 서열번호 140-141 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 FR2; 서열번호 142-143 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 FR3; 및 서열번호 144의 아미노산 서열을 포함하는 FR4를 포함한다.

[0051] 일부 실시태양에서, 본 발명의 단리된 항-마이오스타틴 항체는 (a) 서열번호 13, 16-30, 32-34 및 86-95 중 어느 하나의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 일치성을 갖는 VH 서열; (b) 서열번호 15, 31, 35-38 및 96-99 중 어느 하나의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 일치성을 갖는 VL 서열; 또는 (c) (a)에서와 같은 VH 서열 및 (b)에서와 같은 VL 서열을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 (a) 서열번호 13, 16-30, 32-34 및 86-95 중 어느 하나의 VH 서열을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 15, 31, 35-38 및 96-99 중 어느 하나의 VL 서열을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 13, 16-30, 32-34 및 86-95 중 어느 하나의 VH 서열을 포함한다. 추가의 실시태양에서 상기 항체는 서열번호 13, 16-30, 32-34 및 86-95

중 어느 하나의 VH 서열; 및 서열번호 15, 31, 35-38 및 96-99 중 어느 하나의 VL 서열을 포함한다.

[0052] 본 발명은 또한 본 발명의 항-마이오스타틴 항체를 암호화하는 단리된 핵산을 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명의 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 본 발명은 또한 항체를 생산하도록 본 발명의 숙주 세포를 배양함을 포함하는 항체의 제조 방법을 제공한다.

[0053] 일부 태양에서 본 발명은 (a) 항체를 생산하도록 본 발명의 숙주 세포를 배양하거나; 또는 (b) 동물을 폴리펩타이드에 대해 면역시킴을 포함하는, 항-마이오스타틴 항체의 제조 방법을 제공하며, 여기에서 상기 폴리펩타이드는 마이오스타틴 프로펩타이드(서열번호 78)의 21 내지 100번 위치의 아미노산에 상응하는 영역을 포함한다.

[0054] 본 발명은 또한 항-마이오스타틴 항체의 제조 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 동물을 폴리펩타이드에 대해 면역시킴을 포함하며, 여기에서 상기 폴리펩타이드는 마이오스타틴 프로펩타이드(서열번호 78)의 21 내지 100번 위치의 아미노산에 상응하는 영역을 포함한다.

[0055] 본 발명은 또한 본 발명의 항-마이오스타틴 항체 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 제형을 제공한다.

[0056] 본 발명은 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 및 그의 제조 및 사용 방법을 제공한다.

[0057] 하나의 실시태양에서, 본 발명은 변이체 Fc 영역을 포함하는 Fc 감마 RIIB-결합 폴리펩타이드 및 그의 사용 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 모 Fc 영역 중에 적어도 하나의 아미노산 변경을 포함한다. 추가의 실시태양에서, [원숭이 Fc 감마 RIIb에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[원숭이 Fc 감마 RIIb에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비는 2.0 이상이다. 추가의 실시태양에서, [원숭이 Fc 감마 RIIIa에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[원숭이 Fc 감마 RIIIa에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비는 0.5 이하이다. 추가의 실시태양에서, [인간 Fc 감마 RIIb에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[인간 Fc 감마 RIIb에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비는 2.0 이상이다. 추가의 실시태양에서, [인간 Fc 감마 RIIIa에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[인간 Fc 감마 RIIIa에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비는 0.5 이하이다. 추가의 실시태양에서, [인간 Fc 감마 RIIa(H형)에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[인간 Fc 감마 RIIa(H형)에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비는 5.0 이하이다. 추가의 실시태양에서, [인간 Fc 감마 RIIa(R형)에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[인간 Fc 감마 RIIa(R형)에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비는 5.0 이하이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 원숭이 Fc 감마 RIIb에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값은 $1.0x10^{-6}$ M 이하이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 원숭이 Fc 감마 RIIIa에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값은 $5.0x10^{-7}$ M 이상이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 인간 Fc 감마 RIIb에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값은 $2.0x10^{-6}$ M 이하이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 인간 Fc 감마 RIIIa에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값은 $1.0x10^{-6}$ M 이상이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 인간 Fc 감마 RIIa(H형)에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값은 $1.0x10^{-7}$ M 이상이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 인간 Fc 감마 RIIa(R형)에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값은 $2.0x10^{-7}$ M 이상이다.

[0058] 일부 실시태양에서, 본 발명의 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 264, 266, 267, 268, 271, 295, 298, 325, 326, 327, 328, 330, 331, 332, 334, 및 396으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산 변경을 포함한다.

[0059] 추가의 실시태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, (a) 236번 위치의 하나의 아미노산 변경, 및 (b) (i) 231, 232, 233, 234, 235, 237, 238, 239, 264, 266, 267, 268, 271, 295, 298, 325, 326, 327, 328, 330, 331, 332, 334, 및 396번 위치; (ii) 231, 232, 235, 239, 268, 295, 298, 326, 330, 및 396번 위치; 및 (iii) 268, 295, 326, 및 330번 위치로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산 변경을 포함하는 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함한다.

[0060] 추가의 실시태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, (a) 236번 위치의 하나의 아미노산 변경, 및 (b) 231, 232, 233, 234, 235, 237, 238, 239, 264, 266, 267, 268, 271, 295, 298, 325, 326, 327, 328, 330, 331, 332, 334, 및 396으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산 변경을 포함하는 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함한다.

[0061] 추가의 실시태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, (a) 236번

위치의 하나의 아미노산 변경, 및 (b) 231, 232, 235, 239, 268, 295, 298, 326, 330, 및 396으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산 변경을 포함하는 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함한다.

[0062] 추가의 실시태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, (a) 236번 위치의 하나의 아미노산 변경, 및 (b) 268, 295, 326, 및 330으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산 변경을 포함하는 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함한다.

[0063] 일부 실시태양에서, 본 발명의 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, (a) 231번 위치의 Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr; (b) 232번 위치의 Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr; (c) 233번 위치의 Asp; (d) 234번 위치의 Trp, Tyr; (e) 235번 위치의 Trp; (f) 236번 위치의 Ala, Asp, Glu, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val; (g) 237번 위치의 Asp, Tyr; (h) 238번 위치의 Glu, Ile, Met, Gln, Tyr; (i) 239번 위치의 Ile, Leu, Asn, Pro, Val; (j) 264번 위치의 Ile; (k) 266번 위치의 Phe; (l) 267번 위치의 Ala, His, Leu; (m) 268번 위치의 Asp, Glu; (n) 271번 위치의 Asp, Glu, Gly; (o) 295번 위치의 Leu; (p) 298번 위치의 Leu; (q) 325번 위치의 Glu, Phe, Ile, Leu; (r) 326번 위치의 Thr; (s) 327번 위치의 Ile, Asn; (t) 328번 위치의 Thr; (u) 330번 위치의 Lys, Arg; (v) 331번 위치의 Glu; (w) 332번 위치의 Asp; (x) 334번 위치의 Asp, Ile, Met, Val, Tyr; 및 (y) 396번 위치의 Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 아미노산을 포함한다.

[0064] 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, (a) 231번 위치의 Gly, Thr; (b) 232번 위치의 Asp; (c) 235번 위치의 Trp; (d) 236번 위치의 Asn, Thr; (e) 239번 위치의 Val; (f) 268번 위치의 Asp, Glu; (g) 295번 위치의 Leu; (h) 298번 위치의 Leu; (i) 326번 위치의 Thr; (j) 330번 위치의 Lys, Arg, 및 (k) 396번 위치의 Lys, Met로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 아미노산을 포함한다.

[0065] 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 등전점(pI)-증가된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 및 그의 사용 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드는 모 Fc 영역 중에 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 아미노산 변경은 각각 모 Fc 영역의 경우에 비해 상기 변이체 Fc 영역의 등전점(pI)을 증가시킨다. 추가의 실시태양에서, 상기 아미노산은 상기 변이체 Fc 영역의 표면상에 노출될 수 있다. 추가의 실시태양에서, 폴리펩타이드는 상기 변이체 Fc 영역 및 항원-결합 도메인을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항원-결합 도메인의 항원-결합 활성은 이온 농도 조건에 따라 변한다. 추가의 실시태양에서, 본 발명의 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른 285, 311, 312, 315, 318, 333, 335, 337, 341, 342, 343, 384, 385, 388, 390, 399, 400, 401, 402, 413, 420, 422, 및 431로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 2개의 위치의 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역은 상기 선택된 각각의 위치에서 Arg 또는 Lys를 포함한다.

[0066] 일부 실시태양에서, 본 발명의 변이체 Fc 영역은 표 14 내지 30에 기재된 아미노산 변경을 포함한다.

[0067] 일부 실시태양에서, 폴리펩타이드는 본 발명의 변이체 Fc 영역을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 모 Fc 영역은 인간 IgG1으로부터 유래된다. 추가의 실시태양에서, 상기 폴리펩타이드는 항체이다. 추가의 실시태양에서, 상기 폴리펩타이드는 Fc 융합 단백질이다.

[0068] 본 발명은 서열번호 229-381 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다.

[0069] 본 발명은 또한 본 발명의 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 단리된 핵산을 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명의 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 본 발명은 또한 폴리펩타이드를 생산하도록 본 발명의 숙주 세포를 배양함을 포함하는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 제조 방법을 제공한다.

[0070] 본 발명은 또한 본 발명의 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 제형을 제공한다.

[0071] 구체적으로, 본 발명은 이하에 관한 것이다:

[0072] [1] 잠복성 마이오스타틴에 결합하는 단리된 항체로서, 마이오스타틴의 활성화를 억제하는 항체.

[0073] [2] 상기 항체가:

[0074] (a) 잠복성 마이오스타틴으로부터 성숙한 마이오스타틴의 방출을 차단하거나;

[0075] (b) 성숙한 마이오스타틴의 단백질분해적 방출을 차단하거나;

[0076] (c) 성숙한 마이오스타틴의 자발적인 방출을 차단하거나;

[0077] (d) 성숙한 마이오스타틴에 결합하지 않거나; 또는 마이오스타틴 프로펩타이드(서열번호 78)의 아미노산 21-100으로 이루어지는 단편내의 에피토프에 결합하는, [1]의 항체.

[0078] [3] 상기 항체는 잠복성 마이오스타틴 결합에 대해 표 2a, 11a 또는 13에 기재된 VH 및 VL 쌍을 포함하는 항체와 경쟁하거나, 표 2a, 11a 또는 13에 기재된 VH 및 VL 쌍을 포함하는 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 [1] 또는 [2]의 항체.

[0079] [4] 상기 항체는 산성 pH에서보다 중성 pH에서 더 높은 친화성으로 잠복성 마이오스타틴에 결합하거나, 또는 pH 5.8에서보다 pH 7.4에서 더 높은 친화성으로 잠복성 마이오스타틴에 결합하는 [1] 내지 [3] 중 어느 하나의 항체.

[0080] [5] (a) 단클론 항체, (b) 인간, 인간화된, 또는 키메릭 항체; (c) 전장 IgG 항체 또는 (d) 마이오스타틴에 결합하는 항체 단편인 [1] 내지 [4] 중 어느 하나의 항체.

[0081] [6] (a) (i) 아미노산 서열 $GVPAX_1SX_2GGDX_3$(여기에서 X_1은 Y 또는 H이고, X_2는 T 또는 H이고, X_3은 L 또는 K이다)(서열번호 128)을 포함하는 HVR-H3, (ii) 아미노산 서열 $AGGYGGGX_1YA$(여기에서 X_1은 L 또는 R이다)(서열번호 131)를 포함하는 HVR-L3, 및 (iii) 아미노산 서열 $IISX_1AGX_2X_3YX_4X_5X_6WAKX_7$(여기에서 X_1은 Y 또는 H이고, X_2는 S 또는 K이고, X_3은 T, M 또는 K이고, X_4는 Y 또는 K이고, X_5는 A, M 또는 E이고, X_6은 S 또는 E이고, X_7은 G 또는 K이다)(서열번호 127)을 포함하는 HVR-H2;

[0082] (b) (i) 아미노산 서열 X_1X_2DIS(여기에서 X_1은 S 또는 H이고, X_2는 Y, T, D 또는 E이다)(서열번호 126)를 포함하는 HVR-H1, (ii) 아미노산 서열 $IISX_1AGX_2X_3YX_4X_5X_6WAKX_7$(여기에서 X_1은 Y 또는 H이고, X_2는 S 또는 K이고, X_3은 T, M 또는 K이고, X_4는 Y 또는 K이고, X_5는 A, M 또는 E이고, X_6은 S 또는 E이고, X_7은 G 또는 K이다)(서열번호 127)을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 아미노산 서열 $GVPAX_1SX_2GGDX_3$(여기에서 X_1은 Y 또는 H이고, X_2는 T 또는 H이고, X_3은 L 또는 K이다)(서열번호 128)을 포함하는 HVR-H3;

[0083] (c) (i) 아미노산 서열 X_1X_2DIS(여기에서 X_1은 S 또는 H이고, X_2는 Y, T, D 또는 E이다)(서열번호 126)를 포함하는 HVR-H1, (ii) 아미노산 서열 $IISX_1AGX_2X_3YX_4X_5X_6WAKX_7$(여기에서 X_1은 Y 또는 H이고, X_2는 S 또는 K이고, X_3은 T, M 또는 K이고, X_4는 Y 또는 K이고, X_5는 A, M 또는 E이고, X_6은 S 또는 E이고, X_7은 G 또는 K이다)(서열번호 127)을 포함하는 HVR-H2, (iii) 아미노산 서열 $GVPAX_1SX_2GGDX_3$(여기에서 X_1은 Y 또는 H이고, X_2는 T 또는 H이고, X_3은 L 또는 K이다)(서열번호 128)을 포함하는 HVR-H3, (iv) 아미노산 서열 $X_1X_2SQX_3VX_4X_5X_6NWLS$(여기에서 X_1은 Q 또는 T이고, X_2는 S 또는 T이고, X_3은 S 또는 E이고, X_4는 Y 또는 F이고, X_5는 D 또는 H이고, X_6은 N, D, A 또는 E이다)(서열번호 129)를 포함하는 HVR-L1; (v) 아미노산 서열 WAX_1TLAX_2(여기에서 X_1은 S 또는 E이고, X_2는 S, Y, F 또는 W이다)(서열번호 130)를 포함하는 HVR-L2; 및 (vi) 아미노산 서열 $AGGYGGGX_1YA$(여기에서 X_1은 L 또는 R이다)(서열번호 131)를 포함하는 HVR-L3; 또는

[0084] (d) (i) 아미노산 서열 $X_1X_2SQX_3VX_4X_5X_6NWLS$(여기에서 X_1은 Q 또는 T이고, X_2는 S 또는 T이고, X_3은 S 또는 E이고, X_4는 Y 또는 F이고, X_5는 D 또는 H이고, X_6은 N, D, A 또는 E이다)(서열번호 129)를 포함하는 HVR-L1; (ii) 아미노산 서열 WAX_1TLAX_2(여기에서 X_1은 S 또는 E이고, X_2는 S, Y, F 또는 W이다)(서열번호 130)를 포함하는 HVR-L2; 및 (iii) 아미노산 서열 $AGGYGGGX_1YA$(여기에서 X_1은 L 또는 R이다)(서열번호 131)를 포함하는 HVR-L3

[0085] 을 포함하는, [1] 내지 [5] 중 어느 하나의 항체.

[0086] [7] 서열번호 132-134 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 프레임워크 FR1; 서열번호

135-136 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 FR2; 서열번호 137의 아미노산 서열을 포함하는 FR3; 및 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 FR4를 추가로 포함하는 [6](b)의 항체.

[0087] [8] 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인 프레임워크 FR1; 서열번호 140-141 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 FR2; 서열번호 142-143 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 FR3; 및 서열번호 144의 아미노산 서열을 포함하는 FR4를 추가로 포함하는 [6](d)의 항체.

[0088] [9] (a) 서열번호 13, 16-30, 32-34 및 86-95 중 어느 하나의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 일치성을 갖는 VH 서열; (b) 서열번호 15, 31, 35-38 및 96-99 중 어느 하나의 아미노산 서열에 적어도 95% 서열 일치성을 갖는 VL 서열; 또는 (c) 서열번호 13, 16-30, 32-34 및 86-95 중 어느 하나의 VH 서열 및 서열번호 15, 31, 35-38 및 96-99 중 어느 하나의 VL 서열을 포함하는, [1] 내지 [5] 중 어느 하나의 항체.

[0089] [10] [1] 내지 [9] 중 어느 하나의 항체를 암호화하는 단리된 핵산.

[0090] [11] [10]의 핵산을 포함하는 숙주 세포.

[0091] [12] (a) 항체를 생산하도록 [11]의 숙주 세포를 배양하거나; 또는

[0092] (b) 마이오스타틴 프로펩타이드(서열번호 78)의 21 내지 100번 위치의 아미노산에 상응하는 영역을 포함하는 폴리펩타이드에 대해 동물을 면역시킴을 포함하는, 항-마이오스타틴 항체의 제조 방법.

[0093] [13] [1] 내지 [9] 중 어느 하나의 항체 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 제형.

[0094] [14] 모 Fc 영역 중에 적어도 하나의 아미노산 변경을 포함하는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드로서, [원숭이 Fc 감마 RIIb에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[원숭이 Fc 감마 RIIb에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비는 2.0 이상이고, [원숭이 Fc 감마 RIIIa에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[원숭이 Fc 감마 RIIIa에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비는 0.5 이하인 폴리펩타이드.

[0095] [15] [인간 Fc 감마 RIIb에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[인간 Fc 감마 RIIb에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비는 2.0 이상이고, [인간 Fc 감마 RIIIa에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[인간 Fc 감마 RIIIa에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비는 0.5 이하인 [14]의 폴리펩타이드.

[0096] [16] [인간 Fc 감마 RIIa(H형)에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[인간 Fc 감마 RIIa(H형)에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비는 5.0 이하인 [15]의 폴리펩타이드.

[0097] [17] [인간 Fc 감마 RIIa(R형)에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[인간 Fc 감마 RIIa(R형)에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비는 5.0 이하인 [16]의 폴리펩타이드.

[0098] [18] 상기 원숭이 Fc 감마 RIIb에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값은 $1.0x10^{-6}$ M 이하이고, 상기 원숭이 Fc 감마 RIIIa에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값은 $5.0x10^{-7}$ M 이상인 [14]의 폴리펩타이드.

[0099] [19] 상기 인간 Fc 감마 RIIb에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값은 $2.0x10^{-6}$ M 이하이고, 상기 인간 Fc 감마 RIIIa에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값은 $1.0x10^{-6}$ M 이상인 [15]의 폴리펩타이드.

[0100] [20] 상기 인간 Fc 감마 RIIa(H형)에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값은 $1.0x10^{-7}$ M 이상인 [16]의 폴리펩타이드.

[0101] [21] 상기 인간 Fc 감마 RIIa(R형)에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값은 $2.0x10^{-7}$ M 이상인 [17]의 폴리펩타이드.

[0102] [22] 상기 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 264, 266, 267, 268, 271, 295, 298, 325, 326, 327, 328, 330, 331, 332, 334, 및 396으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산 변경을 포함하는 [14] 내지 [21] 중 어느 하나의 폴리펩타이드.

[0103] [23] 상기 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른,

[0104] (a) 236번 위치의 하나의 아미노산 변경, 및

[0105] (b) (i) 231, 232, 233, 234, 235, 237, 238, 239, 264, 266, 267, 268, 271, 295, 298, 325, 326, 327, 328, 330, 331, 332, 334, 및 396번 위치;

[0106] (ii) 231, 232, 235, 239, 268, 295, 298, 326, 330, 및 396번 위치; 및

[0107] (iii) 268, 295, 326, 및 330번 위치로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산 변경

[0108] 을 포함하는 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함하는 [22]의 폴리펩타이드.

[0109] [24] 상기 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른,

[0110] (a) 231번 위치의 Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr;

[0111] (b) 232번 위치의 Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr;

[0112] (c) 233번 위치의 Asp;

[0113] (d) 234번 위치의 Trp, Tyr;

[0114] (e) 235번 위치의 Trp;

[0115] (f) 236번 위치의 Ala, Asp, Glu, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val;

[0116] (g) 237번 위치의 Asp, Tyr;

[0117] (h) 238번 위치의 Glu, Ile, Met, Gln, Tyr;

[0118] (i) 239번 위치의 Ile, Leu, Asn, Pro, Val;

[0119] (j) 264번 위치의 Ile;

[0120] (k) 266번 위치의 Phe;

[0121] (l) 267번 위치의 Ala, His, Leu;

[0122] (m) 268번 위치의 Asp, Glu;

[0123] (n) 271번 위치의 Asp, Glu, Gly;

[0124] (o) 295번 위치의 Leu;

[0125] (p) 298번 위치의 Leu;

[0126] (q) 325번 위치의 Glu, Phe, Ile, Leu;

[0127] (r) 326번 위치의 Thr;

[0128] (s) 327번 위치의 Ile, Asn;

[0129] (t) 328번 위치의 Thr;

[0130] (u) 330번 위치의 Lys, Arg;

[0131] (v) 331번 위치의 Glu;

[0132] (w) 332번 위치의 Asp;

[0133] (x) 334번 위치의 Asp, Ile, Met, Val, Tyr; 및

[0134] (y) 396번 위치의 Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr

[0135] 로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 아미노산을 포함하는 [22] 또는 [23]의 폴리펩타이드.

[0136] [25] 상기 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른,

[0137] (a) 231번 위치의 Gly, Thr;

[0138] (b) 232번 위치의 Asp;

[0139] (c) 235번 위치의 Trp;

[0140] (d) 236번 위치의 Asn, Thr;

[0141] (e) 239번 위치의 Val;

[0142] (f) 268번 위치의 Asp, Glu;

[0143] (g) 295번 위치의 Leu;

[0144] (h) 298번 위치의 Leu;

[0145] (i) 326번 위치의 Thr;

[0146] (j) 330번 위치의 Lys, Arg, 및

[0147] (k) 396번 위치의 Lys, Met

[0148] 로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 아미노산을 포함하는 [24]의 폴리펩타이드.

[0149] [26] 모 Fc 영역 중에 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함하고, 상기 아미노산 변경은 각각 모 Fc 영역의 경우에 비해 상기 변이체 Fc 영역의 등전점(pI)을 증가시키는 폴리펩타이드.

[0150] [27] 상기 아미노산 변경은 상기 변이체 Fc 영역의 표면상에 노출되는 [26]의 폴리펩타이드.

[0151] [28] 항원-결합 도메인을 추가로 포함하는 [26] 또는 [27]의 폴리펩타이드.

[0152] [29] 상기 항원-결합 도메인의 항원-결합 활성은 이온 농도 조건에 따라 변하는 [28]의 폴리펩타이드.

[0153] [30] 상기 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른 285, 311, 312, 315, 318, 333, 335, 337, 341, 342, 343, 384, 385, 388, 390, 399, 400, 401, 402, 413, 420, 422, 및 431로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 2개의 위치의 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함하는 [26] 내지 [29] 중 어느 하나의 폴리펩타이드.

[0154] [31] 상기 변이체 Fc 영역은 상기 선택된 각각의 위치에서 Arg 또는 Lys를 포함하는 [30]의 폴리펩타이드.

[0155] [32] 표 14 내지 30에 기재된 아미노산 변경을 포함하는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드.

[0156] [33] 상기 모 Fc 영역은 인간 IgG1으로부터 유래하는 [14] 내지 [32] 중 어느 하나의 폴리펩타이드.

[0157] [34] 상기 폴리펩타이드는 항체 또는 Fc 융합 단백질인 [14] 내지 [33] 중 어느 하나의 폴리펩타이드.

[0158] [35] 서열번호 229-381 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드.

[0159] [36] [14] 내지 [35] 중 어느 하나의 폴리펩타이드를 암호화하는 단리된 핵산.

[0160] [37] [36]의 핵산을 포함하는 숙주 세포.

[0161] [38] 폴리펩타이드를 생산하도록 [37]의 숙주 세포를 배양함을 포함하는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 제조 방법.

[0162] [39] [14] 내지 [35] 중 어느 하나의 폴리펩타이드 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 제형.

도면의 간단한 설명

[0163] 도 1은 실시예 3에 기재된 바와 같은, 항-잠복성 마이오스타틴 항체에 의한 잠복성 마이오스타틴의 단백질분해적 활성화의 억제를 예시한다. BMP1 프로테아제에 의해 잠복성 마이오스타틴으로부터 방출된 활성 마이오스타틴의 활성을 HEK 블루(Blue) 분석을 사용하여 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 존재하에서 측정하였다.

도 2는 실시예 4에 기재된 바와 같은, 항-잠복성 마이오스타틴 항체에 의한 잠복성 마이오스타틴의 자발적 활성화의 억제를 예시한다. 37 ℃ 배양에 의해 잠복성 마이오스타틴으로부터 방출된 활성 마이오스타틴의 활성을 HEK 블루 분석을 사용하여 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 존재하에서 측정하였다.

도 3은 실시예 5에 기재된 바와 같은, 프로펩타이드 도메인에의 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 결합을 예시한다.

도 4는 실시예 6에 기재된 바와 같은, 마이오스타틴 프로펩타이드에 대한 웨스턴 블럿 분석을 예시한다. BMP1에 의한 마이오스타틴 프로펩타이드의 단백질분해적 절단을 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 존재 및 부재하에서 평가하였다.

도 5A 내지 5C는 실시예 7에 기재된 바와 같은, 인간 잠복성 마이오스타틴(A), 시노몰구스 원숭이 잠복성 마이오스타틴(B) 및 마우스 잠복성 마이오스타틴(C)에 대한 항-잠복성 마이오스타틴 항체 MST1032-G1m의 비아코어(BIACORE)(등록상표) 센서그램을 예시한다.

도 6은 실시예 8에 기재된 바와 같은, 인간화된 항-잠복성 마이오스타틴 항체에 의한 잠복성 마이오스타틴의 단백질분해적 및 자발적 활성화의 억제를 예시한다. BMP1 프로테아제(단백질분해적)에 의해 또는 BMP1 없이(자발적) 37 ℃ 배양에 의해 잠복성 마이오스타틴으로부터 방출된 활성 마이오스타틴의 활성을 HEK 블루 분석을 사용하여 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 존재하에서 측정하였다.

도 7은 실시예 9에 기재된 바와 같은, 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 히스티딘 치환된 변이체의 비아코어(등록상표) 센서그램을 예시한다. 상기 항체/항원 복합체를 pH 7.4에서 해리시킨 다음 pH 5.8(화살표로 가리킴)에서 추가로 해리시켜 pH-의존성 상호작용을 평가하였다. 본 실험에서 시험된 항체들은 Ab001(흑색 실선 곡선), Ab002(흑색 짧은-파선 곡선), Ab003(흑색 점선 곡선), Ab004(회색 짧은-파선 곡선), Ab005(회색 실선 곡선), Ab006(회색 긴-파선 곡선), 및 Ab007(흑색 긴-파선 곡선)이다.

도 8은 실시예 11에 기재된 바와 같은, pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체에 의한 잠복성 마이오스타틴의 단백질분해적 및 자발적 활성화의 억제를 예시한다. BMP1 프로테아제(단백질분해적)에 의해 또는 BMP1 없이(자발적) 37 ℃ 배양에 의해 잠복성 마이오스타틴으로부터 방출된 활성 마이오스타틴의 활성을 HEK 블루 분석을 사용하여 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 존재하에서 측정하였다. 항체 MS1032LO01-SG1, MS1032LO02-SG1, MS1032LO03-SG1, 및 MS1032LO04-SG1은 도면에서 각각 MSLO-01, MSLO-02, MSLO-03, 및 MSLO-04로서 기재된다. MS1032LO00-SG1에 필적할만한 잠복성 마이오스타틴의 단백질분해적 및 자발적 활성화의 억제가 MS1032LO01-SG1, MS1032LO02-SG1, MS1032LO03-SG1, 및 MS1032LO04-SG1에 의해 성취되었다.

도 9A 내지 9F는 실시예 12에 기재된 바와 같은, pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 비아코어(등록상표) 센서그램을 예시한다. MST1032-SG1 (A), MS1032LO00-SG1 (B), MS1032LO01-SG1 (C), MS1032LO02-SG1 (D), MS1032LO03-SG1 (E), 및 MS1032LO04-SG1 (F)의 동역학적 매개변수들을 중성 pH 및 산성 pH에서 측정하였다.

도 10은 실시예 13에 기재된 바와 같은, 마우스에서 항-마이오스타틴 항체의 정맥내 투여 후 혈장 마이오스타틴 농도의 시간 과정을 예시한다. 생체내 마이오스타틴 클리어런스에 대한 항체/항원 복합체의 Fc 감마 R-매개된 세포흡수의 효과를, Fc 감마 R 결합을 갖는 항-마이오스타틴 항체(MS1032LO00-SG1) 및 Fc 감마 R 결합이 파괴된 항-마이오스타틴 항체(MS1032LO00-F760)를 비교함으로써 평가하였다.

도 11은 실시예 14에 기재된 바와 같은, 마우스에서 항-마이오스타틴 항체의 정맥내 투여 후 혈장 마이오스타틴 농도의 시간 과정을 예시한다. 생체내 마이오스타틴 클리어런스에 대한 항-마이오스타틴 항체의 pH-의존성 결합의 효과를, pH-의존성 항-마이오스타틴 항체(MS1032LO01-SG1 또는 MS1032LO01-F760) 및 비-pH-의존성 항-마이오스타틴 항체(MS1032LO00-SG1 또는 MS1032LO00-F760)를 비교함으로써 평가하였다.

도 12는 실시예 16에 기재된 바와 같은, 잠복성 마이오스타틴 및 GDF11에 대한 항-잠복성 마이오스타틴 항체 MST1032의 결합 활성을 예시한다.

도 13은 실시예 17에 기재된 바와 같은, GDF11의 단백질분해적 및 자발적 활성화에 대한 항-잠복성 마이오스타틴 항체 MST1032의 억제 활성을 예시한다. BMP1 프로테아제(단백질분해적)에 의해 또는 BMP1 없이 37 ℃ 배양(자발적)에 의해 방출된 활성 GDF11의 활성을 HEK 블루 분석을 사용하여 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 존재하에서 측정하였다.

도 14는 실시예 19에 기재된 바와 같은, 항-잠복성 마이오스타틴 항체에 의한 잠복성 마이오스타틴의 단백질분해적 활성화의 억제를 예시한다. BMP1 프로테아제에 의해 잠복성 마이오스타틴으로부터 방출된 활성 마이오스타틴의 활성을 HEK 블루 분석을 사용하여 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 존재하에서 측정하였다.

도 15는 실시예 20에 기재된 바와 같은, 마우스에서 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 정맥내 투여 후 혈장 마이오스타틴 농도의 시간 과정을 예시한다. 생체내 마이오스타틴 클리어런스에 대한 pH 의존성의 효과를, 비-pH 의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체(MS1032LO00-SG1) 및 상이한 pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체(MS1032LO01-SG1, MS1032LO06-SG1, MS1032LO11-SG1, MS1032LO18-SG1, MS1032LO19-SG1, MS1032LO21-SG1 및 MS1032LO25-SG1)를 비교함으로써 평가하였다.

도 16A 및 16B는 실시예 21에 기재된 바와 같은, 시노몰구스 원숭이에서 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 정맥내 투여 후 혈장 마이오스타틴 농도의 시간 과정을 예시한다. (A) 생체내 마이오스타틴 클리어런스에 대한 pH 의

존성 및 Fc 공학의 효과를, 비-pH 의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체(MS1032LO00-SG1) 및 Fc 공학을 갖는 pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체(MS1032LO06-SG1012, MS1032LO06-SG1016, MS1032LO06-SG1029, MS1032LO06-SG1031, MS1032LO06-SG1033, MS1032LO06-SG1034)를 비교함으로써 평가하였다. (B) 생체내 마이오스타틴 클리어런스에 대한 Fc 공학의 효과를, 항-잠복성 마이오스타틴 항체들(MS1032LO19-SG1079, MS1032LO19-SG1071, MS1032LO19-SG1080, MS1032LO19-SG1074, MS1032LO19-SG1081, 및 MS1032LO19-SG1077)을 비교함으로써 평가하였다.

도 17은 실시예 22에 기재된 바와 같은, 항-잠복성 마이오스타틴 항체에 의한 잠복성 마이오스타틴 활성화에 대한 억제 활성을 예시한다. BMP1 프로테아제에 의해 잠복성 마이오스타틴으로부터 방출된 성숙한 마이오스타틴의 양을 항-잠복성 마이오스타틴 항체(MST1032, MST1504, MST1538, MST1551, MST1558, MST1572, 및 MST1573)의 존재하에서 측정하였다.

도 18a는 실시예 22에 기재된 바와 같은, 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 에피토프 지도화를 위해 설계된, 각각 100개 아미노산의 잠복성 마이오스타틴 단편의 구성도를 예시한다.

도 18b는 실시예 22에 기재된 바와 같은, 항-GST 항체에 의한 GST 태그된 인간 잠복성 마이오스타틴 단편(GST-hMSTN)에 대한 웨스턴 블럿팅 분석을 예시한다. 각각의 레인은 하기를 가리킨다: 1, GST-hMSTN 1-100aa; 2, GST-hMSTN 21-120aa; 3, GST-hMSTN 41-140aa; 4, GST-hMSTN 61-160aa; 5, GST-hMSTN 81-180aa; 6, GST-hMSTN 101-200aa; 7, GST-hMSTN 121-220aa; 8, GST-hMSTN 141-241aa; 9, GST 대조군.

도 18c는 실시예 22에 기재된 바와 같은, 항-잠복성 마이오스타틴 항체(MST1032, MST1538, MST1572, 및 MST1573)에 의한 GST 태그된 인간 잠복성 마이오스타틴 단편(GST-hMSTN)에 대한 웨스턴 블럿팅 분석을 예시한다. 각각의 레인은 하기를 가리킨다: 1, GST-hMSTN 1-100aa; 2, GST-hMSTN 21-120aa; 3, GST-hMSTN 41-140aa; 4, GST-hMSTN 61-160aa; 5, GST-hMSTN 81-180aa; 6, GST-hMSTN 101-200aa; 7, GST-hMSTN 121-220aa; 8, GST-hMSTN 141-241aa; 9, GST 대조군; 10, 인간 잠복성 마이오스타틴(100ng).

도 18d는 실시예 22에 기재된 바와 같은, 항-잠복성 마이오스타틴 항체(MST1032, MST1538, MST1572, 및 MST1573)에 대한 웨스턴 블럿팅 분석의 요약된 결과 및 추론된 에피토프 위치를 예시한다.

도 19는 시노몰구스(시노) Fc 감마 RIIa1, Fc 감마 RIIa2, Fc 감마 RIIa3, Fc 감마 RIIb, 인간 Fc 감마 RIIaH, Fc 감마 RIIaR, 및 Fc 감마 RIIb의 아미노산 서열의 정렬을 예시한다. 사각형 영역들은 Fc 도메인과 상호작용하는 추정적인 잔기들을 가리킨다.

도 20은 실시예 24에 기재된 바와 같은, 모든 인간 Fc 감마 R 트랜스제닉 마우스에서 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체를 갖는 항-마이오스타틴 항체의 정맥내 투여 후 혈장 중 총 마이오스타틴 농도의 시간 과정을 예시한다. 인간 Fc 감마 RIIb를 통한 항원 제거에 대한 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체의 효과를 평가하였다.

도 21은 실시예 24에 기재된 바와 같은, 모든 인간 Fc 감마 R 트랜스제닉 마우스에서 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체를 갖는 항-마이오스타틴 항체의 정맥내 투여 후 항체 농도의 시간 과정을 예시한다. 항체 약동학에 대한 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체의 효과를 평가하였다.

도 22A 및 22B는 실시예 25에 기재된 바와 같은, 시노몰구스 원숭이에서 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 정맥내 투여 후 혈장 마이오스타틴 농도의 시간 과정을 예시한다. (A) 생체내 마이오스타틴 클리어런스에 대한 pH 의존성 및 Fc 공학의 효과를, 비-pH 의존성 항-잠복성 항체(MS1032LO00-SG1)와, Fc 공학을 갖는 pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체(MS1032LO06-SG1012, MS1032LO06-SG1016, MS1032LO06-SG1029, MS1032LO06-SG1031, MS1032LO06-SG1033, MS1032LO06-SG1034)를 비교함으로써 평가하였다. (B) 생체내 마이오스타틴 클리어런스에 대한 Fc 공학의 효과를, 항-잠복성 마이오스타틴 항체들(MS1032LO19-SG1079, MS1032LO19-SG1071, MS1032LO19-SG1080, MS1032LO19-SG1074, MS1032LO19-SG1081, 및 MS1032LO19-SG1077)을 비교함으로써 평가하였다.

도 23a는 실시예 26에 기재된 바와 같은, 인간 FcRn 트랜스제닉 마우스에서 pI-증가된 Fc 변이체를 갖는 항-마이오스타틴 항체의 정맥내 투여 후 혈장 중 총 마이오스타틴 농도의 시간 과정을 예시한다. 항원 제거에 대한 pI-증가된 Fc 변이체의 효과를 평가하였다.

도 23b는 실시예 26에 기재된 바와 같은, 인간 FcRn 트랜스제닉 마우스에서 pI-증가된 Fc 변이체를 갖는 항-마이오스타틴 항체의 정맥내 투여 후 혈장 중 항체 농도의 시간 과정을 예시한다. 항체 약동학에 대한 pI-증가된 Fc 변이체의 효과를 평가하였다.

도 24a는 실시예 26에 기재된 바와 같은, 인간 FcRn 트랜스제닉 마우스에서 pI-증가된 Fc 변이체를 갖는 항-마

이오스타틴 항체의 정맥내 투여 후 혈장 중 총 마이오스타틴 농도의 시간 과정을 예시한다. 항원 제거에 대한 pI-증가된 Fc 변이체의 효과를 평가하였다. 본 분석에서, 과잉의 인간 정상 면역글로불린을 인간 혈장의 상황을 모방하기 위해서 상기 항-마이오스타틴 항체와 함께 동시-투여하였다.

도 24b는 실시예 26에 기재된 바와 같은, 인간 FcRn 트랜스제닉 마우스에서 pI-증가된 Fc 변이체를 갖는 항-마이오스타틴 항체의 정맥내 투여 후 혈장 중 항체 농도의 시간 과정을 예시한다. 항체 약동학에 대한 pI-증가된 Fc 변이체의 효과를 평가하였다. 본 분석에서, 과잉의 인간 정상 면역글로불린을 인간 혈장의 상황을 모방하기 위해서 상기 항-마이오스타틴 항체와 함께 동시-투여하였다.

도 25는 실시예 27에 기재된 바와 같은, 인간 Fc 감마 RIIb 트랜스제닉 마우스에서 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체를 갖는 항-마이오스타틴 항체의 정맥내 투여 후 혈장 중 총 마이오스타틴 농도의 시간 과정을 예시한다. 인간 Fc 감마 RIIb를 통한 항원 제거에 대한 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체의 효과를 평가하였다.

도 26은 실시예 27에 기재된 바와 같은, 인간 Fc 감마 RIIb 트랜스제닉 마우스에서 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체를 갖는 항-마이오스타틴 항체의 정맥내 투여 후 혈장 중 항체 농도의 시간 과정을 예시한다. 항체 약동학에 대한 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체의 효과를 평가하였다.

도 27은 실시예 29에 기재된 바와 같은, Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체를 갖는 항-마이오스타틴 항체의 세포 영상화 분석의 결과를 예시한다. 각각의 항체는 형광-표지된 마이오스타틴과 복합체를 형성하였으며 상기 항원-항체 복합체의, 인간 Fc 감마 RIIb를 발현하는 세포내로의 세포내 흡수를 측정하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0164] 본 명세서에 기재되거나 참조한 기법 및 과정들은 당해 분야의 숙련가들에 의해 일반적으로 충분히 이해되고 있으며 통상적인 방법, 예를 들어 하기의 문헌들에 기재된 널리 사용되는 방법들을 사용하여 통상적으로 사용된다: Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel, et al., eds., (2003)); the series Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.): PCR 2: A Practical Approach (M.J. MacPherson, B.D. Hames and G.R. Taylor eds. (1995)), Harlow and Lane, eds. (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, and Animal Cell Culture (R.I. Freshney, ed. (1987)); Oligonucleotide Synthesis (M.J. Gait, ed., 1984); Methods in Molecular Biology, Humana Press; Cell Biology: A Laboratory Notebook (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; Animal Cell Culture (R.I. Freshney), ed., 1987); Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons; Handbook of Experimental Immunology (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J.M. Miller and M.P. Calos, eds., 1987); PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis et al., eds., 1994); Current Protocols in Immunology (J.E. Coligan et al., eds., 1991); Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999); Immunobiology (C.A. Janeway and P. Travers, 1997); Antibodies (P. Finch, 1997); Antibodies: A Practical Approach (D. Catty., ed., IRL Press, 1988-1989); Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow and D. Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); The Antibodies (M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995); 및 Cancer: Principles and Practice of Oncology (V.T. DeVita et al., eds., J.B. Lippincott Company, 1993).

[0165] I. 정의

[0166] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 기술과학 용어들은 본 발명이 속하는 분야의 통상적인 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 문헌[Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, N.Y. 1994)], 및 문헌[March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 4th ed., John Wiley & Sons (New York, N.Y. 1992)]은 당해 분야의 숙련가에게 본 출원에 사용되는 용어들 중 다수에 대한 일반적인 지침을 제공한다. 특허 출원 및 공보를 포함하여, 본 명세서에 인용된 모든 참고문헌들은 내용 전체가 참고로 인용된다.

[0167] 본 명세서를 해석하기 위해서 하기의 정의들을 적용할 것이며, 적합한 경우는 언제든, 단수로 사용되는 용어들은 또한 복수를 포함하고 이와 역도 마찬가지일 것이다. 본 명세서에 사용되는 용어는 단지 특정한 실시태양들

을 기재하기 위한 것이며, 제한을 의도하지 않는다. 하기에 제시되는 임의의 정의가 본 발명에 참고로 인용된 임의의 문서와 충돌하는 경우에, 하기에 제시되는 정의가 지배할 것이다.

[0168] 본 발명의 목적을 위한 "수용체 인간 프레임워크"는 하기에 정의되는 바와 같은, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크로부터 유래된 경쇄 가변 도메인(VL) 프레임워크 또는 중쇄 가변 도메인(VH) 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크"로부터 유래된" 수용체 인간 프레임워크는 그의 동일한 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 아미노산 서열 변화를 함유할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 아미노산 변화의 수는 10 이하, 9 이하, 8 이하, 7 이하, 6 이하, 5 이하, 4 이하, 3 이하, 2 이하이다. 일부 실시태양에서, 상기 VL 수용체 인간 프레임워크는 VL 인간 면역글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 공통 프레임워크 서열과 서열이 일치한다.

[0169] "친화성"은 분자(예를 들어 항체)와 그의 결합 상대(예를 들어 항원)의 단일 결합 부위간의 비공유 상호작용의 총 합의 강도를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "결합 친화성"은 결합 쌍의 구성원들(예를 들어 항체 및 항원)간의 1:1 상호작용을 반영하는 고유의 결합 친화성을 지칭한다. 분자 X의 그의 상대 Y에 대한 친화성을 일반적으로 해리 상수(Kd)에 의해 나타낼 수 있다. 친화성을 당해 분야에 공지된 통상적인 방법, 예를 들어 본 명세서에 기재된 것들에 의해 측정할 수 있다. 결합 친화성을 측정하기 위한 구체적이고 예시적인 실시태양들을 하기에 기재한다.

[0170] "친화성 성숙된" 항체는 변경을 갖지 않는 모 항체에 비해, 하나 이상의 고가변성 영역(HVR) 중에 하나 이상의 변경, 예를 들어 항원에 대한 상기 항체의 친화성을 개선시키는 변경을 갖는 항체를 지칭한다.

[0171] "항-마이오스타틴 항체" 및 "마이오스타틴에 결합하는 항체"란 용어들은 상기 항체가 마이오스타틴의 표적화에 진단제 및/또는 치료제로서 유용하기에 충분한 친화성으로 마이오스타틴과 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 하나의 실시태양에서, 관련되지 않은, 비-마이오스타틴 단백질에 대한 항-마이오스타틴 항체의 결합 정도는 예를 들어 방사성면역분석(RIA)에 의해 측정된 바와 같은 마이오스타틴에 대한 상기 항체의 결합의 약 10% 미만이다. 몇몇 실시태양에서, 마이오스타틴에 결합하는 항체는 1 μM 이하, 100 nM 이하, 10 nM 이하, 1 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.01 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하(예를 들어 10^{-8} M 이하, 예를 들어 10^{-8} M 내지 10^{-13} M, 예를 들어 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수(Kd)를 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 항-마이오스타틴 항체는 상이한 종으로부터의 마이오스타틴들간에 보존되는 마이오스타틴의 에피토프에 결합한다.

[0172] 본 명세서에서 "항체"란 용어는 가장 광범위한 의미로 사용되며 다양한 항체 구조물들, 예를 들어 비제한적으로 단클론 항체, 다클론 항체, 다중특이성 항체(예를 들어 이중특이성 항체), 및 목적하는 항원-결합 활성을 나타내는 한 항체 단편을 포함한다.

[0173] "항체 단편"은 완전 항체가 결합하는 항원에 결합하는 완전 항체의 일부를 포함하는 완전 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편의 예는 비제한적으로 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$; 다이아바디; 선형 항체; 단쇄 항체 분자(예를 들어 scFv); 및 항체 단편들로부터 형성된 다중특이성 항체를 포함한다.

[0174] 참조 항체로서 "동일한 에피토프에 결합하는 항체"는 경쟁 분석에서 항원에 대한 상기 참조 항체의 결합을 차단하는 항체, 및/또는 반대로, 경쟁 분석에서 항원에 대한 상기 항체의 결합을 차단하는 참조 항체를 지칭한다. 예시적인 경쟁 분석을 본 명세서에 제공한다.

[0175] "키메릭" 항체란 용어는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 공급원 또는 종으로부터 유래된 반면, 상기 중쇄 및/또는 경쇄의 나머지는 상이한 공급원 또는 종으로부터 유래된 항체를 지칭한다.

[0176] 항체의 "부류"는 그의 중쇄에 의해 소유된 불변 도메인 또는 불변 영역의 유형을 지칭한다. 항체의 5개의 주요 부류, 즉 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 존재하며, 이들 중 다수는 하위부류(아이소타입), 예를 들어 IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1 및 IgA_2로 추가로 분류될 수 있다. 면역글로불린의 상기 상이한 부류에 상응하는 중쇄 불변 도메인들을 각각 알파, 델타, 입실론, 감마 및 뮤라 칭한다.

[0177] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "세포독성제"란 용어는 세포 기능을 억제하거나 방지하고/하거나 세포사 또는 세포 파괴를 야기하는 물질을 지칭한다. 세포독성제는 비제한적으로 방사성 동위원소(예를 들어 At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32}, Pb^{212} 및 Lu의 방사성 동위원소); 화학요법제 또는 약물(예를 들어 메토트렉세이트, 아드리아마이신, 빈카 알칼로이드(빈크리스틴, 빈블라스틴, 에토포시드), 독소루비신, 멜팔란, 미

토마이신 C, 클로람부실, 다우노루비신 또는 다른 삽입제); 성장 억제제; 효소 및 그의 단편, 예를 들어 핵산분해 효소; 항생제; 단편 및/또는 그의 변이체를 포함한 독소, 예를 들어 소분자 독소 또는 세균, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소 활성 독소; 및 하기에 개시되는 다양한 항종양 또는 항암제를 포함한다.

[0178] "효과기 기능"은 항체의 Fc 영역(상기 항체 아이소타입에 따라 변한다)에 기인할 수 있는 생물학적 활성들을 지칭한다. 항체 효과기 기능의 예는 C1q 결합 및 보체 의존성 세포독성(CDC); Fc 수용체 결합; 항체-의존성 세포-매개된 세포독성(ADCC); 식작용; 세포 표면 수용체(예를 들어 B 세포 수용체)의 하향 조절; 및 B 세포 활성화를 포함한다.

[0179] 작용제, 예를 들어 약학 제형의 "유효량"은 필요한 투여량 및 시간 동안 목적하는 치료학적 또는 예방학적 결과를 성취하기에 유효한 양을 지칭한다.

[0180] "에피토프"란 용어는 항체에 의해 결합될 수 있는 임의의 결정인자를 포함한다. 에피토프는 항원을 표적화하는 항체에 의해 결합되는 상기 항원의 영역이며, 상기 항체와 직접 접촉하는 특정한 아미노산들을 포함한다. 에피토프 결정인자는 아미노산, 당 측쇄, 포스포릴 또는 설포닐기와 같은 분자의 화학 활성 표면 그룹을 포함할 수 있으며, 특정한 3차원 구조 특징 및/또는 특정한 전하 특징을 가질 수 있다. 일반적으로, 특정 표적 항원에 특이적인 항체는 단백질 및/또는 거대분자의 복잡한 혼합물 중의 표적 항원상의 에피토프를 우선적으로 인식할 것이다.

[0181] "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 개시한다. 일부 실시태양에서, FcR은 천연 인간 FcR이다. 일부 실시태양에서, FcR은 IgG 항체와 결합하는 것(감마 수용체)이며 대립유전자 변이체 및 선택적으로 이어맞춰진 형태의 수용체들을 포함한, Fc 감마 RI, Fc 감마 RII, 및 Fc 감마 RIII 하위부류의 수용체를 포함한다. Fc 감마 RII 수용체는, 주로 세포질 도메인이 상이한 유사한 아미노산 서열들을 갖는 Fc 감마 RIIA("활성화 수용체") 및 Fc 감마 RIIB("억제 수용체")를 포함한다. 활성화 수용체 Fc 감마 RIIA는 그의 세포질 도메인 중에 면역수용체 타이로신-계 활성화 동기(ITAM)를 함유한다. 억제성 수용체 Fc 감마 RIIB는 그의 세포질 도메인 중에 면역수용체 타이로신-계 억제 동기(ITIM)를 함유한다(예를 들어 문헌[Daeron, Annu. Rev. Immunol. 15:203-234 (1997)]을 참조하시오). FcR은 예를 들어 문헌[Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-92 (1991)]; 문헌[Capel et al., Immunomethods 4:25-34 (1994)]; 및 문헌[de Haas et al., J. Lab. Clin. Med. 126:330-41 (1995)]에 재고찰되어 있다. 차후에 확인되는 것들을 포함하여 다른 FcR들은 본 명세서의 "FcR"이란 용어에 포함된다.

[0182] "Fc 수용체" 또는 "FcR"이란 용어는 또한 모체 IgG의 태아로의 전달(문헌[Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976)] 및 문헌[Kim et al., J. Immunol. 24:249 (1994)]) 및 면역글로불린의 항상성의 조절을 담당하는 신생아 수용체, FcRn을 포함한다. FcRn에의 결합을 측정하는 방법은 공지되어 있다(예를 들어 문헌[Ghetie and Ward., Immunol. Today 18(12):592-598 (1997)]; 문헌[Ghetie et al., Nature Biotechnology 15(7):637-640 (1997)]; 문헌[Hinton et al., J. Biol. Chem. 279(8):6213-6216 (2004)]; WO 2004/92219 (힌톤(Hinton) 등)을 참조하시오). 생체내 인간 FcRn에의 결합 및 인간 FcRn 고 친화성 결합 폴리펩타이드의 혈청 반감기를 예를 들어, 인간 FcRn을 발현하는 트랜스제닉 마우스 또는 형질감염된 인간 세포주, 또는 변이체 Fc 영역을 갖는 상기 폴리펩타이드가 투여된 영장류에서 분석할 수 있다. WO 2000/42072(프레스타(Presta))는 FcR에 대해 개선되거나 감소된 결합을 갖는 항체 변이체를 개시한다. 또한 예를 들어 문헌[Shields et al., J. Biol. Chem. 9(2):6591-6604 (2001)]을 참조하시오.

[0183] 본 명세서에서 "Fc 영역"이란 용어는 불변 영역의 적어도 일부를 함유하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 한정하는데 사용된다. 상기 용어는 고유의 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226으로부터, 또는 Pro230으로부터 상기 중쇄의 카복실-말단으로 연장된다. 그러나, 상기 Fc 영역의 C-말단 리신(Lys447) 또는 글리신-리신(잔기 446-447)은 존재할 수도, 또는 존재하지 않을 수도 있다. 본 명세서에 달리 명시되지 않는 한, 상기 Fc 영역 또는 불변 영역 중의 아미노산 잔기의 넘버링은 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991]에 개시된 바와 같은 EU 넘버링 시스템(또한 EU 지수라 칭한다)에 따른다.

[0184] "Fc 영역-포함 항체"란 용어는 Fc 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. 상기 Fc 영역의 C-말단 리신(EU 넘버링 시스템에 따른 잔기 447) 또는 C-말단 글리신-리신(잔기 446-447)을 예를 들어 상기 항체의 정제 중에 또는 상기 항체를 암호화하는 핵산의 재조합 공학에 의해 제거할 수 있다. 상응하게, 본 발명에 따른 Fc 영역을 갖는 항체를 포함하는 조성물은 G446-K447을 갖는, G446을 갖고 K447이 없는, 및 모든 G446-K447이 제거된 항체, 또

는 상술한 3가지 유형의 항체들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0185] "프레임워크" 또는 "FR"은 고가변성 영역(HVR) 잔기 이외의 가변성 도메인 잔기를 지칭한다. 가변성 도메인의 FR은 일반적으로 4개의 FR 도메인, 즉 FR1, FR2, FR3 및 FR4로 이루어진다. 상응하게, 상기 HVR 및 FR 서열은 일반적으로 VH(또는 VL) 중에 하기의 서열로 존재한다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.

[0186] "전장 항체", "완전한 항체" 및 "전체 항체"란 용어들은 본 명세서에서 천연 항체 구조와 실질적으로 유사한 구조를 갖거나 본 명세서에 정의된 바와 같은 Fc 영역을 함유하는 중쇄를 갖는 항체를 지칭한다.

[0187] "기능성 Fc 영역"은 고유 서열 Fc 영역의 "효과기 기능"을 갖는다. 예시적인 "효과기 기능"은 C1q 결합; CDC; Fc 수용체 결합; ADCC; 식작용; 세포 표면 수용체(예를 들어 B 세포 수용체; BCR)의 하향 조절 등을 포함한다. 상기와 같은 효과기 기능들은 일반적으로 결합 도메인(예를 들어 항체 가변 도메인)과 결합되는 Fc 영역을 필요로 하며 예를 들어 본 명세서의 정의에 개시된 바와 같은 다양한 분석을 사용하여 평가될 수 있다.

[0188] "숙주 세포", "숙주 세포주" 및 "숙주 세포 배양물"이란 용어들은 호환적으로 사용되며 상기와 같은 세포의 자손을 포함하여, 외인성 핵산이 도입된 세포를 지칭한다. 숙주 세포는 "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"를 포함하며, 1차 형질전환된 세포 및 계대수에 관계 없이 상기로부터 유래된 자손을 포함한다. 자손은 모 세포와 핵산 함량이 완벽히 일치하지 않을 수도 있지만, 돌연변이를 함유할 수 있다. 최초로 형질전환된 세포 중에서 선별되거나 선택된 바와 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 돌연변이 자손이 여기에 포함된다.

[0189] "인간 항체"는 인간 또는 인간 세포에 의해 생산되거나 인간 항체 레퍼토리 또는 다른 인간 항체-암호화 서열을 사용하는 비-인간 공급원으로부터 유래된 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 것이다. 상기 인간 항체의 정의는 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화된 항체는 특별히 제외한다.

[0190] "인간 공통 프레임워크"는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택에서 가장 통상적으로 존재하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 하위그룹으로부터이다. 일반적으로, 상기 서열의 하위그룹은 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3]에서와 같은 하위그룹이다. 하나의 실시태양에서, 상기 VL에 대한 하위그룹은 상기 카밧(Kabat) 등에서와 같은 하위그룹 카파 I이다. 하나의 실시태양에서, 상기 VH에 대한 하위그룹은 상기 카밧 등에서와 같은 하위그룹 III이다.

[0191] "인간화된" 항체는 비-인간 HVR로부터의 아미노산 잔기 및 인간 FR로부터의 아미노산 잔기를 포함하는 키메릭 항체를 지칭한다. 몇몇 실시태양에서, 인간화된 항체는 적어도 하나 및 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 전부 포함할 것이며, 여기에서 상기 HVR(예를 들어 CDR)의 전부 또는 실질적으로 전부는 비-인간 항체의 것들에 상응하고, 상기 FR의 전부 또는 실질적으로 전부는 인간 항체의 것들에 상응한다. 인간화된 항체는 인간 항체로부터 유래된 항체 불변 영역의 적어도 일부를 임의로 포함할 수 있다. 항체, 예를 들어 비-인간 항체의 "인간화된 형태"는 인간화를 겪은 항체를 지칭한다.

[0192] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "고가변성 영역" 또는 "HVR"이란 용어는 서열이 고가변성("상보성 결정 영역" 또는 "CDR")이고/이거나 구조적으로 한정된 고리("고가변성 고리")를 형성하고/하거나 항원-접촉 잔기("항원 접촉부")를 함유하는 항체 가변 도메인의 각각의 영역들을 지칭한다. 일반적으로, 항체는 6개의 HVR, 즉 VH 중 3개(H1, H2, H43) 및 VL 중 3개(L1, L2, L3)를 포함한다. 본 명세서에서 예시적인 HVR은 (a) 아미노산 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2), 및 96-101 (H3)에 존재하는 고가변성 고리(문헌[Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)]); (b) 아미노산 잔기 24-34 (L1), 50-56 (L2), 89-97 (L3), 31-35b (H1), 50-65 (H2), 및 95-102 (H3)에서 존재하는 CDR(문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, NIH, Bethesda, MD (1991)]); (c) 아미노산 잔기 27c-36 (L1), 46-55 (L2), 89-96 (L3), 30-35b (H1), 47-58 (H2), 및 93-101 (H3)에서 존재하는 항원 접촉부(문헌[MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996)]); 및 (d) (a), (b), 및/또는 (c)의 조합, 예를 들어 HVR 아미노산 잔기 46-56 (L2), 47-56 (L2), 48-56 (L2), 49-56 (L2), 26-35 (H1), 26-35b (H1), 49-65 (H2), 93-102 (H3), 및 94-102 (H3)를 포함한다.

[0193] 달리 나타내지 않는 한, 가변 도메인 중의 HVR 잔기 및 다른 잔기들(예를 들어 FR 잔기)은 본 명세서에서 상기 카밧 등에 따라 넘버링된다.

[0194] "면역접합체"는 비제한적으로 세포독성제를 포함한, 하나 이상의 이종 분자(들)에 접합된 항체이다.

[0195] "개체" 또는 "피실험자"는 포유동물이다. 포유동물은 비제한적으로 가축(예를 들어 소, 양, 고양이, 개 및 말), 영장류(예를 들어 인간 및 비-인간 영장류, 예를 들어 원숭이), 토끼 및 설치류(예를 들어 마우스 및 래트)를 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 개체 또는 피실험자는 인간이다.

[0196] "단리된" 항체는 그의 천연 환경의 성분으로부터 분리된 것이다. 일부 실시태양에서, 항체는 예를 들어 전기영동(예를 들어 SDS-PAGE, 등전점 전기영동(IEF), 모세관 전기영동) 또는 크로마토그래피(예를 들어 이온 교환 또는 역상 HPLC)에 의해 측정된 바와 같이 95% 초과 또는 99% 순도로 정제된다. 항체 순도의 평가 방법에 대한 재고찰을 위해서 예를 들어 문헌[Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)]을 참조하시오.

[0197] "단리된" 핵산은 그의 천연 환경의 성분으로부터 분리된 핵산 분자를 지칭한다. 단리된 핵산은, 상기 핵산 분자를 통상적으로 함유하지만 상기 핵산 분자가 염색체외에 또는 그의 천연 염색체 위치와 상이한 염색체 위치에 존재하는 세포 중에 함유된 핵산 분자를 포함한다.

[0198] "항-마이오스타틴 항체를 암호화하는 단리된 핵산"은 항체 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자(또는 그의 단편)를 지칭하며, 단일 벡터 또는 별도의 벡터 중의 상기와 같은 핵산 분자(들)를 포함하고, 상기와 같은 핵산 분자(들)는 숙주 세포 중의 하나 이상의 위치에 존재한다.

[0199] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "단클론 항체"란 용어는 실질적으로 균일 항체들의 집단으로부터 획득된 항체를 지칭한다, 즉 상기 집단을 포함하는 개별적인 항체들은, 예를 들어 천연 돌연변이를 함유하거나 또는 단클론 항체 제제의 제조 중에 발생하는 가능한 변형 항체(상기와 같은 변이체는 일반적으로 소량으로 존재한다)를 제외하고, 동일하고/하거나 동일한 에피토프에 결합한다. 전형적으로 상이한 결정인자(에피토프)에 대한 상이한 항체를 포함하는 다클론 항체 제제와 대조적으로, 단클론 항체 제제의 각각의 단클론 항체는 항원상의 단일 결정인자를 지향한다. 따라서, "단클론"이란 수식어는 상기 항체의 특성을 실질적으로 균일한 항체 집단으로부터 획득되는 것으로서 나타내며, 임의의 특정한 방법에 의한 상기 항체의 제조를 필요로 하는 것으로서 해석되지 않는다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용되는 단클론 항체는 다양한 기법들, 예를 들어 비제한적으로 하이브리도마 방법, 재조합 DNA 방법, 파지-디스플레이 방법, 및 인간 면역글로불린 유전자좌의 일부 또는 전부를 함유하는 트랜스제닉 동물을 사용하는 방법에 의해 제조될 수 있으며, 상기와 같은 방법 및 단클론 항체를 제조하기 위한 다른 예시적인 방법들은 본 명세서에 기재되어 있다.

[0200] "네이키드 항체"는 이종 부분(예를 들어 세포독성 부분) 또는 방사성표지에 접합되지 않은 항체를 지칭한다. 상기 네이키드 항체는 약학 제형 중에 존재할 수 있다.

[0201] "천연 항체"는 다양한 구조를 갖는 천연 면역글로불린 분자를 지칭한다. 예를 들어, 천연 IgG 항체는 다이설파이드-결합된 2개의 동일한 경쇄 및 2개의 동일한 중쇄로 구성된, 약 150,000 달톤의 이종사량체성 당단백질이다. N-에서부터 C-말단까지, 각각의 중쇄는 가변 영역(VH)(또한 가변 중 도메인 또는 중쇄 가변 도메인이라 칭한다), 이어서 3개의 불변 도메인(CH1, CH2 및 CH3)을 갖는다. 유사하게, N-에서부터 C-말단까지, 각각의 경쇄는 가변 영역(VL)(또한 가변 경 도메인 또는 경쇄 가변 도메인이라 칭한다), 이어서 불변 경(CL) 도메인을 갖는다. 항체의 경쇄는 그의 불변 도메인의 아미노산 서열을 근거로, 2개의 유형(카파(카파) 및 람다(람다)라 칭한다) 중 하나로 할당될 수 있다.

[0202] "고유 서열 Fc 영역"은 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열에 일치하는 아미노산 서열을 포함한다. 고유 서열 인간 Fc 영역은 고유 서열 인간 IgG1 Fc 영역(비-A 및 A 알로타입); 고유 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 고유 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 고유 서열 인간 IgG4 Fc 영역뿐만 아니라 이들의 천연 변이체를 포함한다.

[0203] "패키지 삽입지"란 용어는 치료 제품의 상업적인 패키지 중에 통상적으로 포함되는 설명서를 지칭하며, 상기와 같은 치료 제품의 사용에 관한 적응증, 용법, 투여량, 투여, 복합 요법, 금기 및/또는 경고에 관한 정보를 함유한다.

[0204] 참조 폴리펩타이드 서열에 관한 "아미노산 서열 일치 퍼센트(%)"는 서열 및 도입되는 갭(필요한 경우)을 최대의 서열 일치 퍼센트를 성취하기 위해서 정렬시킨 후에, 상기 서열 일치성의 부분으로서 어떠한 보존적인 치환도 고려하지 않고, 상기 참조 폴리펩타이드 서열 중의 아미노산 잔기와 일치하는 후보 서열 중 어미노산 잔기의 백분율로서 정의된다. 아미노산 서열 일치 퍼센트를 측정하기 위한 정렬은 당해 분야의 기술내에 있는 다양한 방식들로, 예를 들어 공개적으로 입수할 수 있는 컴퓨터 소프트웨어, 예를 들어 BLAST, BLAST-2, ALIGN, 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어를 사용하여 성취될 수 있다. 당해 분야의 숙련가들은 서열을 정렬시키기에 적합한 매개변수들, 예를 들어 비교되는 서열들의 전체 길이에 걸쳐 최대의 정렬을 성취하는데 필요한 임의의 연산을 결정할 수 있다. 그러나, 본원에서의 목적을 위해, 서열 비교 컴퓨터 프로그램 ALIGN-2를 이용하여 아미노

산 서열 일치 퍼센트값을 생성한다. 상기 ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 제넨테크 인코포레이티드(Genentech, Inc.)에게 저작권이 있으며, 소스 코드가 미국 저작권 사무소(미국 20559 워싱톤 DC 소재)에 사용자 문서(미국 저작권 등록번호 TXU510087하에 등록되어 있다)와 함께 제출되었다. 상기 ALIGN-2 프로그램은 미국 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 소재의 제넨테크 인코포레이티드로부터 공개적으로 입수 가능하거나, 또는 소스 코드로부터 컴파일될 수 있다. 상기 ALIGN-2 프로그램은 디지털 유닉스(UNIX) V4.0D를 포함한 유닉스 실행 시스템상에서 사용하기 위해 컴파일되어야 한다. 모든 서열 비교 매개변수들은 상기 ALIGN-2 프로그램에 의해 지정되며 변하지 않는다.

[0205] ALIGN-2를 아미노산 서열 비교에 사용하는 상황에서, 주어진 아미노산 서열 A의, 주어진 아미노산 서열 B에, 상기 서열 B와, 또는 상기 서열 B에 대한 아미노산 서열 일치%(이를 한편으로, 주어진 아미노산 서열 B에, 상기 서열 B와, 또는 상기 서열 B에 대해 일정한 아미노산 서열 일치%를 갖거나 포함하는 주어진 아미노산 서열 A로서 표현할 수 있다)를 하기와 같이 계산한다: 100 x 분수 X/Y; 여기에서 X는 A 및 B의 서열 정렬 프로그램 ALIGN-2의 정렬에서 상기 프로그램에 의해 일치하는 합치로서 기록되는 아미노산 잔기의 수이고, Y는 B 중의 아미노산 잔기의 총수이다. 상기 아미노산 서열 A의 길이가 상기 아미노산 서열 B의 길이와 같지 않은 경우, B에 대한 A의 아미노산 서열 일치%는 A에 대한 B의 아미노산 서열 일치%와 같지 않음을 알 것이다. 특별히 달리 서술되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 아미노산 서열 일치% 값은 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 사용하여 바로 앞 단락에 기재된 바와 같이 획득된다.

[0206] "약학 제형"이란 용어는, 상기 제형 중에 함유된 활성 성분의 생물학적 활성이 유효하도록 하고 상기 제형이 투여되는 피실험자에게 허용 가능하지 않게 독성인 추가적인 성분들은 함유하지 않는 바와 같은 형태로 존재하는 제제를 지칭한다.

[0207] "약학적으로 허용 가능한 담체"는 활성 성분 외에, 피실험자에게 무독성인, 약학 제형 중의 성분을 지칭한다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 비제한적으로 완충제, 부형제, 안정제 또는 보존제를 포함한다.

[0208] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "마이오스타틴"이란 용어는 영장류(예를 들어 인간) 및 설치류(예를 들어 마우스 및 래트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 천연 마이오스타틴을 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, "마이오스타틴"이란 용어는 서열번호 1에 나타낸 아미노산 서열을 갖고 서열번호 75 또는 78에 나타낸 바와 같은 인간 마이오스타틴의 말단 프로펩타이드 도메인을 함유하는 인간 마이오스타틴 단백질을 지칭한다. 상기 용어는 "전장"의, 가공되지 않은 마이오스타틴뿐만 아니라, 세포에서 가공되어 생성되는 임의의 형태의 마이오스타틴을 포함한다. 상기 용어는 또한 마이오스타틴의 천연 변이체, 예를 들어 이어 맞추기 변이체 또는 대립유전자 변이체를 포함한다. 예시적인 인간 마이오스타틴(프로마이오스타틴)의 아미노산 서열을 서열번호 1에 나타낸다. 인간 마이오스타틴의 예시적인 C-말단 성장 인자 도메인의 아미노산 서열을 서열번호 2에 나타낸다. 인간 마이오스타틴의 예시적인 N-말단 프로펩타이드 도메인의 아미노산 서열을 서열번호 75 또는 78에 나타낸다. 활성의 성숙한 마이오스타틴은 2개의 C-말단 성장인자 도메인으로 이루어지는 다이설파이드-결합된 동종이량체이다. 불활성의 잠복성 마이오스타틴은 2개의 프로펩타이드 및 성숙한 마이오스타틴의 비공유-결합된 복합체이다. 본 명세서에 개시된 바와 같이, 본 발명의 항체는 상기 불활성 잠복성 마이오스타틴에 결합하지만, 상기 성숙한 활성 마이오스타틴 동종이량체에는 결합하지 않는다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 항체는 마이오스타틴 프로펩타이드(서열번호 78)의 아미노산 21-100으로 이루어지는 단편내의 에피토프에 결합하지만, 상기 성숙한 활성 마이오스타틴 동종이량체에는 결합하지 않는다. 예시적인 시노몰구스 원숭이 및 쥐 마이오스타틴(프로마이오스타틴)의 아미노산 서열을 각각 서열번호 3 및 5에 나타낸다. 시노몰구스 원숭이 및 쥐 마이오스타틴의 예시적인 C-말단 성장인자 도메인의 아미노산 서열을 각각 서열번호 4 및 6에 나타낸다. 시노몰구스 원숭이 및 쥐 마이오스타틴의 예시적인 N-말단 프로펩타이드 도메인의 아미노산 서열을 각각 서열번호 76 또는 79, 및 77 또는 80에 나타낸다. GDF-11(BMP-11)은 마이오스타틴에 밀접하게 관련된 분자이며, 이들 둘은 모두 TGF-베타 상과의 구성원들이다. 마이오스타틴과 유사하게, GDF11은 먼저 전구체 폴리펩타이드로서 합성되고, 이어서 N-말단 프로도메인 및 C-말단 성숙한 GDF11로 절단된다. 인간 GDF11(전구체)의 아미노산 서열을 서열번호 81에 나타낸다. C-말단의 성숙한 인간 GDF11의 아미노산 서열을 서열번호 82에 나타낸다. 인간 GDF11의 N-말단 프로도메인의 아미노산 서열을 서열번호 83 또는 84에 나타낸다. 서열번호 1, 3, 5, 78, 79, 80, 81 및 84의 아미노산 서열들은 신호 서열을 포함한다. 이들의 아미노산 1 내지 24가 상기에 상응하고 이들은 상기 세포에서 가공 중에 제거된다.

[0209] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "치료"(및 그의 문법적 변형, 예를 들어 "치료하다" 또는 "치료하는")는 치료되는 개체의 자연적인 과정을 변경시키고자 하는 임상적 중재를 지칭하며, 예방을 위해서 또는 임상 병리 과정 동안 수행될 수 있다. 치료의 바람직한 효과는 비제한적으로 질병의 발생 또는 재발의 방지, 증상의 경감, 상

기 질병의 임의의 직접적인 또는 간접적인 병적 결과의 감소, 전이 방지, 질병 진행속도의 감소, 상기 질병 상태의 개선 또는 완화, 및 진정 또는 개선된 예후를 포함한다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 항체를 사용하여 질병의 발생을 지연시키거나 질병의 진행을 늦춘다.

[0210] "가변 영역" 또는 "가변 도메인"이란 용어는 항체의 항원 결합에 관련된 상기 항체의 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 지칭한다. 천연 항체의 중쇄 및 경쇄(각각 VH 및 VL)의 가변 도메인은 일반적으로 유사한 구조를 가지며, 이때 각각의 도메인은 4개의 보존된 프레임워크 영역(FR) 및 3개의 고가변성 영역(HVR)을 포함한다(예를 들어 문헌[Kindt et al., Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)]을 참조하시오). 단일 VH 또는 VL 도메인은 항원-결합 특이성을 부여하기에 충분할 수 있다. 더욱 또한, 특정 항원에 결합하는 항체를 상기 항원에 결합하는 항체로부터의 VH 또는 VL 도메인을 사용하여 단리시켜 각각 상보성 VL 또는 VL 도메인의 라이브러리를 선별할 수 있다. 예를 들어 문헌[Portolano et al., J. Immunol. 150:880-887 (1993)]; 문헌[Clarkson et al., Nature 352:624-628 (1991)]을 참조하시오.

[0211] "변이체 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형(변경), 바람직하게는 하나 이상의 아미노산 치환(들)에 의해 고유 서열 Fc 영역의 아미노산 서열과 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게, 상기 변이체 Fc 영역은 고유 서열 Fc 영역에 비해 또는 모 폴리펩타이드의 Fc 영역에 비해 적어도 하나의 아미노산 치환, 예를 들어 고유 서열 Fc 영역 또는 상기 모 폴리펩타이드의 Fc 영역 중의 약 1 내지 약 10개 아미노산 치환, 및 바람직하게는 약 1 내지 약 5개 아미노산 치환을 갖는다. 본 발명에서 상기 변이체 Fc 영역은 바람직하게는 고유 서열 Fc 영역 및/또는 모 폴리펩타이드의 Fc 영역과 적어도 약 80% 상동성, 및 가장 바람직하게는 상기와 적어도 약 90% 상동성, 보다 바람직하게는 상기와 적어도 약 95% 상동성을 가질 것이다.

[0212] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "벡터"란 용어는 상기 벡터에 결합되는 또 다른 핵산을 번식시킬 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 상기 용어는 자기-복제성 핵산 구조물로서의 벡터뿐만 아니라 상기 벡터가 도입된 숙주 세포의 게놈에 통합된 벡터를 포함한다. 몇몇 벡터는 상기 벡터가 작동적으로 연결된 핵산의 발현을 지시할 수 있다. 상기와 같은 벡터를 본 명세서에서 "발현 벡터"라 칭한다.

[0213] II. 조성물 및 방법

[0214] 하나의 태양에서, 본 발명은 부분적으로 항-마이오스타틴 항체 및 그의 용도를 기본으로 한다. 몇몇 실시태양에서, 마이오스타틴에 결합하는 항체를 제공한다. 본 발명의 항체는 예를 들어 근육 소모 질병의 진단 또는 치료에 유용하다.

[0215] 또 다른 태양에서, 본 발명은 부분적으로 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 및 그의 용도를 기본으로 한다. 하나의 실시태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 실시태양에서, 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다. 특정한 실시태양에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 항체이다. 본 발명의 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드는 예를 들어 질병의 진단 또는 치료에 유용하다.

[0216] A. 변이체 Fc 영역을 포함하는 예시적인 항-마이오스타틴 항체 및 폴리펩타이드

[0217] 하나의 태양에서, 본 발명은 마이오스타틴에 결합하는 단리된 항체를 제공한다. 몇몇 실시태양에서, 본 발명의 항-마이오스타틴 항체는 잠복성 마이오스타틴에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 본 발명의 항-마이오스타틴 항체는 마이오스타틴 폴리펩타이드(인간: 서열번호 75 또는 78; 시노몰구스 원숭이: 서열번호 76 또는 79; 마우스: 서열번호 77 또는 80)에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 마이오스타틴 프로펩타이드(서열번호 78)의 아미노산 21-100으로 이루어지는 단편내 에피토프에 결합한다. 프로펩타이드는 상술한 바와 같이 상기 성분들 중 하나로서 잠복성 마이오스타틴 중에 함유된다. 몇몇 실시태양에서, 본 발명의 항-마이오스타틴 항체는 마이오스타틴의 활성화를 억제한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 잠복성 마이오스타틴으로부터 성숙한 마이오스타틴의 방출을 차단한다. 성숙한 마이오스타틴은 단백질분해적 및 비-단백질분해적 과정을 통해 잠복성 마이오스타틴으로부터 방출되는 것으로 보고되었다. 본 발명의 항-마이오스타틴 항체는 잠복성 마이오스타틴으로부터의 성숙한 마이오스타틴의 단백질분해적 및/또는 비-단백질분해적 방출을 차단할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 잠복성 마이오스타틴의 단백질분해적 절단을 차단한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 잠복성 마이오스타틴(특히 잠복성 마이오스타틴의 단백질분해적 절단 부위(Arg98-Asp99))로의 프로테아제의 접근을 차단한다. 추가의 실시태양에서, 상기 프로테아제는 BMP1/TLD과 메탈로프로테아제, 예를 들어 BMP1, TED, 톨로이드-형 단백질-1(TLL-1), 또는 톨로이드-형 단백질-2(TLL-2)일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 잠복성 마이오스타틴으로부터

의 성숙한 마이오스타틴의 비-단백질분해적 방출을 차단한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 비-단백질분해적 방출은 잠복성 마이오스타틴으로부터의 성숙한 마이오스타틴의 자발적인 방출을 의미하며, 이는 잠복성 마이오스타틴의 단백질분해적 절단에 의해 동반되지 않는다. 상기 비-단백질분해적 방출은, 예를 들어 잠복성 마이오스타틴을 37 ℃에서 상기 잠복성 마이오스타틴을 절단하는 프로테아제의 부재하에서 배양시킴에 의한 성숙한 마이오스타틴의 방출을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 본 발명의 항-마이오스타틴 항체는 성숙한 마이오스타틴에 결합하지 않는다. 일부 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 표 2a에 기재된 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 표 2a에 기재된 항체와 잠복성 마이오스타틴 결합에 대해서 경쟁한다. 추가의 실시태양에서, 항-마이오스타틴 항체는 표 2a에 기재된 VH 및 VL 쌍을 포함하는 항체와 잠복성 마이오스타틴 결합에 대해서 경쟁한다. 일부 실시태양에서, 항-마이오스타틴 항체는 표 2a에 기재된 항체와 마이오스타틴 프로펩타이드(서열번호 78)의 아미노산 21-100으로 이루어지는 단편 결합에 대해서 경쟁한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 표 11a 또는 13에 기재된 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 일부 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 표 11a 또는 13에 기재된 항체와 잠복성 마이오스타틴 결합에 대해서 경쟁한다. 일부 실시태양에서, 항-마이오스타틴 항체는 표 11a 또는 13에 기재된 항체와 마이오스타틴 프로펩타이드(서열번호 78)의 아미노산 21-100으로 이루어지는 단편 결합에 대해서 경쟁한다.

[0218] 일부 실시태양에서, 본 발명의 항-마이오스타틴 항체는 잠복성 마이오스타틴에 결합하고 마이오스타틴의 활성화를 억제한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 (a) 잠복성 마이오스타틴으로부터의 성숙한 마이오스타틴의 방출을 차단하거나; (b) 성숙한 마이오스타틴의 단백질분해적 방출을 차단하거나; (c) 성숙한 마이오스타틴의 자발적인 방출을 차단하거나; 또는 (d) 성숙한 마이오스타틴에 결합하지 않거나; 또는 마이오스타틴 프로펩타이드(서열번호 78)의 아미노산 21-100으로 이루어지는 단편내 에피토프에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 표 2a, 11a 또는 13에 기재된 VH 및 VL 쌍을 포함하는 항체와 잠복성 마이오스타틴 결합에 대해서 경쟁하거나, 상기 항체와 동일한 에피토프에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 산성 pH(예를 들어 pH 5.8)에서보다 중성 pH(예를 들어 pH 7.4)에서 보다 큰 친화성으로 잠복성 마이오스타틴에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 (a) 단클론 항체, (b) 인간, 인간화된 또는 키메릭 항체; (c) 전장 IgG 항체 또는 (d) 잠복성 마이오스타틴 또는 마이오스타틴 프로펩타이드에 결합하는 항체 단편이다.

[0219] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 항-마이오스타틴 항체는 GDF11에 결합하지 않는다. 몇몇 실시태양에서, 본 발명의 항-마이오스타틴 항체는 GDF11의 활성화를 억제하지 않는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 잠복성 GDF11로부터 성숙한 GDF11의 방출을 차단하지 않는다. 본 발명의 항-마이오스타틴 항체는 잠복성 GDF11로부터의 성숙한 GDF11의 단백질분해적 또는 비-단백질분해적 방출을 차단하지 않는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 잠복성 GDF11의 단백질분해적 절단을 차단하지 않는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 잠복성 GDF11(특히 잠복성 GDF11의 단백질분해적 절단 부위)로의 프로테아제의 접근을 차단하지 않는다. 추가의 실시태양에서, 상기 프로테아제는 BMP1/TLD과 메탈로프로테아제, 예를 들어 BMP1, TED, 톨로이드-형 단백질-1(TLL-1), 또는 톨로이드-형 단백질-2(TLL-2)일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 비-단백질분해적 방출은 잠복성 GDF11로부터의 성숙한 GDF11의 자발적인 방출을 의미하며, 이는 잠복성 GDF11의 단백질분해적 절단에 동반되지 않는다. 상기 비-단백질분해적 방출은, 예를 들어 잠복성 GDF11을 37 ℃에서 상기 잠복성 GDF11을 절단하는 프로테아제의 부재하에서 배양시킴에 의한 성숙한 GDF11의 방출을 포함한다. 지금까지 공지된 항-마이오스타틴 항체들은 대부분 마이오스타틴에 특이적이지 않았다. 이들 항체는 TGF-베타 상과의 다른 구성원들, 예를 들어 GDF11에 높은 친화성을 가지며 이들의 생물학적 활성을 중화시킨다. GDF11은 배발생 중에 중요한 역할을 하며, 중축 골격의 호메오 형질전환을 담당한다. 동형접합성 GDF11 녹아웃 마우스는 분만전후 치명적이며, 상기 GDF11 유전자의 하나의 야생형 사본을 갖는 마우스는 생육 가능하지만, 골격 기형을 갖는다. GDF11은 배발생 중 중요한 역할을 하지만, GDF11을 억제하는 길항물질은 치료된 환자에서 독성으로서 나타나거나 또는 예를 들어 가임기 여성에서 생식 독성으로서 나타날 수 있는 이론상 안전성 위험의 문제가 있다. 따라서, 마이오스타틴-관련 질환의 치료에서, 특히 가임기 여성에서 마이오스타틴 활성의 특별한 억제가 필요하다.

[0220] 또 다른 태양에서, 본 발명은 pH-의존성 결합 특성을 나타내는 항-마이오스타틴 항체를 제공한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "pH-의존성 결합"이란 표현은 상기 항체가 "중성 pH에서의 결합에 비해 산성 pH에서 마이오스타틴에 감소된 결합"을 나타냄을 의미한다(본 명세의 목적을 위해서, 상기 두 표현은 호환적으로 사용될 수 있다). 예를 들어, "pH-의존성 결합 특성을 갖는" 항체는 산성 pH에서보다 중성 pH에서 더 높은 친화성으로 마이오스타틴에 결합하는 항체를 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 본 발명의 항체는 산성 pH에서보다 중성 pH에서 적어도 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400,

1000, 10000배 이상 더 높은 친화성으로 마이오스타틴에 결합한다. 일부 실시태양에서, 상기 항체는 pH 5.8에서보다 pH 7.4에서 더 높은 친화성으로 마이오스타틴(예를 들어 잠복성 마이오스타틴 또는 프로펩타이드 마이오스타틴)에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 pH 5.8에서보다 pH 7.4에서 적어도 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400, 1000, 10000배 이상 더 높은 친화성으로 마이오스타틴에 결합한다.

[0221] 항원이 용해성 단백질인 경우, 상기 항원에 대한 항체의 결합은 혈장 중 상기 항원의 연장된 반감기(즉 혈장으로부터 상기 항원의 감소된 클리어런스)를 생성시킬 수 있는데, 그 이유는 상기 항체가 상기 항원 자체보다 혈장 중에서 더 긴 반감기를 가질 수 있고 상기 항원에 대해 담체로서 작용할 수 있기 때문이다. 이는 세포내 엔도솜 경로를 통한 FcRn에 의한 항원-항체 복합체의 재순환에 기인한다(문헌[Roopenian, Nat. Rev. Immunol. 7(9): 715-725 (2007)]). 그러나, 세포내로 진입 후 산성 엔도솜 구획내로 항원을 방출하면서 중성 세포외 환경에서는 항원에 결합하는 pH-의존성 결합 특성을 갖는 항체가, pH-독립적인 방식으로 결합하는 대응물에 비해 항원 중화 및 클리어런스에 관하여 우수한 성질을 가질 것으로 예상된다(문헌[Igawa et al., Nature Biotechnol. 28(11):1203-1207 (2010)]; 문헌[Devanaboyina et al., mAbs 5(6):851-859 (2013)]; WO 2009/125825).

[0222] 본 명세의 목적을 위해서, 마이오스타틴에 대한 항체의 "친화성"을 상기 항체의 KD에 의해 나타낸다. 항체의 KD는 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 지칭한다. 항체의 그의 항원에 대한 결합에 대해서 KD 값이 클수록 상기 특정 항원에 대한 그의 결합 친화성이 약해진다. 상응하게, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "산성 pH에서보다 중성 pH에서 더 높은 친화성"이란 표현(또는 "pH-의존성 결합"이란 동등한 표현)은 산성 pH에서 마이오스타틴에 결합하는 항체의 KD가 중성 pH에서 마이오스타틴에 결합하는 항체의 KD보다 더 큼을 의미한다. 예를 들어, 본 발명과 관련하여, 항체는 산성 pH에서 마이오스타틴에 결합하는 항체의 KD가 중성 pH에서 마이오스타틴에 결합하는 항체의 KD보다 적어도 2배 더 큰 경우 산성 pH에서보다 중성 pH에서 더 높은 친화성으로 마이오스타틴에 결합하는 것으로 간주된다. 따라서, 본 발명은 중성 pH에서 마이오스타틴에 결합하는 항체의 KD보다 적어도 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400, 1000, 10000배 이상 더 큰 KD로 산성 pH에서 마이오스타틴에 결합하는 항체를 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 중성 pH에서 상기 항체의 KD 값은 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 10^{-12} M 이하일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 산성 pH에서 상기 항체의 KD 값은 10^{-9} M, 10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M 이상일 수 있다.

[0223] 추가의 실시태양에서, 항체는 pH 5.8에서 마이오스타틴에 결합하는 항체의 KD가 pH 7.4에서 마이오스타틴에 결합하는 항체의 KD보다 적어도 2배 더 큰 경우 산성 pH에서보다 중성 pH에서 더 높은 친화성으로 마이오스타틴(예를 들어 잠복성 마이오스타틴 또는 프로펩타이드 마이오스타틴)에 결합하는 것으로 간주된다. 일부 실시태양에서, 상기 제공된 항체는 pH 7.4에서 마이오스타틴에 결합하는 항체의 KD보다 적어도 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400, 1000, 10000배 이상 더 큰 KD로 pH 5.8에서 마이오스타틴에 결합한다. 또 다른 실시태양에서, pH 7.4에서 상기 항체의 KD 값은 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 10^{-12} M 이하일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, pH 5.8에서 상기 항체의 KD 값은 10^{-9} M, 10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M 이상일 수 있다.

[0224] 특정 항원에 대한 항체의 결합 성질을 또한 상기 항체의 kd에 의해 나타낼 수 있다. 항체의 kd는 특정 항원에 대한 상기 항체의 해리속도 상수를 지칭하며 초의 역수(즉 $초^{-1}$)에 의해 나타낸다. kd 값의 증가는 항체의 그의 항원에 대한 보다 약한 결합을 의미한다. 따라서 본 발명은 중성 pH에서보다 산성 pH에서 더 높은 kd 값으로 마이오스타틴에 결합하는 항체를 포함한다. 본 발명은 중성 pH에서 마이오스타틴에 결합하는 항체의 kd보다 적어도 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400, 1000, 10000배 이상 더 큰 kd로 산성 pH에서 마이오스타틴에 결합하는 항체를 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 중성 pH에서 상기 항체의 kd 값은 10^{-2} ℓ/s, 10^{-3} ℓ/s, 10^{-4} ℓ/s, 10^{-5} ℓ/s, 10^{-6} ℓ/s 이하일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 산성 pH에서 상기 항체의 kd 값은 10^{-3} ℓ/s, 10^{-2} ℓ/s, 10^{-1} ℓ/s 이상일 수 있다. 본 발명은 또한 pH 7.4에서보다 pH 5.8에서 더 높은 kd 값으로 마이오스타틴(예를 들어 잠복성 마이오스타틴 또는 프로펩타이드 마이오스타틴)에 결합하는 항체를 포함한다. 본 발명은 7.4에서 마이오스타틴에 결합하는 항체의 kd보다 적어도 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400, 1000, 10000배 이상 더 큰 kd로 pH 5.8에서 마이오스타틴에 결합하는 항체를 포함한다.

또 다른 실시태양에서, pH 7.4에서 상기 항체의 kd 값은 10^{-2} ℓ/s, 10^{-3} ℓ/s, 10^{-4} ℓ/s, 10^{-5} ℓ/s, 10^{-6} ℓ/s 이하일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, pH 5.8에서 상기 항체의 kd 값은 10^{-3} ℓ/s, 10^{-2} ℓ/s, 10^{-1} ℓ/s 이상일 수 있다.

[0225] 몇몇 경우에, "중성 pH에서의 결합에 비해 산성 pH에서 마이오스타틴에 대해 감소된 결합"을 산성 pH에서 마이오스타틴에 대한 항체 결합의 KD 값 대 중성 pH에서 마이오스타틴에 대한 항체 결합의 KD 값의 비(또는 이와 역으로)에 의해 나타낸다. 예를 들어, 항체는 상기 항체가 2 이상의 산성/중성 KD 비를 나타내는 경우, 본 발명의 목적을 위해서 "중성 pH에서의 결합에 비해 산성 pH에서 마이오스타틴에 대해 감소된 결합"을 나타내는 것으로 간주될 수 있다. 몇몇 실시태양에서 본 발명의 항-마이오스타틴 항체에 대한 pH 5.8/pH 7.4 KD 비는 2 이상이다. 몇몇 예시적인 실시태양에서, 본 발명의 항체에 대한 산성/중성 KD 비는 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400, 1000, 10000 이상일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 중성 pH에서 상기 항체의 KD 값은 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 10^{-12} M 이하일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 산성 pH에서 상기 항체의 KD 값은 10^{-9} M, 10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M 이상일 수 있다. 추가의 경우에 항체는 상기 항체가 2 이상의 pH 5.8/pH 7.4 KD 비를 나타내는 경우에 "중성 pH에서의 결합에 비해 산성 pH에서 마이오스타틴(예를 들어 잠복성 마이오스타틴)에 대해 감소된 결합"을 나타내는 것으로 간주될 수 있다. 몇몇 예시적인 실시태양에서, 상기 항체에 대한 pH 5.8/pH 7.4 KD 비는 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400, 1000, 10000 이상일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, pH 7.4에서 상기 항체의 KD 값은 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 10^{-12} M 이하일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, pH 5.8에서 상기 항체의 KD 값은 10^{-9} M, 10^{-8} M, 10^{-7} M, 10^{-6} M 이상일 수 있다.

[0226] 몇몇 경우에, "중성 pH에서의 결합에 비해 산성 pH에서 마이오스타틴에 대해 감소된 결합"을 산성 pH에서 마이오스타틴에 대한 항체 결합의 kd 값 대 중성 pH에서 마이오스타틴에 대한 항체 결합의 kd 값의 비(또는 이와 역으로)에 의해 나타낸다. 예를 들어, 항체는 상기 항체가 2 이상의 산성/중성 kd 비를 나타내는 경우, 본 발명의 목적을 위해서 "중성 pH에서의 결합에 비해 산성 pH에서 마이오스타틴에 대해 감소된 결합"을 나타내는 것으로 간주될 수 있다. 몇몇 예시적인 실시태양에서 본 발명의 항체에 대한 pH 5.8/pH 7.4 kd 비는 2 이상이다. 몇몇 예시적인 실시태양에서, 본 발명의 항체에 대한 산성/중성 kd 비는 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400, 1000, 10000 이상일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 중성 pH에서 상기 항체의 kd 값은 10^{-2} ℓ/s, 10^{-3} ℓ/s, 10^{-4} ℓ/s, 10^{-5} ℓ/s, 10^{-6} ℓ/s 이하일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 산성 pH에서 상기 항체의 kd 값은 10^{-3} ℓ/s, 10^{-2} ℓ/s, 10^{-1} ℓ/s 이상일 수 있다. 몇몇 예시적인 실시태양에서, 본 발명의 항체에 대한 pH 5.8/pH 7.4 kd 비는 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 400, 1000, 10000 이상일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, pH 7.4에서 상기 항체의 kd 값은 10^{-2} ℓ/s, 10^{-3} ℓ/s, 10^{-4} ℓ/s, 10^{-5} ℓ/s, 10^{-6} ℓ/s 이하일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, pH 5.8에서 상기 항체의 kd 값은 10^{-3} ℓ/s, 10^{-2} ℓ/s, 10^{-1} ℓ/s 이상일 수 있다.

[0227] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "산성 pH"란 표현은 4.0 내지 6.5의 pH를 의미한다. "산성 pH"란 표현은 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 및 6.5 중 어느 하나의 pH 값을 포함한다. 특정한 태양에서, "산성 pH"는 5.8이다.

[0228] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "중성 pH"란 표현은 6.7 내지 약 10.0의 pH를 의미한다. "중성 pH"란 표현은 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 및 10.0 중 어느 하나의 pH 값을 포함한다. 특정한 태양에서, "중성 pH"는 7.4이다.

[0229] 본 명세서에 나타낸 바와 같은 KD 값 및 kd 값을 항체-항원 상호작용을 특성 규명하기 위해서 표면 플라스몬 공명-기반 바이오센서를 사용하여 측정할 수 있다(예를 들어 본 명세서의 실시예 7을 참조하시오). KD 값 및 kd 값을 25 ℃ 또는 37 ℃에서 측정할 수 있다.

[0230] 몇몇 실시태양에서, 본 발명의 항-마이오스타틴 항체는 하나보다 많은 종으로부터의 마이오스타틴에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 인간 및 비-인간 동물로부터의 마이오스타틴에 결합한다.

추가의 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 인간, 마우스 및 원숭이(예를 들어 시노몰구스, 붉은털 원숭이, 명주원숭이, 침팬지 또는 비비 원숭이)로부터의 마이오스타틴에 결합한다.

[0231] 몇몇 실시태양에서, 본 발명의 항-마이오스타틴 항체는 하나보다 많은 종으로부터의 잠복성 마이오스타틴에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 인간 및 비-인간 동물로부터의 잠복성 마이오스타틴에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 인간, 마우스, 및 원숭이로부터의 잠복성 마이오스타틴에 결합한다.

[0232] 몇몇 실시태양에서, 본 발명의 항-마이오스타틴 항체는 하나보다 많은 종으로부터의 프로펩타이드 마이오스타틴에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 인간 및 비-인간 동물로부터의 프로펩타이드 마이오스타틴에 결합한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 인간, 마우스 및 원숭이로부터의 프로펩타이드 마이오스타틴에 결합한다.

[0233] 추가의 태양에서, 본 발명은 마이오스타틴과의 면역 복합체(즉 항원-항체 복합체)를 형성하는 항-마이오스타틴 항체를 제공한다. 몇몇 실시태양에서, 2개 이상의 항-마이오스타틴 항체는 2개 이상의 마이오스타틴 분자에 결합하여 면역 복합체를 형성한다. 이는 항체가 2개의 항원-결합 부위를 갖는 동시에 마이오스타틴이 2개의 마이오스타틴 분자를 함유하는 동종이량체로서 존재하기 때문에 가능하다. 상기 항-마이오스타틴 항체는 마이오스타틴 분자상의 동일한 에피토프에 결합하거나 또는 이중특이성 항체와 매우 유사하게, 마이오스타틴 분자상의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 일반적으로 말하면, 2개 이상의 항체가 2개 이상의 항원과 면역 복합체를 형성할 때, 생성되는 면역 복합체는 상기 복합체 중의 항체의 Fc 영역을 통해 결합활성 효과로 인해 세포 표면상에 존재하는 Fc 수용체에 강하게 결합할 수 있으며 이어서 높은 효율로 상기 세포내로 흡수될 수 있다. 따라서, 2개 이상의 항-마이오스타틴 항체 및 2개 이상의 마이오스타틴 분자를 함유하는 면역 복합체를 형성할 수 있는 상기 언급한 항-마이오스타틴 항체는 결합활성 효과로 인한 Fc 수용체에의 강한 결합을 통해, 살아있는 신체 중의 혈장으로부터 마이오스타틴의 신속한 클리어런스를 유도할 수 있다.

[0234] 더욱 또한, pH-의존성 결합 특성을 갖는 항체는 pH-독립적인 방식으로 결합하는 그의 대응물에 비해 항원 중화 및 클리어런스에 대해 우수한 성질을 갖는 것으로 생각된다(문헌[Igawa et al., Nature Biotech. 28(11):1203-1207 (2010)]; 문헌[Devanaboyina et al. mAbs 5(6):851-859 (2013)]; WO 2009/125825). 따라서, 상기 2개의 성질을 모두 갖는 항체, 즉 pH-의존성 결합 특성을 갖고 2개 이상의 항원과 함께 2개 이상의 항체를 함유하는 면역 복합체를 형성하는 항체는 혈장으로부터 항원의 매우 가속화된 제거에 대해 훨씬 더 우수한 성질을 가질 것으로 예상된다(WO 2013/081143).

[0235] 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 55-57, 114-115, 126 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58-60, 116-120, 127 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 61-64, 121, 128 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 65-69, 122-124, 129 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 70-72, 125, 130 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 73-74, 131 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-마이오스타틴 항체를 제공한다.

[0236] 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 55-57 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58-60 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 61-64 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 65-69 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 70-72 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 73-74 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-마이오스타틴 항체를 제공한다.

[0237] 하나의 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 114-115 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 116-120 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 121의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 122-124 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 125의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 73-74 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 고가변성 영역(HVR)을 포함하는 항-마이오스타틴 항체를 제공한다.

[0238] 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 74의 아미

노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-마이오스타틴 항체를 제공한다. 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-마이오스타틴 항체를 제공한다.

[0239] 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 126의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-마이오스타틴 항체를 제공한다.

[0240] 하나의 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 55-57, 114-115, 126 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58-60, 116-120, 127 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 61-64, 121, 128 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개 또는 3개의 VH HVR 서열 전부를 포함하는 항체를 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 61-64, 121, 128 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 61-64, 121, 128 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열번호 73-74, 131 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 61-64, 121, 128 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열번호 73-74, 131 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열번호 58-60, 116-120, 127 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 (a) 서열번호 55-57, 114-115, 126 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58-60, 116-120, 127 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 61-64, 121, 128 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다.

[0241] 하나의 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 55-57 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58-60 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 61-64 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개 또는 3개의 VH HVR 서열 전부를 포함하는 항체를 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 61-64 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 61-64 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열번호 73-74 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 61-64 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열번호 73-74 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열번호 58-60 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 (a) 서열번호 55-57 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58-60 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 61-64 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다.

[0242] 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 114-115 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 116-120 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 121의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개 또는 3개의 VH HVR 서열 전부를 포함하는 항체를 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 121의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 121의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열번호 73-74 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 121의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열번호 73-74 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열번호 116-120 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 (a) 서열번호 114-115 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 116-120 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 121의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다.

[0243] 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개 또는 3개의 VH HVR 서열 전부를 포함하는 항체를 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 추가의

실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 (a) 서열번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다.

[0244] 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 126의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개 또는 3개의 VH HVR 서열 전부를 포함하는 항체를 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 (a) 서열번호 126의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다.

[0245] 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 65-69, 122-124, 129 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 70-72, 125, 130 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 73-74, 131 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개 또는 3개의 VL HVR 서열 전부를 포함하는 항체를 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 (a) 서열번호 65-69, 122-124, 129 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 70-72, 125, 130 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 73-74, 131 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0246] 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 65-69 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 70-72 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 73-74 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개 또는 3개의 VL HVR 서열 전부를 포함하는 항체를 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 (a) 서열번호 65-69 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 70-72 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 73-74 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0247] 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 122-124 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 125의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 73-74 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개 또는 3개의 VL HVR 서열 전부를 포함하는 항체를 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 (a) 서열번호 122-124 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 125의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 73-74 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0248] 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개 또는 3개의 VL HVR 서열 전부를 포함하는 항체를 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 (a) 서열번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개 또는 3개의 VL HVR 서열 전부를 포함하는 항체를 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 (a) 서열번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0249] 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개 또는 3개의 VL HVR 서열 전부를 포함하는 항체를 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 (a) 서열번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0250] 또 다른 태양에서, 본 발명의 항체는 (a) (i) 서열번호 55-57, 114, 115, 126 중 어느 하나의 아미노산 서열을

포함하는 HVR-H1, (ii) 서열번호 58-60, 116-120, 127 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열번호 61-64, 121, 128 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개, 또는 3개의 VH HVR 서열 전부를 포함하는 VH 도메인; 및 (b) (i) 서열번호 65-69, 122-124, 129 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열번호 70-72, 125, 130 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2 및 (c) 서열번호 73-74, 131 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개, 또는 3개의 VL HVR 서열 전부를 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0251] 또 다른 태양에서, 본 발명의 항체는 (a) (i) 서열번호 55-57 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열번호 58-60 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열번호 61-64 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개, 또는 3개의 VH HVR 서열 전부를 포함하는 VH 도메인; 및 (b) (i) 서열번호 65-69 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열번호 70-72 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열번호 73-74 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개, 또는 3개의 VL HVR 서열 전부를 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0252] 또 다른 태양에서, 본 발명의 항체는 (a) (i) 서열번호 114-115 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열번호 116-120 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열번호 121의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개, 또는 3개의 VH HVR 서열 전부를 포함하는 VH 도메인; 및 (b) (i) 서열번호 122-124 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열번호 125의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열번호 73-74 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개, 또는 3개의 VL HVR 서열 전부를 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0253] 또 다른 태양에서, 본 발명의 항체는 (a) (i) 서열번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개, 또는 3개의 VH HVR 서열 전부를 포함하는 VH 도메인; 및 (b) (i) 서열번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개, 또는 3개의 VL HVR 서열 전부를 포함하는 VL 도메인을 포함한다. 또 다른 태양에서, 본 발명의 항체는 (a) (i) 서열번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개, 또는 3개의 VH HVR 서열 전부를 포함하는 VH 도메인; 및 (b) (i) 서열번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개, 또는 3개의 VL HVR 서열 전부를 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0254] 또 다른 태양에서, 본 발명의 항체는 (a) (i) 서열번호 126의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, (ii) 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 (iii) 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개, 또는 3개의 VH HVR 서열 전부를 포함하는 VH 도메인; 및 (b) (i) 서열번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, (ii) 서열번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 (c) 서열번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개, 또는 3개의 VL HVR 서열 전부를 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0255] 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 55-57, 114-115, 126 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58-60, 116-120, 127 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 61-64, 121, 128 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 65-69, 122-124, 129 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 70-72, 125, 130 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 73-74, 131 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체를 제공한다.

[0256] 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 55-57, 114-115 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58-60, 116-120 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 61-64, 121 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 65-69, 122-124 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 70-72, 125 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 73-74 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체를 제공한다.

[0257] 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 114-115 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 116-120 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 121의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 122-124 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 125의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 73-74 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체를 제공한다.

[0258] 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체를 제공한다. 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체를 제공한다.

[0259] 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 126의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 항체를 제공한다.

[0260] 몇몇 실시태양에서, 상기에 제공된 바와 같은 항-마이오스타틴 항체 중 임의의 하나 이상의 아미노산은 하기의 HVR 위치들에서 치환된다: (a) HVR-H1(서열번호 55) 중 1번 및 2번 위치; (b) HVR-H2(서열번호 58) 중 4, 7, 8, 10, 11, 12 및 16번 위치; (c) HVR-H3(서열번호 61) 중 5, 7 및 11번 위치; (d) HVR-L1(서열번호 65) 중 1, 2, 5, 7, 8 및 9번 위치; (e) HVR-L2(서열번호 70) 중 3 및 7번 위치; 및 (f) HVR-L3(서열번호 73) 중 8번 위치.

[0261] 몇몇 실시태양에서, 항-마이오스타틴 항체의 상기 하나 이상의 아미노산 치환은 본 명세서에 제공된 바와 같은 보존적 치환이다. 몇몇 실시태양에서, 하기의 치환 중 임의의 하나 이상이 임의의 조합으로 이루어질 수 있다: (a) HVR-H1(서열번호 55)에서, S1H; Y2T, D, 또는 E; (b) HVR-H2(서열번호 58)에서, Y4H; S7K; T8M 또는 K; Y10K; A11M 또는 E; S12E; G16K; (c) HVR-H3(서열번호 61)에서, Y5H; T7H; L11K; (d) HVR-L1(서열번호 65)에서, Q1T; S2T; S5E; Y7F; D8H; N9D 또는 A 또는 E; (e) HVR-L2(서열번호 70)에서, S3E; S7Y, F 또는 W; 및 (f) HVR-L3(서열번호 73)에서, L8R.

[0262] 상기 치환의 임의의 가능한 조합들은 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3에 대해서 각각 서열번호 126, 127, 128, 129, 130, 및 131의 공통서열에 의해 포함된다.

[0263] 상기 실시태양들 중 어느 하나에서, 항-마이오스타틴 항체는 인간화될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 항-마이오스타틴 항체는 상기 실시태양들 중 어느 하나에서와 같은 HVR을 포함하고, 수용체 인간 프레임워크, 예를 들어 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 추가로 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 항-마이오스타틴 항체는 상기 실시태양들 중 어느 하나에서와 같은 HVR을 포함하고, FR 서열을 포함하는 VH 또는 VL을 추가로 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 하기의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 도메인 FR 서열들을 포함한다: 중쇄 가변 도메인의 경우, 상기 FR1은 서열번호 132-134 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고, FR2는 서열번호 135-136 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고, FR3은 서열번호 137의 아미노산 서열을 포함하고, FR4는 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함한다. 경쇄 가변 도메인의 경우, FR1은 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하고, FR2는 서열번호 140-141 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고, FR3은 서열번호 142-143 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고, FR4는 서열번호 144의 아미노산 서열을 포함한다.

[0264] 하나의 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 157-162 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 163-168 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 169-174 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 175-180 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 181-186 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 187-192 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 HVR을 포함하는 항-마이오스타틴 항체를 제공한다.

[0265] 하나의 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 157-162 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 163-168 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 169-174 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개, 또는 3개의 VH HVR 서열 전부를 포함하는 항체를 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 169-174 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 169-174 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 및 서열번호 187-192 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3를 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 서열번호 169-174 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3, 서열번호 187-192 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3, 및 서열번호 163-168 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2를 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체는 (a) 서열번호 157-162 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 163-168 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 169-174 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함한다.

[0266] 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 175-180 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 181-186 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 187-192 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개 또는 3개의 VL HVR 서열을 포함하는 항체를 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 (a) 서열번호 175-180 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 181-186 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 187-192 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함한다.

[0267] 또 다른 태양에서, 본 발명의 항체는 (a) (i) 서열번호 157-162 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열번호 163-168 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열번호 169-174 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개, 또는 3개의 VH HVR 서열 전부를 포함하는 VH 도메인; 및 (b) (i) 서열번호 175-180 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (ii) 서열번호 181-186 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 187-192 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 적어도 하나, 적어도 2개, 또는 3개의 VL HVR 서열 전부를 포함하는 VL 도메인을 포함한다.

[0268] 또 다른 태양에서, 본 발명은 (a) 서열번호 157-162 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 163-168 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열번호 169-174 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열번호 175-180 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열번호 181-186 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (f) 서열번호 187-192 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3를 포함하는 항체를 제공한다.

[0269] 또 다른 태양에서, 항-마이오스타틴 항체는 서열번호 13, 16-30, 32-34, 및 86-95 중 어느 하나의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 일치성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 일치성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 비해 치환(예를 들어 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-마이오스타틴 항체는 마이오스타틴에 결합하는 능력을 유지한다. 몇몇 실시태양에서, 총 1 내지 10개 아미노산이 서열번호 13, 16-30, 및 32-34 중 어느 하나에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 몇몇 실시태양에서, 치환, 삽입 또는 결실이 상기 HVR 밖(즉 FR 중)의 영역에서 발생한다. 임의로, 상기 항-마이오스타틴 항체는 서열의 번역-후 변형을 포함하여, 서열번호 13, 16-30, 및 32-34 중 어느 하나의 VH 서열을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 VH는 (a) 서열번호 55-57 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58-60 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 61-64 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0270] 또 다른 태양에서, 항-마이오스타틴 항체는 서열번호 13, 16-30, 32-34, 및 86-95 중 어느 하나의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 일치성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 일치성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 비해 치환(예를 들어 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-마이오스타틴 항체는 마이오스타틴에 결합하는 능력을 유지한다. 몇몇 실시태양에서, 총 1 내지 10개 아미노산이 서열번호 13, 16-30, 32-34 및 86-95 중 어느 하나에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 몇몇 실시태양에서, 치환, 삽입 또는 결실이 상기 HVR 밖(즉 FR 중)의 영역에서 발생한다. 임의로, 상기 항-마이오스타틴 항체는 서열의 번역-후 변형을 포함하여, 서열번호 13, 16-30, 32-34 및 86-95 중 어느 하나의 VH 서열을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 VH는 (a) 서열번호 55-57, 114-115, 126 중 어느 하나의

아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58-60, 116-120, 127 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 61-64, 121, 128 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0271] 또 다른 태양에서, 항-마이오스타틴 항체는 서열번호 13, 16-30, 32, 33 및 34 중 어느 하나의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 일치성을 갖는 VH 서열을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 일치성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 비해 치환(예를 들어 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-마이오스타틴 항체는 마이오스타틴에 결합하는 능력을 유지한다. 몇몇 실시태양에서, 총 1 내지 10개 아미노산이 서열번호 13, 16-30, 32, 33 및 34 중 어느 하나에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 몇몇 실시태양에서, 치환, 삽입 또는 결실이 상기 HVR 밖(즉 FR 중)의 영역에서 발생한다. 임의로, 상기 항-마이오스타틴 항체는 서열의 번역-후 변형을 포함하여, 서열번호 13, 16-30, 32, 33 및 34 중 어느 하나의 VH 서열을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 VH는 (a) 서열번호 55-57 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58-60 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 61-64 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0272] 또 다른 태양에서, 항-마이오스타틴 항체는 서열번호 86-95 중 어느 하나의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 일치성을 갖는 VH 서열을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 일치성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 비해 치환(예를 들어 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-마이오스타틴 항체는 마이오스타틴에 결합하는 능력을 유지한다. 몇몇 실시태양에서, 총 1 내지 10개 아미노산이 서열번호 86-95 중 어느 하나에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 몇몇 실시태양에서, 치환, 삽입 또는 결실이 상기 HVR 밖(즉 FR 중)의 영역에서 발생한다. 임의로, 상기 항-마이오스타틴 항체는 서열의 번역-후 변형을 포함하여, 서열번호 86-95 중 어느 하나의 VH 서열을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 VH는 (a) 서열번호 114-115, 126 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 116-120, 127 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 121, 128 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0273] 또 다른 태양에서, 항-마이오스타틴 항체는 서열번호 86의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 일치성을 갖는 VH 서열을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 일치성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 비해 치환(예를 들어 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-마이오스타틴 항체는 마이오스타틴에 결합하는 능력을 유지한다. 몇몇 실시태양에서, 총 1 내지 10개 아미노산이 서열번호 86에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 몇몇 실시태양에서, 치환, 삽입 또는 결실이 상기 HVR 밖(즉 FR 중)의 영역에서 발생한다. 임의로, 상기 항-마이오스타틴 항체는 서열의 번역-후 변형을 포함하여, 서열번호 86의 VH 서열을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 VH는 (a) 서열번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다. 또 다른 태양에서, 항-마이오스타틴 항체는 서열번호 92의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 일치성을 갖는 VH 서열을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 일치성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 비해 치환(예를 들어 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-마이오스타틴 항체는 마이오스타틴에 결합하는 능력을 유지한다. 몇몇 실시태양에서, 총 1 내지 10개 아미노산이 서열번호 92에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 몇몇 실시태양에서, 치환, 삽입 또는 결실이 상기 HVR 밖(즉 FR 중)의 영역에서 발생한다. 임의로, 상기 항-마이오스타틴 항체는 서열의 번역-후 변형을 포함하여, 서열번호 92의 VH 서열을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 VH는 (a) 서열번호 114의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0274] 또 다른 태양에서, 항-마이오스타틴 항체를 제공하며, 여기에서 상기 항체는 서열번호 15, 31, 35-38 및 96-99 중 어느 하나의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 일치성을 갖는 VL 서열을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 일치성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 비해 치환(예를 들어 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-마이오스타틴 항체는 마이오스타틴에 결합하는 능력을 유지한다. 몇몇 실

시태양에서, 총 1 내지 10개 아미노산이 서열번호 15, 31, 35-58 및 96-99 중 어느 하나에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 몇몇 실시태양에서, 치환, 삽입 또는 결실이 상기 HVR 밖(즉 FR 중)의 영역에서 발생한다. 임의로, 상기 항-마이오스타틴 항체는 서열의 번역-후 변형을 포함하여, 서열번호 15, 31, 35-38 및 96-99 중 어느 하나의 VL 서열을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 VL은 (a) 서열번호 65-69, 122-124, 129 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 70-72, 125, 130 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 73-74, 131 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0275] 또 다른 태양에서, 항-마이오스타틴 항체를 제공하며, 여기에서 상기 항체는 서열번호 15, 31, 35, 36, 37 및 38 중 어느 하나의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 일치성을 갖는 VL 서열을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 일치성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 비해 치환(예를 들어 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-마이오스타틴 항체는 마이오스타틴에 결합하는 능력을 유지한다. 몇몇 실시태양에서, 총 1 내지 10개 아미노산이 서열번호 15, 31, 35, 36, 37 및 38 중 어느 하나에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 몇몇 실시태양에서, 치환, 삽입 또는 결실이 상기 HVR 밖(즉 FR 중)의 영역에서 발생한다. 임의로, 상기 항-마이오스타틴 항체는 서열의 번역-후 변형을 포함하여, 서열번호 15, 31, 35, 36, 37 및 38 중 어느 하나의 VL 서열을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 VL은 (a) 서열번호 65-69 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 70-72 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 73-74 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0276] 또 다른 태양에서, 항-마이오스타틴 항체를 제공하며, 여기에서 상기 항체는 서열번호 96-99 중 어느 하나의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 일치성을 갖는 VL 서열을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 일치성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 비해 치환(예를 들어 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-마이오스타틴 항체는 마이오스타틴에 결합하는 능력을 유지한다. 몇몇 실시태양에서, 총 1 내지 10개 아미노산이 서열번호 96-99 중 어느 하나에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 몇몇 실시태양에서, 치환, 삽입 또는 결실이 상기 HVR 밖의 영역에서 발생한다. 임의로, 상기 항-마이오스타틴 항체는 서열의 번역-후 변형을 포함하여, 서열번호 96-99 중 어느 하나의 VL 서열을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 VL은 (a) 서열번호 122-124, 129 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 125, 130 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 131의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0277] 또 다른 태양에서, 항-마이오스타틴 항체를 제공하며, 여기에서 상기 항체는 서열번호 96의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 일치성을 갖는 VL 서열을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 일치성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 비해 치환(예를 들어 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-마이오스타틴 항체는 마이오스타틴에 결합하는 능력을 유지한다. 몇몇 실시태양에서, 총 1 내지 10개 아미노산이 서열번호 96에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 몇몇 실시태양에서, 치환, 삽입 또는 결실이 상기 HVR 밖의 영역에서 발생한다. 임의로, 상기 항-마이오스타틴 항체는 서열의 번역-후 변형을 포함하여, 서열번호 96의 VL 서열을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 VL은 (a) 서열번호 122의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다. 또 다른 태양에서, 항-마이오스타틴 항체를 제공하며, 여기에서 상기 항체는 서열번호 97의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 일치성을 갖는 VL 서열을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 일치성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 비해 치환(예를 들어 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-마이오스타틴 항체는 마이오스타틴에 결합하는 능력을 유지한다. 몇몇 실시태양에서, 총 1 내지 10개 아미노산이 서열번호 97에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 몇몇 실시태양에서, 치환, 삽입 또는 결실이 상기 HVR 밖의 영역에서 발생한다. 임의로, 상기 항-마이오스타틴 항체는 서열의 번역-후 변형을 포함하여, 서열번호 97의 VL 서열을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 VL은 (a) 서열번호 123의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0278] 또 다른 태양에서, 항-마이오스타틴 항체를 제공하며, 여기에서 상기 항체는 상기 제공된 실시태양들 중 어느 하나에서와 같은 VH 및 상기 제공된 실시태양들 중 어느 하나에서와 같은 VL을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 각각 서열번호 13, 16-30, 32-34 및 86-95 중 어느 하나 및 서열번호 15, 31, 35-38 및 96-99 중 어느 하나의 VH 및 VL 서열, 및 이들 서열의 번역-후 변형을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 각각 서열번호 13, 16-30, 32-34 및 86-95 중 어느 하나 및 서열번호 15, 31, 35-38 및 96-99 중 어느 하나의 VH 및 VL 서열, 및 이들 서열의 번역-후 변형을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 각각 서열번호 86-95 중 어느 하나 및 서열번호 96-99 중 어느 하나의 VH 및 VL 서열, 및 이들 서열의 번역-후 변형을 포함한다.

[0279] 또 다른 태양에서, 항-마이오스타틴 항체를 제공하며, 여기에서 상기 항체는 상기 제공된 실시태양들 중 어느 하나에서와 같은 VH 및 상기 제공된 실시태양들 중 어느 하나에서와 같은 VL을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 각각 서열번호 13, 16-30, 및 32-34 중 어느 하나 및 서열번호 15, 31, 및 35-38 중 어느 하나의 VH 및 VL 서열, 및 이들 서열의 번역-후 변형을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 각각 서열번호 13, 16-30, 및 32-34 중 어느 하나 및 서열번호 15, 31, 및 35-38 중 어느 하나의 VH 및 VL 서열, 및 이들 서열의 번역-후 변형을 포함한다.

[0280] 또 다른 태양에서, 항-마이오스타틴 항체를 제공하며, 여기에서 상기 항체는 상기 제공된 실시태양들 중 어느 하나에서와 같은 VH 및 상기 제공된 실시태양들 중 어느 하나에서와 같은 VL을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 각각 서열번호 86-95 중 어느 하나 및 서열번호 96-99 중 어느 하나의 VH 및 VL 서열, 및 이들 서열의 번역-후 변형을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 각각 서열번호 86-95 중 어느 하나 및 서열번호 96-99 중 어느 하나의 VH 및 VL 서열, 및 이들 서열의 번역-후 변형을 포함한다. 또 다른 태양에서, 항-마이오스타틴 항체를 제공하며, 여기에서 상기 항체는 상기 제공된 실시태양들 중 어느 하나에서와 같은 VH 및 상기 제공된 실시태양들 중 어느 하나에서와 같은 VL을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 각각 서열번호 86 및 서열번호 96의 VH 및 VL 서열, 및 이들 서열의 번역-후 변형을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 각각 서열번호 92 및 서열번호 97의 VH 및 VL 서열, 및 이들 서열의 번역-후 변형을 포함한다.

[0281] 또 다른 태양에서, 항-마이오스타틴 항체는 서열번호 12, 145-150 중 어느 하나의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 일치성을 갖는 VH 서열을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 일치성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 비해 치환(예를 들어 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-마이오스타틴 항체는 마이오스타틴에 결합하는 능력을 유지한다. 몇몇 실시태양에서, 총 1 내지 10개 아미노산이 서열번호 12, 145-150 중 어느 하나에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 몇몇 실시태양에서, 치환, 삽입 또는 결실이 상기 HVR 밖(즉 FR 중)의 영역에서 발생한다. 임의로, 상기 항-마이오스타틴 항체는 서열의 번역-후 변형을 포함하여, 서열번호 12, 145-150 중 어느 하나의 VH 서열을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 VH는 (a) 서열번호 55, 157-162 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열번호 58, 163-168 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열번호 61, 169-174 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0282] 또 다른 태양에서, 항-마이오스타틴 항체를 제공하며, 여기에서 상기 항체는 서열번호 14, 151-156 중 어느 하나의 아미노산 서열에 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 일치성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 일치성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 비해 치환(예를 들어 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-마이오스타틴 항체는 마이오스타틴에 결합하는 능력을 유지한다. 몇몇 실시태양에서, 총 1 내지 10개 아미노산이 서열번호 14, 151-156 중 어느 하나에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 몇몇 실시태양에서, 치환, 삽입 또는 결실이 상기 HVR 밖(즉 FR 중)의 영역에서 발생한다. 임의로, 상기 항-마이오스타틴 항체는 서열의 번역-후 변형을 포함하여, 서열번호 14, 151-156 중 어느 하나의 VL 서열을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 상기 VH는 (a) 서열번호 65, 175-180 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열번호 70, 181-186 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열번호 73, 187-192 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다.

[0283] 또 다른 태양에서, 항-마이오스타틴 항체를 제공하며, 여기에서 상기 항체는 상기 제공된 실시태양들 중 어느 하나에서와 같은 VH 및 상기 제공된 실시태양들 중 어느 하나에서와 같은 VL을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항체는 각각 서열번호 12, 145-150 중 어느 하나 및 서열번호 14, 151-156 중 어느 하나의

VH 및 VL 서열, 및 이들 서열의 번역-후 변형을 포함한다.

[0284] 몇몇 실시태양에서, 본 발명의 항-마이오스타틴 항체는 상기 제공된 실시태양들 중 어느 하나에서와 같은 VH 및 서열번호 7, 9, 11, 193, 195-198, 227, 228, 229-381 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 본 발명의 항-마이오스타틴 항체는 상기 제공된 실시태양들 중 어느 하나에서와 같은 VL 및 서열번호 8 및 10 중 어느 하나의 아미노산의 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0285] 추가의 태양에서, 본 발명은 본 명세서에 제공된 항-마이오스타틴 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 제공한다. 추가의 태양에서, 본 발명은 표 2a에 기재된 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 제공한다. 추가의 태양에서, 본 발명은 표 11a 또는 13에 기재된 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 제공한다. 몇몇 실시태양에서, 서열번호 78의 아미노산 21-100으로 이루어지는 마이오스타틴 프로펩타이드의 단편내 에피토프에 결합하는 항체를 제공한다. 한편으로, 상기 항체는 서열번호 78의 아미노산 21-80, 41-100, 21-60, 41-80, 61-100, 21-40, 41-60, 61-80 또는 81-100으로 이루어지는 마이오스타틴 프로펩타이드 단편에 결합한다.

[0286] 본 발명의 추가의 태양에서, 상기 실시태양들 중 어느 하나에 따른 항-마이오스타틴 항체는 단클론 항체이며, 키메릭, 인간화된 또는 인간 항체를 포함한다. 하나의 실시태양에서, 항-마이오스타틴 항체는 항체 단편, 예를 들어 Fv, Fab, Fab', scFv, 다이아바디, 또는 $F(ab')_2$ 단편이다. 또 다른 실시태양에서, 상기 항체는 전장 IgG 항체, 예를 들어 완전한 IgG1 또는 IgG4 항체 또는 본 명세서에 정의된 바와 같은 다른 항체 부류 또는 아이소타입이다.

[0287] 추가의 태양에서, 상기 실시태양들 중 어느 하나에 따른 항-마이오스타틴 항체는 하기 섹션 1 내지 7에 기재된 바와 같은 특징들 중 어느 하나를 단독으로 또는 함께 포함할 수 있다.

[0288] 1. 항체 친화성

[0289] 몇몇 실시태양에서, 본 명세서에 제공된 항체는 1 μM 이하, 100 nM 이하, 10 nM 이하, 1 nM 이하, 0.1 nM 이하, 0.01 nM 이하, 또는 0.001 nM 이하(예를 들어 10^{-8} M 이하, 예를 들어 10^{-8} M 내지 10^{-13} M, 예를 들어 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수(Kd)를 갖는다.

[0290] 하나의 실시태양에서, Kd는 방사성 표지된 항원 결합 분석(RIA)에 의해 측정된다. 하나의 실시태양에서, RIA는 관심 항체의 Fab 버전 및 그의 항원으로 수행된다. 예를 들어 항원에 대한 Fab의 용액 중 결합 친화성을, 일련의 적정된 표지되지 않은 항원의 존재하에서 (^{125}I)-표지된 항원의 최소 농도로 Fab를 평형화시키고, 이어서 항-Fab 항체-코팅된 플레이트로 결합된 항원을 포획함으로써 측정한다(예를 들어 문헌[Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999)]을 참조하시오). 상기 분석의 조건을 확립시키기 위해서, 마이크로티터(MICROTITER)(등록상표) 다중-웰 플레이트(써모 사이언티픽(Thermo Scientific))를 5 μg/mℓ의 50 mM 나트륨 카보네이트(pH 9.6) 중의 포획 항-Fab 항체(카펠 랩스(Cappel Labs))로 밤새 코팅하고, 후속으로 실온(대략 23 ℃)에서 2 내지 5시간 동안 PBS 중의 2%(w/v) 소 혈청 알부민으로 차단시킨다. 비-흡착성 플레이트(넝크(Nunc) #269620)에서, 100 pM 또는 26 pM[^{125}I]-항원을 관심 Fab의 연속 희석물과 혼합한다(문헌[Presta et al., Cancer Res. 57:4593-4599 (1997)]에서 항-VEGF 항체, Fab-12의 평가와 일치한다). 이어서 상기 관심 Fab를 밤새 배양하지만; 상기 배양을 평형에 도달하도록 보다 오랜 기간(예를 들어 약 65시간) 동안 계속할 수도 있다. 그 후에, 상기 혼합물을 실온에서 배양(예를 들어 1시간 동안)을 위해 상기 포획 플레이트로 옮긴다. 이어서 상기 용액을 제거하고 상기 플레이트를 PBS 중의 0.1% 폴리솔베이트 20(트윈-20(등록상표))으로 8회 세척한다. 상기 플레이트가 건조되었을 때, 150 μ ℓ/웰의 섬광제(마이크로신트(MICROSCINT)-20)(상표); 팩카드(Packard))를 가하고, 상기 플레이트를 10분 동안 탑카운트(TOPCOUNT)(상표) 감마 카운터(팩카드)상에서 카운트한다. 최대 결합의 20% 이하를 제공하는 각 Fab의 농도를 경쟁 결합 분석에 사용하기 위해 선택한다.

[0291] 또 다른 실시태양에 따라, Kd를 비아코어(등록상표) 표면 플라스몬 공명 분석을 사용하여 측정한다. 예를 들어 비아코어(등록상표)-2000 또는 비아코어(등록상표)-3000(비아코어(등록상표) 인코포레이티드, 미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재)을 사용하는 분석을 약 10 응답 단위(RU)로 고정화된 항원 CM5 칩을 사용하여 25 ℃에서 수행한다. 하나의 실시태양에서, 카복시메틸화된 덱스트란 바이오센서 칩(CM5, 비아코어(등록상표) 인코포레이티드)을 공급자의 설명에 따라 N-에틸-N'-(3-다이메틸아미노프로필)-카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDC) 및 N-하이드록시숙신이미드(NHS)로 활성화시킨다. 항원을 10 mM 나트륨 아세테이트 pH 4.8로 5 μg/mℓ(약 0.2 μM)로 희석한 후에 5 ㎕/분의 유량으로 주입하여 대략 10 응답 단위(RU)의 커플링된 단백질을 성취한다. 항원 주입에 이어서, 1 M 에탄올 아민을 주입하여 반응하지 않은 그룹들을 차단한다. 동역학적 측정을

위해서, Fab의 2배 연속 희석물(0.78 nM 내지 500 nM)에 PBS 중에서 대략 25 ㎕/분의 유량으로 25 ℃에서 0.05% 폴리솔베이트 20(트윈-20(상표)) 계면활성제(PBST)를 주입한다. 결합속도(k_{on}) 및 해리속도(k_{off})를 간단한 1 대 1 랭뮤어 결합 모델(비아코어(등록상표) 평가 소프트웨어 버전 3.2)을 사용하여 상기 결합 및 해리 센서그램을 동시에 적합시킴으로써 계산한다. 상기 평행 해리상수(Kd)를 k_{off}/k_{on}의 비로서 계산한다. 예를 들어 문헌[Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999)]을 참조하시오. 상기 결합속도가 상기 표면 플라스몬 공명 분석에 의해 10^6 M^{-1} s^{-1}를 초과하는 경우, 상기 결합속도를 분광계, 예를 들어 스톱-플로우(stop-flow) 구비된 분광광도계(아비브 인스트루먼츠(Aviv Instruments)) 또는 교반식 큐벳을 갖는 8000-시리즈 SLM-AMINCO(상표) 분광광도계(써모스펙트로닉(ThermoSpectronic))에서 측정되는 바와 같이 증가하는 농도의 항원의 존재하에서 PBS, pH 7.2 중의 20 nM 항-항원 항체(Fab 형태)의 25 ℃에서의 형광 방출 강도(여기 = 295 nm; 방출 = 340 nm, 16 nm 통과 대역)의 증가 또는 감소를 측정하는 형광 소광 기법을 사용하여 측정할 수 있다.

[0292] 2. 항체 단편

[0293] 몇몇 실시태양에서, 본 명세서에 제공된 항체는 항체 단편이다. 항체 단편은 비제한적으로 Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$, Fv 및 scFv 단편, 및 하기에 기재된 다른 단편들을 포함한다. 몇몇 항체 단편의 재고찰을 위해서, 문헌[Hudson et al. Nat. Med. 9:129-134 (2003)]을 참조하시오. scFv 단편의 재고찰을 위해서, 예를 들어 문헌[Pluckthun, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994)]을 참조하시오; 또한 WO 1993/16185; 및 미국특허 제 5,571,894 호 및 미국특허 제 5,587,458 호를 참조하시오. 구제 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하고 증가된 생체내 반감기를 갖는 Fab 및 $F(ab')_2$ 단편의 논의에 대해서, 미국특허 제 5,869,046 호를 참조하시오.

[0294] 다이아바디는 2가 또는 이중특이성일 수 있는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 항체 단편이다. 예를 들어 EP 404,097; WO 1993/01161; 문헌[Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)]; 및 문헌[Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993)]을 참조하시오. 트라이아바디 및 테트라바디가 또한 문헌[Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)]에 기재되어 있다.

[0295] 단일-도메인 항체는 항체의 중쇄 가변 도메인의 일부 또는 전부 또는 경쇄 가변 도메인의 일부 또는 전부를 포함하는 항체 단편이다. 몇몇 실시태양에서, 단일-도메인 항체는 인간 단일-도메인 항체이다(문헌[Domantis, Inc., Waltham, MA]; 예를 들어 미국특허 제 6,248,516 호를 참조하시오).

[0296] 항체 단편을 다양한 기법에 의해, 예를 들어 비제한적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은, 완전 항체의 단백질분해적 절단뿐만 아니라 재조합 숙주 세포(예를 들어 이 콜라이 또는 파지)에 의한 생산에 의해 제조할 수 있다.

[0297] 3. 키메릭 및 인간화된 항체

[0298] 몇몇 실시태양에서, 본 명세서에 제공된 항체는 키메릭 항체이다. 몇몇 키메릭 항체들이 예를 들어 미국특허 제 4,816,567 호; 및 문헌[Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1984)]에 기재되어 있다. 일례로, 키메릭 항체는 비-인간 가변 영역(예를 들어 마우스, 래트, 햄스터, 토끼, 또는 비-인간 영장류, 예를 들어 원숭이로부터 유래된 가변 영역) 및 인간 불변 영역을 포함한다. 추가의 예에서, 키메릭 항체는 부류 또는 하위부류가 모 항체의 경우로부터 변화된 "부류 변환된" 항체이다. 키메릭 항체는 그의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0299] 몇몇 실시태양에서, 키메릭 항체는 인간화된 항체이다. 전형적으로, 비-인간 항체를, 모 비-인간 항체의 특이성 및 친화성은 유지하면서 인간에 대한 면역원성을 감소시키기 위해 인간화시킨다. 일반적으로, 인간화된 항체는 HVR, 예를 들어 CDR(또는 그의 일부)이 비-인간 항체로부터 유래되고 FR(또는 그의 일부)이 인간 항체 서열로부터 유래되는 하나 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간 항체는 임의로 또한 인간 불변 영역의 적어도 일부를 포함할 것이다. 일부 실시태양에서, 인간화된 항체 중의 일부 FR 잔기를, 예를 들어 항체 특이성 또는 친화성을 복원 또는 개선시키기 위해서 비-인간 항체(예를 들어 상기 HVR 잔기가 유래되는 항체)로부터의 상응하는 잔기로 치환시킨다.

[0300] 인간화된 항체 및 그의 제조 방법은 예를 들어 문헌[Almagro, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)]에 재고찰되어 있으며, 예를 들어 문헌[Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988)]; 문헌[Queen et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989)]; 미국특허 제 5, 821,337 호, 미국특허 제 7,527,791 호, 미국

특허 제 6,982,321 호 및 미국특허 제 7,087,409 호; 문헌[Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005)](특이성 결정 영역(SDR) 그래프트화를 기재한다); 문헌[Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991)]("박피"를 기재한다); 문헌[Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005)]("FR 셔플링"을 기재한다); 및 문헌[Osbourn et al., Methods 36:61-68 (2005)] 및 문헌[Klimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000)](FR 셔플링에 대한 "유도 선택" 접근법을 기재한다)에 추가로 기재되어 있다.

[0301] 인간화에 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 비제한적으로 "최적합" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역(예를 들어 문헌[Sims et al. J. Immunol. 151:2296 (1993)]을 참조하시오); 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 특정 하위그룹의 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 프레임워크 영역(예를 들어 문헌[Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285 (1992)]; 및 문헌[Presta et al. J. Immunol. 151:2623 (1993)]을 참조하시오); 인간 성숙(체세포 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식세포 계열 프레임워크 영역(예를 들어 문헌[Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)]을 참조하시오); 및 선별 FR 라이브러리로부터 유래된 프레임워크 영역(예를 들어 문헌[Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997)] 및 문헌[Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996)]을 참조하시오)을 포함한다.

[0302] 4. 인간 항체

[0303] 몇몇 실시태양에서, 본 명세서에 제공된 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 당해 분야에 공지된 다양한 기법들을 사용하여 생성될 수 있다. 인간 항체는 일반적으로 문헌[van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-374 (2001)] 및 문헌[Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008)]에 기재되어 있다.

[0304] 인간 항체는, 항원 공격에 응답하여 완전한 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 갖는 완전한 항체를 생산하도록 변형된 트랜스제닉 동물에게 면역원을 투여함으로써 제조될 수 있다. 상기와 같은 동물은 전형적으로 인간 면역글로불린 유전자좌의 일부 또는 전부를 함유하며, 상기 유전자좌는 내인성 면역글로불린 유전자좌를 대체하거나 또는 염색체외적으로 존재하거나 또는 상기 동물의 염색체내로 무작위로 통합된다. 상기와 같은 트랜스제닉 마우스에서, 상기 내인성 면역글로불린 유전자좌는 일반적으로 불활성화되었다. 트랜스제닉 동물로부터 인간 항체를 획득하기 위한 방법의 재고찰에 대해서, 문헌[Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005)]을 참조하시오. 또한, 예를 들어 제노마우스(XENOMOUSE)(상표) 기술을 기재하는 미국특허 제 6,075,181 호 및 미국특허 제 6,150,584 호; 휴맵(HuMab)(등록상표) 기술을 기재하는 미국특허 제 5,770,429 호; K-M 마우스(등록상표) 기술을 기재하는 미국특허 제 7,041,870 호, 및 벨로시마우스(VelociMouse)(등록상표) 기술을 기재하는 미국 특허 출원 공보 US 2007/0061900를 참조하시오. 상기와 같은 동물에 의해 생성된 완전한 항체로부터의 인간 가변 영역을 예를 들어 상이한 인간 불변 영역과의 결합에 의해 추가로 변형시킬 수 있다.

[0305] 인간 항체를 또한 하이브리도마-기반 방법에 의해 제조할 수 있다. 인간 단클론 항체의 생성을 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주가 기재되었다(예를 들어 문헌[Kozbor J. Immunol., 133:3001 (1984)]; 문헌[Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)]; 및 문헌[Boerner et al., J. Immunol. 147:86 (1991)]을 참조하시오). 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체가 또한 문헌[Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:3557-3562 (2006)]에 기재되어 있다. 추가의 방법은 예를 들어 미국특허 제 7,189,826 호(하이브리도마 세포주로부터의 단클론 인간 IgM 항체의 생성을 기재한다) 및 문헌[Ni, Xiandai Mianyixue 26(4):265-268 (2006)](인간-인간 하이브리도마를 기재한다)에 기재된 것들을 포함한다. 인간 하이브리도마 기술(트라이오마 기술)이 또한 문헌[Vollmers and Brandlein, Histology and Histopathology 20(3):927-937 (2005)] 및 문헌[Vollmers and Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology 27(3):185-191 (2005)]에 기재되어 있다.

[0306] 인간 항체를 또한, 인간-유래된 파지 디스플레이 라이브러리 중에서 선택된 Fv 클론 가변 도메인 서열을 단리함으로써 생성시킬 수 있다. 이어서 상기와 같은 가변 도메인 서열을 목적하는 인간 불변 도메인과 결합시킬 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하는 기법은 하기에 기재된다.

[0307] 5. 라이브러리-유래된 항체

[0308] 본 발명의 항체를 목적하는 활성 또는 활성들을 갖는 항체에 대해 조합 라이브러리를 선별함으로써 단리할 수 있다. 예를 들어, 파지 디스플레이 라이브러리를 생성시키고 상기와 같은 라이브러리를 목적하는 결합 특성을 갖는 항체에 대해 선별하는 다양한 방법들이 당해 분야에 공지되어 있다. 상기와 같은 방법들은 예를 들어 문헌[Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (2000)]; 문헌[O'Brien et al., ed., Human

Press, Totowa, NJ, 2001]에 재고찰되어 있으며, 예를 들어 문헌[McCafferty et al., Nature 348:552-554]; 문헌[Clackson et al., Nature 352:624-628 (1991)]; 문헌[Marks et al., J. Mol. Biol. 222:581-597 (1992)]; 문헌[Marks and Bradbury, in Methods in Molecular Biology 248:161-175](문헌[Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003]); 문헌[Sidhu et al., J. Mol. Biol. 338(2):299-310 (2004)]; 문헌[Lee et al., J. Mol. Biol. 340(5):1073-1093 (2004)]; 문헌[Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34):12467-12472 (2004)]; 및 문헌[Lee et al., J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132 (2004)]에 추가로 기재되어 있다.

[0309] 몇몇 파지 디스플레이 방법에서, VH 및 VL 유전자의 레퍼토리들을 폴리머라제 쇄 반응(PCR)에 의해 별도로 클로닝하고 파지 라이브러리 중에서 무작위로 재조합하고, 이어서 문헌[Winter et al., Ann. Rev. Immunol. 12:433-455 (1994)]에 기재된 바와 같이 항원-결합 파지에 대해 선별할 수 있다. 파지는 전형적으로 항체 단편을 단쇄 Fv(scFv) 단편으로서 또는 Fab 단편으로서 나타낸다. 면역된 공급원으로부터의 라이브러리는 하이브리도마를 제작할 필요 없이 면역원에 고-친화성 항체를 제공한다. 한편으로, 나이브 레퍼토리를 클로닝하여(예를 들어 인간으로부터) 항체의 단일 공급원을 문헌[Griffiths et al., EMBO J, 12:725-734 (1993)]에 기재된 바와 같은 어떠한 면역화도 없이 광범위한 비-자기 및 또한 자기 항원에 제공할 수 있다. 최종적으로, 나이브 라이브러리를 또한 줄기 세포로부터 재배열되지 않은 V-유전자 분절을 클로닝하고, PCR 프라이머 함유 랜덤 서열을 사용하여 고도로 가변성인 CDR3 영역을 암호화하고 시험관내에서 재배열을 성취함으로써 합성적으로 제조할 수 있다(문헌[Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol. 227:381-388 (1992)]에 기재되어 있다). 인간 항체 파지 라이브러리를 기재하는 특허 공보들은 예를 들어 미국특허 제 5,750,373 호, 및 미국특허 공보 2005/0079574, 2005/0119455, 2005/0266000, 2007/0117126, 2007/0160598, 2007/0237764, 2007/0292936, 및 2009/0002360을 포함한다.

[0310] 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체 또는 항체 단편은 본 명세서에서 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 간주된다.

[0311] 6. 다중특이성 항체

[0312] 몇몇 실시태양에서, 본 명세서에 제공된 항체는 다중특이성 항체, 예를 들어 이중특이성 항체이다. 다중특이성 항체는 적어도 2개의 상이한 부위에 대해 결합 특이성을 갖는 단클론 항체이다. 몇몇 실시태양에서, 상기 결합 특이성 중 하나는 마이오스타틴에 대한 것이고 다른 하나는 임의의 다른 항원에 대한 것이다. 몇몇 실시태양에서, 이중특이성 항체는 마이오스타틴의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수도 있다. 이중특이성 항체를 또한, 마이오스타틴을 발현하는 세포에 세포독성인자를 국소화시키는데 사용할 수 있다. 이중특이성 항체를 전장 항체 또는 항체 단편으로서 제조할 수 있다.

[0313] 다중특이성 항체의 제조 기법은 비제한적으로 상이한 특이성을 갖는 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 재조합 동시-발현(문헌[Milstein and Cuello, Nature 305:537 (1983)], WO 1993/08829, 및 문헌[Traunecker et al., EMBO J. 10: 3655 (1991)]을 참조하시오), 및 "손잡이에 구멍" 공학(예를 들어 미국특허 제 5,731,168 호를 참조하시오)을 포함한다. 다중-특이성 항체를 또한 항체 Fc-이종이량체성 분자의 제조를 위한 정전기적 스티어링 효과의 조작(WO 2009/089004A1); 2개 이상의 항체 또는 단편의 가교결합(예를 들어 미국특허 제 4,676,980 호 및 문헌[Brennan et al., Science, 229:81 (1985)]을 참조하시오); 이중특이성 항체의 생성을 위한 류신 지퍼의 사용(예를 들어 문헌[Kostelny et al., J. Immunol. 148(5):1547-1553 (1992)]을 참조하시오); 이중특이성 항체 단편의 제조를 위한 "다이아바디" 기술의 사용(예를 들어 문헌[Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993)]을 참조하시오); 및 단쇄 Fv(sFv) 이량체의 사용(예를 들어 문헌[Gruber et al., J. Immunol. 152:5368 (1994)]을 참조하시오); 및 예를 들어 문헌[Tutt et al., J. Immunol. 147:60 (1991)]에 기재된 바와 같은 삼중특이성 항체의 제조에 의해 제조할 수 있다.

[0314] 3개 이상의 기능성 항원 결합 부위를 갖는 조작된 항체, 예를 들어 "옥토퍼스 항체"가 또한 본 명세서에 포함된다(예를 들어 US 2006/0025576A1을 참조하시오).

[0315] 본 명세서의 항체 또는 단편은 또한 마이오스타틴뿐만 아니라 또 다른, 상이한 항원에 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 "이중 작용 FAb" 또는 "DAF"를 포함한다(예를 들어 US 2008/0069820을 참조하시오).

[0316] 7. 항체 변이체

[0317] 몇몇 실시태양에서, 본 명세서에 제공된 항체의 아미노산 서열 변이체가 고려된다. 예를 들어, 상기 항체의 결합 친화성 및/또는 다른 생물학적 성질을 개선시키는 것이 바람직할 수 있다. 항체의 아미노산 서열 변이체를, 상기 항체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열내에 적합한 변형을 도입시킴으로써, 또는 펩타이드 합성에 의해

제조할 수 있다. 상기와 같은 변형은 예를 들어 상기 항체의 아미노산 서열로부터의 결실, 및/또는 상기 서열 내로의 삽입 및/또는 상기 서열내 잔기의 치환을 포함한다. 결실, 삽입 및 치환의 임의의 조합을 수행하여, 최종 구조물이 목적하는 특성, 예를 들어 항원-결합을 갖는 한, 상기 최종 구조물에 도달할 수 있다.

[0318] a. 치환, 삽입 및 결실 변이체

[0319] 몇몇 실시태양에서, 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체를 제공한다. 치환적 변이도입을 위한 관심 부위는 HVR 및 FR을 포함한다. 보존적 치환을 표 1에 "바람직한 치환"의 제목하에 나타낸다. 보다 실질적인 변화를 표 1에 "예시적인 치환"의 제목하에, 및 아미노산 측쇄 부류를 참조하여 하기에 추가로 기재된 바와 같이 제공한다. 아미노산 치환을 관심 항체에 도입시킬 수 있으며 생성물을 목적하는 활성, 예를 들어 유지된/개선된 항원 결합, 감소된 면역원성, 또는 개선된 ADCC 또는 CDC에 대해서 선별할 수 있다.

[0320] [표 1]

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

[0321]

[0322] 아미노산들을 공통 측쇄 성질에 따라 분류할 수도 있다: (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5) 쇄 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro; (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe. 비-보존적인 치환은 이들 그룹 중 하나의 구성원을 또 다른 그룹의 구성원에 대해 교환함을 수반할 것이다.

[0323] 치환 변이체의 한 가지 유형은 모 항체(예를 들어 인간화된 또는 인간 항체)의 하나 이상의 고가변 영역 잔기를 치환시킴을 수반한다. 일반적으로, 추가의 연구를 위해 선택되는 상기 생성되는 변이체(들)는 모 항체에 비해 몇몇 생물학적 성질들(예를 들어 증가된 친화성, 감소된 면역원성)의 변형(예를 들어 개선)을 갖고/갖거나, 상기 모 항체의 몇몇 생물학적 성질들을 실질적으로 유지할 것이다. 예시적인 치환 변이체는 친화성 성숙된 항체이며, 상기 항체를 편의상, 예를 들어 파지 디스플레이-기재 친화성 성숙 기법, 예를 들어 본 발명에 개시된 것들을 사용하여 생성시킬 수 있다. 간단히, 하나 이상의 HVR 잔기를 돌연변이시키고 변이체 항체를 파지상에 표시하고 특정한 생물학적 활성(예를 들어 결합 친화성)에 대해 선별한다.

[0324] 변경(예를 들어 치환)을, 예를 들어 항체 친화성을 개선시키기 위해 HVR에서 수행할 수 있다. 상기와 같은 변경을 HVR "핫스폿", 즉 체세포 성숙 과정 동안 높은 빈도로 돌연변이를 겪는 코돈에 의해 암호화된 잔기(예를 들어 문헌[Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207:179-196(2008)]을 참조하시오), 및/또는 항원과 접촉하는 잔기에서 수행할 수 있으며, 이때 생성되는 변형 VH 또는 VL을 결합 친화성에 대해 시험한다. 2차 라이브러리로부터의 제작 및 재선택에 의한 친화성 성숙이 예를 들어 문헌[Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178:1-37(2002)](문헌[O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001)])에 개시되었다. 친화성 성숙의 일부 실시태양에서, 다양한 방법들 중 임의의 방법(예를 들어 오류유발 PCR, 쇄 셔플링, 또는 올리고뉴클레오타이드-지시된 돌연변이유발)에 의해 성숙화용으로 선택된 가변 유전자내에 다양성을 도입시킨다.

이어서 2차 라이브러리를 생성시킨다. 이어서 상기 라이브러리를 목적하는 친화성을 갖는 임의의 항체 변이체를 확인하기 위해 선별한다. 다양성을 도입시키는 또 다른 방법은 HVR-지시된 접근법을 포함하며, 상기 접근법에서 다수의 HVR 잔기들(예를 들어 한 번에 4 내지 6개의 잔기)이 무작위화된다. 항원 결합에 관련된 HVR 잔기를 예를 들어 알라닌 주사 돌연변이유발 또는 모델링을 사용하여 특이적으로 확인할 수 있다. 특히 CDR-H3 및 CDR-L3를 종종 표적화한다.

[0325] 몇몇 실시태양에서, 치환, 삽입 또는 결실이, 상기와 같은 변경이 항원에 결합하는 항체의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 한, 하나 이상의 HVR 내에서 발생할 수 있다. 예를 들어, 결합 친화성을 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 변경(예를 들어 본 명세서에 제공되는 바와 같은 보존적 치환)를 HVR에서 수행할 수 있다. 상기와 같은 변경은 예를 들어 상기 HVR 중의 항원 접촉 잔기들의 밖에서 있을 수 있다. 상기에 제공된 변형 VH 및 VL 서열의 몇몇 실시태양에서, 각각의 HVR은 변경되지 않거나, 또는 1, 2 또는 3개 이하의 아미노산 치환을 함유한다.

[0326] 변이도입을 위해 표적화될 수 있는 항체의 잔기 또는 영역의 확인에 유용한 방법을 문헌[Cunningham and Wells, Science 244:1081-1085(1989)]에 개시된 바와 같이 "알라닌 주사 변이도입"이라 칭한다. 상기 방법에서, 표적 잔기들(예를 들어 하전된 잔기, 예를 들어 arg, asp, his, lys 및 glu)의 잔기 또는 그룹이 확인되며 이들을, 상기 항원과 항체와의 상호작용이 영향을 받는지를 측정하기 위해 중성 또는 음으로 하전된 아미노산(예를 들어 알라닌 또는 폴리알라닌)에 의해 치환시킨다. 추가의 치환을 상기 아미노산 위치들에 도입시켜 초기 치환에 대한 기능적 민감성을 입증할 수 있다. 한편으로, 또는 추가로, 항원-항체 복합체의 결정 구조를 분석하여 항체와 항원간의 접촉 지점들을 확인할 수 있다. 상기와 같은 접촉 잔기 및 이웃하는 잔기들을 치환용 후보로서 표적화하거나 제거할 수 있다. 변이체를, 상기 변이체가 목적하는 성질을 함유하는지를 측정하기 위해서 선별할 수도 있다.

[0327] 아미노산 서열 삽입은 하나의 잔기에서부터 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩타이드까지의 길이 범위에 이르는 아미노- 및/또는 카복시-말단 융합뿐만 아니라 단일 또는 다수 아미노산 잔기들의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 효소(예를 들어 ADEPT를 위한) 또는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 폴리펩타이드에의 항체의 N- 또는 C-말단에의 융합을 포함한다.

[0328] b. 글리코실화 변이체

[0329] 몇몇 실시태양에서, 본 발명에 제공된 항체를 상기 항체가 글리코실화되는 정도가 증가하거나 또는 감소하도록 변경시킨다. 항체에 대한 글리코실화 부위의 첨가 또는 결실을 편의상 하나 이상의 글리코실화 부위가 생성되거나 제거되도록 아미노산 서열을 변경시킴으로써 수행할 수 있다.

[0330] 상기 항체가 Fc 영역을 포함하는 경우, 상기에 부착된 탄수화물을 변경시킬 수도 있다. 포유동물 세포에 의해 생산된 고유 항체는 전형적으로 상기 Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297에 N-결합에 의해 일반적으로 부착되는 분지된, 이중촉각 올리고사카라이드를 포함한다(예를 들어 문헌[Wright *et al. TIBTECH* 15:26-32 (1997)]을 참조하시오). 상기 올리고사카라이드는 다양한 탄수화물들, 예를 들어 만노스, N-아세틸 글루코스아민(GlcNAc), 갈락토스, 및 시알산뿐만 아니라 상기 이중촉각 올리고사카라이드 구조의 "줄기" 중 GlcNAc에 부착된 퓨코스를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 항체에서 상기 올리고사카라이드의 변형을 몇몇 개선된 성질들을 갖는 항체 변이체를 생성시키기 위해 수행할 수도 있다.

[0331] 하나의 실시태양에서, Fc 영역에 부착된(직접 또는 간접적으로) 퓨코스가 없는 탄수화물 구조를 갖는 항체 변이체를 제공한다. 예를 들어, 상기와 같은 항체 중 퓨코스의 양은 1% 내지 80%, 1% 내지 65%, 5% 내지 65% 또는 20% 내지 40%일 수 있다. 상기 퓨코스의 양을, 예를 들어 WO 2008/077546에 개시된 바와 같이 MALDI-TOF 질량분광분석법에 의해 측정된 바와 같이 Asn297에 부착된 모든 당구조물들(예를 들어 복합체, 하이브리드 및 고 만노스 구조물)의 합에 대해, Asn297에서 상기 당 쇄 중 퓨코스의 평균량을 계산함으로써 측정한다. Asn297은 상기 Fc 영역 중 대략 297번(Fc 영역 잔기의 Eu 넘버링)에 위치한 아스파라진 잔기를 지칭하나; Asn297은 또한 297번 위치의 상류 또는 하류 대략 ±3 아미노산에, 즉 항체 중 작은 서열 변동으로 인해 294 내지 300번 위치에 위치할 수도 있다. 상기와 같은 퓨코실화 변이체는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 예를 들어 미국 공개 번호 US 2003/0157108(프레스타 엘 (Presta, L.)); US 2004/0093621(쿄와 학코 쿄고 캄파니 리미티드(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd))를 참조하시오. "탈퓨코실화된" 또는 "퓨코스-결핍된" 항체 변이체와 관련된 간행물의 예는 US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO

2005/035586; WO 2005/035778; WO 2005/053742; WO 2002/031140; 문헌[Okazaki et al., J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004)]; 문헌[Yamane-Ohnuki et al., Biotech. Bioeng. 87:614 (2004)]을 포함한다. 탈퓨코실화된 항체를 생성시킬 수 있는 세포주의 예는 단백질 퓨코실화 결함 Lec13 CHO 세포(문헌[Ripka et al., Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986)]; 미국특허 출원 2003/0157108 A1, 프레스타 엘; 및 WO 2004/056312, 아담스(Adams) 등, 특히 실시예 11), 및 녹아웃 세포주, 예를 들어 알파-1,6-퓨코실트랜스퍼라제 유전자, FUT8, 녹아웃 CHO 세포(예를 들어 문헌[Yamane-Ohnuki et al., Biotech. Bioeng. 87:614 (2004)]; 문헌[Kanda et al., Biotechnol. Bioeng. 94(4):680-688 (2006)]; 및 WO 2003/085107를 참조하시오)를 포함한다.

[0332] 이등분된 올리고사카라이드, 예를 들어 항체의 Fc 영역에 부착된 이중촉각 올리고사카라이드가 GlcNAc에 의해 이등분된 항체 변이체를 추가로 제공한다. 상기와 같은 항체 변이체는 감소된 퓨코실화 및/또는 개선된 ADCC 기능을 가질 수 있다. 상기와 같은 항체 변이체의 예는 예를 들어 WO 2003/011878(장 마레(Jean-Mairet) 등); 미국특허 제 6,602,684 호(우마나(Umana) 등); 및 US 2005/0123546(우마나 등)에 개시되어 있다. 상기 Fc 영역에 부착된 올리고사카라이드 중에 하나 이상의 갈락토스 잔기를 갖는 항체 변이체를 또한 제공한다. 상기와 같은 항체 변이체는 개선된 CDC 기능을 가질 수 있다. 상기와 같은 항체 변이체는 예를 들어 WO 1997/30087(파텔(Patel) 등); WO 1998/58964(라주 에스(Raju, S.); 및 WO 1999/22764(라주 에스)에 개시되어 있다.

[0333] c. Fc 영역 변이체

[0334] 몇몇 실시태양에서, 하나 이상의 아미노산 변형을 본 명세서에 제공된 항체의 Fc 영역에 도입시켜 Fc 영역 변이체를 생성시킬 수 있다. 상기 Fc 영역 변이체는 하나 이상의 아미노산 위치에서 아미노산 변형(예를 들어 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열(예를 들어 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 Fc 영역)을 포함할 수 있다.

[0335] 몇몇 실시태양에서, 본 발명은 일부(전부는 아닌) 효과기 기능(이는 항체 변이체를, 생체내에서 항체의 반감기가 중요하지만 몇몇 효과기 기능(예를 들어 보체 및 ADCC)은 불필요하거나 유해한 용도에 바람직한 후보로 만든다)을 갖는 항체 변이체를 고려한다. 시험관내 및/또는 생체내 세포독성 분석을 수행하여 CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/고갈을 확인할 수 있다. 예를 들어 Fc 수용체(FcR) 결합 분석을, 항체가 Fc 감마 R 결합은 없지만(따라서 ADCC 활성이 없는 듯하다) FcRn 결합 능력은 유지함을 확실히 하기 위해 수행할 수 있다. ADCC를 매개하는 1차 세포, NK 세포는 Fc 감마 RIII 만을 발현하는 반면, 단핵세포는 Fc 감마 RI, Fc 감마 RII 및 Fc 감마 RIII을 발현한다. 조혈세포상의 FcR 발현이 문헌[Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)]의 464 페이지, 표 3에 요약되어 있다. 관심 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 시험관내 분석의 비제한적인 예들이 미국특허 제 5,500,362 호(예를 들어 문헌[Hellstrom *et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)]을 참조하시오) 및 문헌[Hellstrom, I *et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)]; 미국특허 제 5,821,337 호(문헌[Bruggemann *et al., J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987)]을 참조하시오)에 개시되어 있다. 한편으로, 비-방사성 분석 방법을 사용할 수도 있다(예를 들어 유식 세포측정을 위한 ACTI(상표) 비-방사성 세포독성 분석(셀테크놀로지 인코포레이티드(CellTechnology, Inc.), 미국 캘리포니아주 마운틴뷰 소재); 및 사이토톡스(CytoTox) 96(등록상표) 비-방사성 세포독성 분석(프로메가(Promega), 미국 위스콘신주 매디슨 소재)을 참조하시오). 상기와 같은 분석에 유용한 효과기 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 및 천연 살해(NK) 세포를 포함한다. 한편으로, 또는 추가로, 상기 관심 분자의 ADCC 활성을 생체내에서, 예를 들어 문헌[Clynes *et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)]에 개시된 바와 같은 동물 모델에서 평가할 수도 있다. C1q 결합 분석을 또한, 항체가 C1q에 결합할 수 없고 따라서 CDC 활성이 없음을 확인하기 위해서 수행할 수 있다. 예를 들어 WO 2006/029879 및 WO 2005/100402의 C1q 및 C3c 결합 ELISA를 참조하시오. 보체 활성화를 평가하기 위해서, CDC 분석을 수행할 수도 있다(예를 들어 문헌[Gazzano-Santoro *et al., J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)]; 문헌[Cragg *et al., Blood* 101:1045-1052 (2003)]; 및 문헌[Cragg, *Blood* 103:2738-2743 (2004)]을 참조하시오). FcRn 결합 및 생체내 제거/반감기 측정을 또한 당해 분야에 공지된 방법을 사용하여 수행할 수 있다(예를 들어 문헌[Petkova *et al., Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)]을 참조하시오).

[0336] 감소된 효과기 기능을 갖는 항체들은 Fc 영역 잔기 238, 265, 269, 270, 297, 327 및 329 중 하나 이상의 치환을 갖는 것들을 포함한다(미국특허 제 6,737,056 호). 상기와 같은 Fc 돌연변이체는 아미노산 위치 265, 269, 270, 297 및 327 중 2개 이상에서 치환을 갖는 Fc 돌연변이체(알라닌으로의 잔기 265 및 297의 치환을 갖는 소위 "DANA" Fc 돌연변이체 포함(미국특허 제 7,332,581 호))를 포함한다.

[0337] FcR에 대한 개선된 또는 감소된 결합을 갖는 몇몇 항체 변이체들이 개시되어 있다(예를 들어 미국특허 제 6,737,056 호; WO 2004/056312, 및 문헌[Shields *et al., J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)]을 참조하

시오).

[0338] 몇몇 실시태양에서, 항체 변이체는 ADCC를 개선시키는 하나 이상의 아미노산 치환, 예를 들어 상기 Fc 영역의 298, 333 및/또는 334번 위치(잔기의 EU 넘버링)의 치환을 갖는 Fc 영역을 포함한다.

[0339] 일부 실시태양에서, 예를 들어 미국특허 제 6,194,551 호, WO 99/51642, 및 문헌[Idusogie *et al. J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)]에 개시된 바와 같이, Fc 영역에서, 변경된(즉 개선되거나 감소된) C1q 결합 및/또는 보체 의존적인 세포독성(CDC)을 생성시키는 변경을 수행한다.

[0340] 증가된 반감기 및 신생아 Fc 수용체(FcRn)(모 IgG의 태아로의 전달을 맡고 있다)(문헌[Guyer *et al.*, *J. Immunol.* 117:587(1976)] 및 문헌[Kim *et al.*, *J. Immunol.* 24:249 (1994)])에의 개선된 결합을 갖는 항체들이 US2005/0014934(힌톤(Hinton) 등)에 개시되어 있다. 상기 항체들은 FcRn에 대한 Fc 영역의 결합을 개선시키는 하나 이상의 치환을 갖는 상기 Fc 영역을 포함한다. 상기와 같은 Fc 변이체들은 Fc 영역 잔기: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 및 434 중 하나 이상에서의 치환, 예를 들어 Fc 영역 잔기 434에서의 치환(미국특허 제 7,371,826 호)을 갖는 것들을 포함한다. 또한 Fc 영역 변이체의 다른 예들에 관한 문헌[Duncan, *Nature* 322:738-40 (1988)]; 미국특허 제 5,648,260 호 및 미국특허 제 5,624,821 호; 및 WO 94/29351을 참조하시오.

[0341] d. 시스테인 조작된 항체 변이체

[0342] 몇몇 실시태양에서, 시스테인 조작된 항체, 예를 들어 항체의 하나 이상의 잔기가 시스테인 잔기로 치환된 "티오MAb"를 생성시키는 것이 바람직할 수 있다. 특정한 실시태양에서, 상기 치환된 잔기는 상기 항체의 접근 가능한 부위에 존재한다. 상기 잔기를 시스테인으로 치환시킴으로써, 반응성 티올기가 상기 항체의 접근 가능한 부위에 위치되며 이를 사용하여 본 발명에 추가로 개시된 바와 같이 상기 항체를 다른 부분, 예를 들어 약물 부분 또는 링커-약물 부분에 접합시켜 면역접합체를 생성시킬 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 하기의 잔기들 중 임의의 하나 이상을 시스테인으로 치환시킬 수도 있다: 경쇄의 V205(카밧 넘버링); 중쇄의 A118(EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 영역의 S400(EU 넘버링). 시스테인 조작된 항체를 예를 들어 미국특허 제 7,521,541 호에 개시된 바와 같이 생성시킬 수 있다.

[0343] e. 항체 유도체

[0344] 몇몇 실시태양에서, 본 명세서에 제공된 항체를 당해 분야에 공지되고 쉽게 입수할 수 있는 추가적인 비단백질성 부분을 함유하도록 추가로 변형시킬 수 있다. 상기 항체의 유도체화에 적합한 부분은 비제한적으로 수용성 중합체를 포함한다. 수용성 중합체의 비제한적인 예는 비제한적으로 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 공중합체, 카복시메틸셀룰로스, 덱스트란, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1,3-다이옥솔란, 폴리-1,3,6-트라이옥산, 에틸렌/말레산 무수물 공중합체, 폴리아미노산(단독중합체 또는 랜덤 공중합체), 및 덱스트란 또는 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 단독중합체, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리옥시에틸화된 폴리올(예를 들어 글리세롤), 폴리비닐 알콜, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데하이드는 그의 수 중 안정성으로 인해 제조에 이점을 가질 수 있다. 상기 중합체는 임의의 분자량을 가질 수 있으며 분지되거나 분지되지 않을 수도 있다. 상기 항체에 부착된 중합체들의 수는 변할 수 있으며, 하나보다 많은 중합체가 부착되는 경우, 이들 중합체는 동일하거나 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 상기 유도체화에 사용되는 중합체의 수 및/또는 유형을 비제한적으로, 개선시키고자 하는 상기 항체의 특정한 성질, 상기 항체 유도체를 한정된 조건하에서 치료법에 사용할 것인지의 여부 등을 포함한 고려사항을 기준으로 결정할 수 있다.

[0345] 또 다른 실시태양에서, 방사선에의 노출에 의해 선택적으로 가열될 수 있는 항체 및 비단백질성 부분의 접합체를 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 비단백질성 부분은 탄소 나노튜브이다(문헌[Kam *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005)]). 상기 방사선은 임의의 파장을 가질 수 있으며, 비제한적으로 통상적인 세포에는 해롭지 않지만 상기 비단백질성 부분을 상기 항체-비단백질성 부분에 근접한 세포를 죽이는 온도로 가열하는 파장을 포함한다.

[0346] 8. 변이체 Fc 영역

[0347] 하나의 태양에서, 본 발명은 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 단리된 폴리펩타이드를 제공한다. 일부 태양에서, 상기 폴리펩타이드는 항체이다. 일부 태양에서, 상기 폴리펩타이드는 Fc 융합 단백질이다. 몇몇 실시태양에서, 상기 변이체 Fc 영역은 고유 또는 참조 변이체 서열(때때로 집합적으로 본 명세서에서 "모" Fc 영역이라 칭한다) 중 상응하는 서열에 비해 적어도 하나의 아미노산 잔기 변경(예를 들

어 치환)을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 본 발명의 변이체 Fc 영역은 모 Fc 영역에 비해 원숭이 Fc 감마 RIIb에 대해 증대된 결합 활성을 갖는다. 특정한 실시태양에서, 상기 원숭이 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)이다.

[0348] 몇몇 실시태양에서, [원숭이 Fc 감마 RIIb에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[원숭이 Fc 감마 RIIb에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비는 2.0 이상, 3.0 이상, 4.0 이상, 5.0 이상, 6.0 이상, 7.0 이상, 8.0 이상, 9.0 이상, 10 이상, 15 이상, 20 이상, 25 이상, 30 이상, 40 이상, 또는 50 이상일 수 있다. 추가의 실시태양에서, 상기 변이체 Fc 영역은 원숭이 Fc 감마 RIIIa에 대해 감소된 결합 활성을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, [원숭이 Fc 감마 RIIIa에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[원숭이 Fc 감마 RIIIa에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비는 0.50 이하, 0.40 이하, 0.30 이하, 0.20 이하, 0.10 이하, 0.09 이하, 0.08 이하, 0.07 이하, 0.06 이하, 0.05 이하, 0.04 이하, 0.03 이하, 0.02 이하, 또는 0.01 이하일 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 상기 원숭이 Fc 감마 RIIb는 서열번호 223의 서열을 갖는다(시노몰구스 원숭이). 몇몇 실시태양에서, 상기 원숭이 Fc 감마 RIIIa는 서열번호 224의 서열을 갖는다(시노몰구스 원숭이).

[0349] 추가의 실시태양에서, 상기 변이체 Fc 영역은 인간 Fc 감마 RIIb에 대해 증대된 결합 활성을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, [인간 Fc 감마 RIIb에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[인간 Fc 감마 RIIb에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비는 2.0 이상, 3.0 이상, 4.0 이상, 5.0 이상, 6.0 이상, 7.0 이상, 8.0 이상, 9.0 이상, 10 이상, 15 이상, 20 이상, 25 이상, 30 이상, 40 이상, 또는 50 이상일 수 있다. 추가의 실시태양에서, 상기 변이체 Fc 영역은 인간 Fc 감마 RIIIa에 대해 감소된 결합 활성을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, [인간 Fc 감마 RIIIa에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[인간 Fc 감마 RIIIa에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비는 0.50 이하, 0.40 이하, 0.30 이하, 0.20 이하, 0.10 이하, 0.09 이하, 0.08 이하, 0.07 이하, 0.06 이하, 0.05 이하, 0.04 이하, 0.03 이하, 0.02 이하, 또는 0.01 이하일 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 상기 인간 Fc 감마 RIIb는 서열번호 212, 213 또는 214의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 인간 Fc 감마 RIIIa는 서열번호 215, 216, 217 또는 218의 서열을 갖는다.

[0350] 추가의 실시태양에서, 상기 변이체 Fc 영역은 인간 Fc 감마 RIIa(H형)에 대해 감소된 결합 활성을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, [인간 Fc 감마 RIIa(H형)에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[인간 Fc 감마 RIIa(H형)에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비는 5.0 이하, 4.0 이하, 3.0 이하, 2.0 이하, 1.0 이하, 0.9 이하, 0.8 이하, 0.7 이하, 0.6 이하, 0.5 이하, 0.4 이하, 0.3 이하, 0.2 이하 또는 0.1 이하일 수 있다. 추가의 실시태양에서, 상기 변이체 Fc 영역은 인간 Fc 감마 RIIa(R형)에 대해 감소된 결합 활성을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, [인간 Fc 감마 RIIa(R형)에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[인간 Fc 감마 RIIa(R형)에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비는 5.0 이하, 4.0 이하, 3.0 이하, 2.0 이하, 1.0 이하, 0.9 이하, 0.8 이하, 0.7 이하, 0.6 이하, 0.5 이하, 0.4 이하, 0.3 이하, 0.2 이하 또는 0.1 이하일 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 상기 인간 Fc 감마 RIIa(H형)는 서열번호 211의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 인간 Fc 감마 RIIa(R형)는 서열번호 210의 서열을 갖는다.

[0351] 몇몇 실시태양에서, [원숭이 Fc 감마 RIIa에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[원숭이 Fc 감마 RIIa에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비는 2.0 이상, 3.0 이상, 4.0 이상, 5.0 이상, 6.0 이상, 7.0 이상, 8.0 이상, 9.0 이상, 10 이상, 15 이상, 20 이상, 25 이상, 30 이상, 40 이상, 또는 50 이상일 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 원숭이 Fc 감마 RIIa는 원숭이 Fc 감마 RIIa1(예를 들어 시노몰구스 Fc 감마 RIIa1(서열번호 220)), 원숭이 Fc 감마 RIIa2(예를 들어 시노몰구스 Fc 감마 RIIa2(서열번호 221)), 및 원숭이 Fc 감마 RIIa3(예를 들어 시노몰구스 Fc 감마 RIIa3(서열번호 222)) 중에서 선택된다.

[0352] 또 다른 실시태양에서, 원숭이 Fc 감마 RIIb에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값은 $1.0x10^{-6}$ M 이하, $9.0x10^{-7}$ M 이하, $8.0x10^{-7}$ M 이하, $7.0x10^{-7}$ M 이하, $6.0x10^{-7}$ M 이하, $5.0x10^{-7}$ M 이하, $4.0x10^{-7}$ M 이하, $3.0x10^{-7}$ M 이하, $2.0x10^{-7}$ M 이하, 또는 $1.0x10^{-7}$ M 이하일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 원숭이 Fc 감마 RIIIa에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값은 $5.0x10^{-7}$ M 이상, $6.0x10^{-7}$ M 이상, $7.0x10^{-7}$ M 이상, $8.0x10^{-7}$ M 이상, $9.0x10^{-7}$ M 이상, $1.0x10^{-6}$ M 이상, $2.0x10^{-6}$ M 이상, $3.0x10^{-6}$ M 이상, $4.0x10^{-6}$ M 이상, $5.0x10^{-6}$ M 이상, $6.0x10^{-6}$ M 이상, $7.0x10^{-6}$ M 이상, $8.0x10^{-6}$ M 이상, $9.0x10^{-6}$ M 이상, 또는 $1.0x10^{-5}$ M 이상일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 인간 Fc 감마 RIIb에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값은 $2.0x10^{-6}$ M 이하, $1.0x10^{-6}$ M 이하, $9.0x10^{-7}$ M 이하, $8.0x10^{-7}$ M 이하, $7.0x10^{-7}$ M 이하, $6.0x10^{-7}$ M 이하, $5.0x10^{-7}$ M 이하, $4.0x10^{-7}$ M 이하, $3.0x10^{-7}$ M 이하,

$2.0x10^{-7}$ M 이하, 또는 $1.0x10^{-7}$ M 이하일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 인간 Fc 감마 RIIIa에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값은 $1.0x10^{-6}$ M 이상, $2.0x10^{-6}$ M 이상, $3.0x10^{-6}$ M 이상, $4.0x10^{-6}$ M 이상, $5.0x10^{-6}$ M 이상, $6.0x10^{-6}$ M 이상, $7.0x10^{-6}$ M 이상, $8.0x10^{-6}$ M 이상, $9.0x10^{-6}$ M 이상, $1.0x10^{-5}$ M 이상, $2.0x10^{-5}$ M 이상, $3.0x10^{-5}$ M 이상, $4.0x10^{-5}$ M 이상, 또는 $5.0x10^{-5}$ M 이상일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 인간 Fc 감마 RIIa(H형)에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값은 $1.0x10^{-7}$ M 이상, $2.0x10^{-7}$ M 이상, $3.0x10^{-7}$ M 이상, $4.0x10^{-7}$ M 이상, $5.0x10^{-7}$ M 이상, $6.0x10^{-7}$ M 이상, $7.0x10^{-7}$ M 이상, $8.0x10^{-7}$ M 이상, $9.0x10^{-7}$ M 이상, $1.0x10^{-6}$ M 이상, $2.0x10^{-6}$ M 이상, $3.0x10^{-6}$ M 이상, $4.0x10^{-6}$ M 이상, 또는 $5.0x10^{-6}$ M 이상일 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 인간 Fc 감마 RIIa(R형)에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값은 $2.0x10^{-7}$ M 이상, $3.0x10^{-7}$ M 이상, $4.0x10^{-7}$ M 이상, $5.0x10^{-7}$ M 이상, $6.0x10^{-7}$ M 이상, $7.0x10^{-7}$ M 이상, $8.0x10^{-7}$ M 이상, $9.0x10^{-7}$ M 이상, $1.0x10^{-6}$ M 이상, $2.0x10^{-6}$ M 이상, $3.0x10^{-6}$ M 이상, $4.0x10^{-6}$ M 이상, 또는 $5.0x10^{-6}$ M 이상일 수 있다.

[0353] 또 다른 실시태양에서, 원숭이 Fc 감마 RIIa에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값은 $1.0x10^{-6}$ M 이하, $9.0x10^{-7}$ M 이하, $8.0x10^{-7}$ M 이하, $7.0x10^{-7}$ M 이하, $6.0x10^{-7}$ M 이하, $5.0x10^{-7}$ M 이하, $4.0x10^{-7}$ M 이하, $3.0x10^{-7}$ M 이하, $2.0x10^{-7}$ M 이하, 또는 $1.0x10^{-7}$ M 이하일 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 원숭이 Fc 감마 RIIa를 원숭이 Fc 감마 RIIa1, 원숭이 Fc 감마 RIIa2, 및 원숭이 Fc 감마 RIIa3 중 어느 하나로부터 선택할 수 있다.

[0354] 인간 질병의 치료를 위한 약품을 개발할 때, 원숭이에서의 그의 효능 및 안전성의 평가가 그의 인간에 대한 생물학적 근접성 때문에 중요하다. 상기와 같은 관점으로부터, 개발하고자 하는 약품은 표적 결합 활성에 있어서 인간과 원숭이 모두에게 교차-반응성을 갖는 것이 바람직할 수 있다.

[0355] "Fc 감마 수용체"(본 명세서에서, Fc 감마 수용체, Fc 감마 R 또는 FcgR이라 칭함)는 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 단클론 항체의 Fc 영역에 결합할 수 있는 수용체를 지칭하며, 상기 Fc 감마 수용체 유전자에 의해 암호화된 단백질과의 임의의 구성원을 의미한다. 인간에서, 상기 과는 동형 Fc 감마 RIa, Fc 감마 RIb 및 Fc 감마 RIc를 포함한 Fc 감마 RI(CD64); 동형 Fc 감마 RIIa(알로타입 H131(H형) 및 R131(R형) 포함), Fc 감마 RIIb(Fc 감마 RIIb-1 및 Fc 감마 RIIb-2 포함), 및 Fc 감마 RIIc를 포함한 Fc 감마 RII(CD32); 및 동형 Fc 감마 RIIIa(알로타입 V158 및 F158 포함)를 포함하는 Fc 감마 RIII(CD16), 및 Fc 감마 RIIIb(알로타입 Fc 감마 RIIIb-NA1 및 Fc 감마 RIIIb-NA2 포함), 및 여전히 발견되고 있는 임의의 인간 Fc 감마 R, Fc 감마 R 동형 또는 알로타입을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다. Fc 감마 RIIb1 및 Fc 감마 RIIb2는 인간 Fc 감마 RIIb의 이어맞추기 변이체로서 보고되었다. 또한, Fc 감마 RIIb3라 명명되는 이어맞추기 변이체가 보고되었다(문헌[J Exp Med, 1989, 170: 1369-1385]). 이들 이어맞추기 변이체 외에, 인간 Fc 감마 RIIb는 NCBI에 등록된 모든 이어맞추기 변이체(NP_001002273.1, NP_001002274.1, NP_001002275.1, NP_001177757.1, 및 NP_003992.3이다)를 포함한다. 더욱 또한, 인간 Fc 감마 RIIb는 모든 앞서-보고된 유전학적 다형성뿐만 아니라 Fc 감마 RIIb(문헌[Arthritis Rheum. 48:3242-3252 (2003)]; 문헌[Kono et al., Hum. Mol. Genet. 14:2881-2892 (2005)]; 및 문헌[Kyogoju et al., Arthritis Rheum. 46:1242-1254 (2002)]), 및 추후에 보고되는 모든 유전학적 다형성을 포함한다.

[0356] Fc 감마 RIIa에서, 2개의 알로타입이 존재하는데, 하나는 Fc 감마 RIIa의 131번 위치의 아미노산이 히스티딘이고(H형), 다른 하나는 131번 위치의 아미노산이 아르기닌으로 치환된 것이다(R형)(문헌[Warrmerdam, J. Exp. Med. 172:19-25 (1990)]).

[0357] 상기 Fc 감마 R은 인간, 마우스, 래트, 토끼 및 원숭이-유래된 Fc 감마 R을 포함하나, 이들로 제한되지 않으며, 임의의 유기체로부터 유래될 수 있다. 마우스 Fc 감마 R은 Fc 감마 RI(CD64), Fc 감마 RII(CD32), Fc 감마 RIII(CD16) 및 Fc 감마 RIII-2(CD16-2), 및 임의의 마우스 Fc 감마 R, 또는 Fc 감마 R 동형을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다. 달리 명시되지 않는 한, "원숭이 Fc 감마 R"이란 용어 또는 그의 변형은 시노몰구스 Fc 감마 RIIa1(서열번호 220), Fc 감마 RIIa2(서열번호 221), Fc 감마 RIIa3(서열번호 222), Fc 감마 RIIb(서열번호 223) 또는 Fc 감마 RIIIaS(서열번호 224)를 지칭한다.

[0358] 인간 Fc 감마 RI의 폴리뉴클레오타이드 서열을 서열번호 199(NM_000566.3)에 제시하고; 인간 Fc 감마 RIIa의 폴리뉴클레오타이드 서열을 서열번호 200(BC020823.1) 또는 서열번호 201(NM_001136219.1)에 제시하고; 인간 Fc 감마 RIIb의 폴리뉴클레오타이드 서열을 서열번호 202(BC146678.1) 또는 서열번호 203(NM_004001.3)에 제시하고; 인간 Fc 감마 RIIIa의 폴리뉴클레오타이드 서열을 서열번호 204(BC033578.1) 또는 서열번호

205(NM_001127593.1)에 제시하고; 인간 Fc 감마 RIIIb의 폴리뉴클레오타이드 서열을 서열번호 206(BC128562.1)에 제시한다.

[0359] 인간 Fc 감마 RI의 아미노산 서열을 서열번호 207(NP_000557.1)에 제시하고; 인간 Fc 감마 RIIa의 아미노산 서열을 서열번호 208(AAH20823.1), 서열번호 209, 서열번호 210 또는 서열번호 211에 제시하고; 인간 Fc 감마 RIIb의 아미노산 서열을 서열번호 212(AAI46679.1), 서열번호 213 또는 서열번호 214에 제시하고; 인간 Fc 감마 RIIIa의 아미노산 서열을 서열번호 215(AAH33678.1), 서열번호 216, 서열번호 217 또는 서열번호 218에 제시하고; 인간 Fc 감마 RIIIb의 아미노산 서열을 서열번호 219(AAI28563.1)에 제시한다.

[0360] 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIa의 아미노산 서열을 서열번호 220(Fc 감마 RIIa1), 서열번호 221(Fc 감마 RIIa2) 또는 서열번호 222(Fc 감마 RIIa3)에 제시하고; 시노몰구스 Fc 감마 RIIb의 아미노산 서열을 서열번호 223에 제시하고; 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIIa의 아미노산 서열을 서열번호 224에 제시한다.

[0361] 하나의 태양에서, 본 발명은 상응하는 참조 Fc 감마 RIIb-결합 폴리펩타이드에 비해 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 함유하는 폴리펩타이드를 제공한다. 추가의 태양에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 EU 넘버링에 따른 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 264, 266, 267, 268, 271, 295, 298, 325, 326, 327, 328, 330, 331, 332, 334, 및 396으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산 변경을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0362] 하나의 태양에서, 본 발명은 EU 넘버링에 따른 (a) 236번 위치의 하나의 아미노산 변경, 및 (b) 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 264, 266, 267, 268, 271, 295, 298, 325, 326, 327, 328, 330, 331, 332, 334, 및 396으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산 변경을 포함하는 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함하는 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0363] 하나의 태양에서, 본 발명은 EU 넘버링에 따른 236번 위치의 아미노산 변경을 포함하는 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다.

[0364] 하나의 태양에서, 본 발명은 EU 넘버링에 따른 (a) 236번 위치의 하나의 아미노산 변경, 및 (b) 231, 232, 235, 239, 268, 295, 298, 326, 330, 및 396으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산 변경을 포함하는 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함하는 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다. 추가의 실시태양에서, 상기 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른 231, 232, 235, 239, 268, 295, 298, 326, 330, 및 396으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 아미노산 변경을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른 268, 295, 326 및 330으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 아미노산 변경을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0365] 또 다른 태양에서, 본 발명은 EU 넘버링에 따른 하기 (1) 내지 (37) 중 어느 하나의 아미노산 변경을 포함하는 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다: (1) 231, 236, 239, 268 및 330번 위치; (2) 231, 236, 239, 268, 295 및 330번 위치; (3) 231, 236, 268 및 330번 위치; (4) 231, 236, 268, 295 및 330번 위치; (5) 232, 236, 239, 268, 295 및 330번 위치; (6) 232, 236, 268, 295 및 330번 위치; (7) 232, 236, 268 및 330번 위치; (8) 235, 236, 268, 295, 326 및 330번 위치; (9) 235, 236, 268, 295 및 330번 위치; (10) 235, 236, 268 및 330번 위치; (11) 235, 236, 268, 330 및 396번 위치; (12) 235, 236, 268 및 396번 위치; (13) 236, 239, 268, 295, 298 및 330번 위치; (14) 236, 239, 268, 295, 326 및 330번 위치; (15) 236, 239, 268, 295 및 330번 위치; (16) 236, 239, 268, 298 및 330번 위치; (17) 236, 239, 268, 326 및 330번 위치; (18) 236, 239, 268 및 330번 위치; (19) 236, 239, 268, 330 및 396번 위치; (20) 236, 239, 268 및 396번 위치; (21) 236 및 268번 위치; (22) 236, 268 및 295번 위치; (23) 236, 268, 295, 298 및 330번 위치; (24) 236, 268, 295, 326 및 330번 위치; (25) 236, 268, 295, 326, 330 및 396번 위치; (26) 236, 268, 295 및 330번 위치; (27) 236, 268, 295, 330 및 396번 위치; (28) 236, 268, 298 및 330번 위치; (29) 236, 268, 298 및 396번 위치; (30) 236, 268, 326 및 330번 위치; (31) 236, 268, 326, 330 및

396번 위치; (32) 236, 268 및 330번 위치; (33) 236, 268, 330 및 396번 위치; (34) 236, 268 및 396번 위치; (35) 236 및 295번 위치; (36) 236, 330 및 396번 위치; 및 (37) 236 및 396번 위치. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0366] 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, (a) 231번 위치의 Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr; (b) 232번 위치의 Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr; (c) 233번 위치의 Asp; (d) 234번 위치의 Trp, Tyr; (e) 235번 위치의 Trp; (f) 236번 위치의 Ala, Asp, Glu, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val; (g) 237번 위치의 Asp, Tyr; (h) 238번 위치의 Glu, Ile, Met, Gln, Tyr; (i) 239번 위치의 Ile, Leu, Asn, Pro, Val; (j) 264번 위치의 Ile; (k) 266번 위치의 Phe; (l) 267번 위치의 Ala, His, Leu; (m) 268번 위치의 Asp, Glu; (n) 271번 위치의 Asp, Glu, Gly; (o) 295번 위치의 Leu; (p) 298번 위치의 Leu; (q) 325번 위치의 Glu, Phe, Ile, Leu; (r) 326번 위치의 Thr; (s) 327번 위치의 Ile, Asn; (t) 328번 위치의 Thr; (u) 330번 위치의 Lys, Arg; (v) 331번 위치의 Glu; (w) 332번 위치의 Asp; (x) 334번 위치의 Asp, Ile, Met, Val, Tyr; 및 (y) 396번 위치의 Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 아미노산을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0367] 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, (a) 231번 위치의 Gly, Thr; (b) 232번 위치의 Asp; (c) 235번 위치의 Trp; (d) 236번 위치의 Asn, Thr; (e) 239번 위치의 Val; (f) 268번 위치의 Asp, Glu; (g) 295번 위치의 Leu; (h) 298번 위치의 Leu; (i) 326번 위치의 Thr; (j) 330번 위치의 Lys, Arg; 및 (k) 396번 위치의 Lys, Met로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 아미노산 변경(예를 들어 치환)을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, 236번 위치의 Asn, 268번 위치의 Glu, 330번 위치의 Lys, 및 396번 위치의 Met의 아미노산 변경(예를 들어 치환)을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, 236번 위치의 Asn, 268번 위치의 Asp, 및 330번 위치의 Lys의 아미노산 변경(예를 들어 치환)을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, 236번 위치의 Asn, 268번 위치의 Asp, 295번 위치의 Leu, 및 330번 위치의 Lys의 아미노산 변경(예를 들어 치환)을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, 236번 위치의 Thr, 268번 위치의 Asp, 및 330번 위치의 Lys의 아미노산 변경(예를 들어 치환)을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, 236번 위치의 Asn, 268번 위치의 Asp, 295번 위치의 Leu, 326번 위치의 Thr, 및 330번 위치의 Lys의 아미노산 변경(예를 들어 치환)을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, 235번 위치의 Trp, 236번 위치의 Asn, 268번 위치의 Asp, 295번 위치의 Leu, 326번 위치의 Thr, 및 330번 위치의 Lys의 아미노산 변경(예를 들어 치환)을 포함한다.

[0368] 하나의 태양에서, 본 발명은 EU 넘버링에 따른 238번 위치의 아미노산 변경을 포함하는 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다.

[0369] 하나의 태양에서, 본 발명은 EU 넘버링에 따른 234, 238, 250, 264, 267, 307, 및 330으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산 변경을 포함하는 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다. 추가의 실시태양에서, 상기 폴리펩타이드는 EU 넘버링에 따른 234, 250, 264, 267, 307 및 330으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 아미노산 변경을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0370] 또 다른 태양에서, 본 발명은 EU 넘버링에 따른, 하기 (1) 내지 (9) 중 어느 하나의 아미노산 변경을 포함하는 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다: (1) 234, 238, 250, 307 및 330번 위치; (2) 234, 238, 250, 264, 307 및 330번 위치; (3) 234, 238, 250, 264, 267, 307 및 330번 위치; (4) 234, 238, 250, 267, 307 및 330번 위치; (5) 238, 250, 264, 307 및 330번 위치; (6) 238,

250, 264, 267, 307 및 330번 위치; (7) 238, 250, 267, 307 및 330번 위치; (8) 238, 250 및 307번 위치; 및 (9) 238, 250, 307 및 330번 위치. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0371] 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, (a) 234번 위치의 Tyr; (b) 238번 위치의 Asp; (c) 250번 위치의 Val; (d) 264번 위치의 Ile; (e) 267번 위치의 Ala; (f) 307번 위치의 Pro; 및 (g) 330번 위치의 Lys로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 아미노산 변경(예를 들어 치환)을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, 238번 위치의 Asp의 아미노산 변경(예를 들어 치환)을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, 238번 위치의 Asp, 250번 위치의 Val, 및 307번 위치의 Pro의 아미노산 변경(예를 들어 치환)을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, 238번 위치의 Asp, 250번 위치의 Val, 307번 위치의 Pro, 및 330번 위치의 Lys의 아미노산 변경(예를 들어 치환)을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, 238번 위치의 Asp, 250번 위치의 Val, 264번 위치의 Ile, 307번 위치의 Pro, 및 330번 위치의 Lys의 아미노산 변경(예를 들어 치환)을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, 238번 위치의 Asp, 250번 위치의 Val, 267번 위치의 Ala, 307번 위치의 Pro, 및 330번 위치의 Lys의 아미노산 변경(예를 들어 치환)을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, 234번 위치의 Tyr, 238번 위치의 Asp, 250번 위치의 Val, 307번 위치의 Pro, 및 330번 위치의 Lys의 아미노산 변경(예를 들어 치환)을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, 234번 위치의 Tyr, 238번 위치의 Asp, 250번 위치의 Val, 267번 위치의 Ala, 307번 위치의 Pro, 및 330번 위치의 Lys의 아미노산 변경(예를 들어 치환)을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, 238번 위치의 Asp, 250번 위치의 Val, 264번 위치의 Ile, 267번 위치의 Ala, 307번 위치의 Pro, 및 330번 위치의 Lys의 아미노산 변경(예를 들어 치환)을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, 234번 위치의 Tyr, 238번 위치의 Asp, 250번 위치의 Val, 264번 위치의 Ile, 307번 위치의 Pro, 및 330번 위치의 Lys의 아미노산 변경(예를 들어 치환)을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, 234번 위치의 Tyr, 238번 위치의 Asp, 250번 위치의 Val, 264번 위치의 Ile, 267번 위치의 Ala, 307번 위치의 Pro, 및 330번 위치의 Lys의 아미노산 변경(예를 들어 치환)을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0372] 또 다른 태양에서, 본 발명은 증가된 등전점(pI)을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 단리된 폴리펩타이드를 제공한다. 몇몇 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 변이체 Fc 영역은 모 Fc 영역 중에 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 아미노산 변경은 각각 상기 모 Fc 영역의 경우에 비해 상기 변이체 Fc 영역의 등전점(pI)을 증가시킨다. 이는 혈장으로부터의 항원의 제거가, 예를 들어 항체를 생체내에서 투여시 적어도 2개의 아미노산 잔기의 변형에 의해 증가된 pI를 갖는 상기 항체에 의해 촉진될 수 있다는 발견에 근거한다.

[0373] 본 발명에서, pI는 이론적이거나 또는 실험적으로 측정된 pI일 수 있다. 상기 pI의 값을 예를 들어 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 등전점 맞춤에 의해 측정할 수 있다. 이론적 pI의 값은 예를 들어 유전자 및 아미노산 서열 분석 소프트웨어(제네틱스(Genetyx) 등)를 사용하여 계산될 수 있다.

[0374] 하나의 실시태양에서, 상기 pI를 변형 전에 비해, 예를 들어 적어도 0.01, 0.03, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 이상만큼, 적어도 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 이상만큼, 적어도 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 이상만큼, 또는 적어도 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 3.0 이상만큼 증가시킬 수 있다.

[0375] 몇몇 실시태양에서, 증가된 pI를 위해서 상기 아미노산을 상기 변이체 Fc 영역의 표면상에 노출시킬 수 있다. 본 발명에서, 상기 표면상에 노출될 수 있는 아미노산을 일반적으로 변이체 Fc 영역을 구성하는 폴리펩타이드의 표면상에 위치한 아미노산 잔기라 칭한다. 폴리펩타이드의 표면상에 위치한 아미노산 잔기는 용매 분자(일반적으로 대개는 물 분자)와 접촉될 수 있는 측쇄를 갖는 아미노산 잔기를 지칭한다. 그러나, 상기 측쇄는 용매 분자와 반드시 완전히 접촉해야 할 필요는 없으며, 심지어 상기 측쇄의 일부가 상기 용매 분자와 접촉하는 경우라

도, 상기 아미노산을 "표면상에 위치한 아미노산 잔기"로서 정의한다. 폴리펩타이드의 표면상에 위치한 아미노산 잔기는 또한 상기 표면에 가까이 위치한 아미노산 잔기를 포함하며 이에 의해 측쇄가, 부분적으로라도, 상기 용매 분자와 접촉하는 또 다른 아미노산 잔기로부터 전기적 전하 영향을 받을 수 있다. 당해 분야의 숙련가들은 예를 들어 상업적으로 입수할 수 있는 소프트웨어를 사용하여 폴리펩타이드의 상동성 모델을 제조할 수 있다. 한편으로, 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법, 예를 들어 X-선 결정학을 사용할 수 있다. 상기 표면상에 노출될 수 있는 아미노산 잔기를 예를 들어 컴퓨터 프로그램, 예를 들어 인사이트(Insight)II 프로그램(엑셀리스(Accelrys))을 사용하여 3차원 모델로부터의 좌표를 사용하여 측정한다. 표면-노출성 부위를 기술 분야에 공지된 연산을 사용하여 측정할 수 있다(예를 들어 문헌[Lee and Richards (J. Mol. Biol. 55:379-400 (1971)]; 문헌[Connolly (J. Appl. Cryst. 16:548-558 (1983)]). 표면-노출성 부위를 단백질 모델링에 적합한 소프트웨어 및 3차원 구조 정보를 사용하여 측정할 수 있다. 상기와 같은 목적을 위해 이용할 수 있는 소프트웨어는 예를 들어 SYBYL 생물중합체 모듈 소프트웨어(트리포스 어쏘시에이츠(Tripos Associates))를 포함한다. 연산이 사용자 입력 크기 매개변수를 필요로 하는 경우, 상기 계산에 사용되는 탐침의 "크기"를 반경 약 1.4 옹스트롬 이하로 지정할 수 있다. 더욱 또한, 퍼스널 컴퓨터용 소프트웨어를 사용하는 표면-노출성 영역의 측정 방법이 파시오스(Pacios)의 문헌[Comput. Chem. 18(4):377-386 (1994)]; 문헌[J. Mol. Model. 1:46-53 (1995)]에 기재되었다. 상술한 바와 같은 상기와 같은 정보를 근거로, 변이체 Fc 영역을 구성하는 폴리펩타이드의 표면상에 위치한 적합한 아미노산 잔기들을 선택할 수 있다.

[0376] 몇몇 실시태양에서, 폴리펩타이드는 상기 변이체 Fc 영역 및 항원-결합 도메인을 모두 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 항원은 용해성 항원이다. 하나의 실시태양에서, 상기 항원은 피실험자의 생물학적 유체(예를 들어 혈장, 간질액, 림프액, 복수, 및 흉수) 중에 존재한다. 상기 항원은 또한 막 항원일 수 있다.

[0377] 추가의 실시태양에서, 상기 항원-결합 도메인의 항원-결합 활성은 이온 농도 조건에 따라 변한다. 하나의 실시태양에서, 이온 농도는 특별히 제한되지 않으며 수소 이온 농도(pH) 또는 금속 이온 농도라 지칭된다. 본 명세서에서, 금속 이온은 수소를 제외한 I족 원소, 예를 들어 알칼리성 금속 및 구리족 원소, II족 원소, 예를 들어 알칼리성 토금속 및 아연 그룹 원소, 붕소를 제외한 III족 원소, 탄소 및 규소를 제외한 IV족 원소, VIII족 원소, 예를 들어 철족 및 백금족 원소, V, VI 및 VII족의 A아족에 속하는 원소 및 금속 원소, 예를 들어 안티몬, 비스무스, 및 폴로늄의 이온을 지칭한다. 본 발명에서, 금속 이온은 예를 들어 WO 2012/073992 및 WO 2013/125667에 기재된 바와 같은 칼슘 이온을 포함한다. 하나의 실시태양에서, "이온 농도 조건"은 낮은 이온 농도와 높은 이온 농도간의 항원-결합 도메인의 생물학적 양상의 차이에 중점을 두는 조건일 수 있다. 더욱 또한, "항원-결합 도메인의 항원-결합 활성이 이온 농도 조건에 따라 변한다"는 항원-결합 도메인의 항원-결합 활성이 낮은 이온 농도와 높은 이온 농도간에 변한다는 의미이다(상기와 같은 항원-결합 도메인은 본 명세서에서 "이온 농도-의존성 항원-결합 도메인"이라 지칭된다). 높은 이온 농도 조건하의 항원-결합 도메인의 항원-결합 활성은 낮은 이온 농도 조건하의 경우보다 더 높거나(더 강하거나) 또는 더 낮을 수(더 약할 수) 있다. 하나의 실시태양에서, 이온 농도-의존성 항원-결합 도메인(예를 들어 pH-의존성 항원-결합 도메인 또는 칼슘 이온 농도-의존성 항원-결합 도메인)을 예를 들어 WO 2009/125825, WO 2012/073992 및 WO 2013/046722에 기재된 공지된 방법에 의해 획득할 수 있다.

[0378] 본 발명에서, 고 칼슘 이온 농도 조건하에서의 항원-결합 도메인의 항원-결합 활성은 낮은 칼슘 이온 농도 조건하에서보다 더 높을 수 있다. 상기 높은 칼슘 이온 농도는 특별히 제한되지 않지만 100 μM 내지 10 mM, 200 μM 내지 5 mM, 400 μM 내지 3 mM, 200 μM 내지 2 mM, 400 μM 내지 1 mM, 또는 500 μM 내지 2.5 mM 중에서 선택된 농도일 수 있으며, 생체내 칼슘 이온의 혈장(혈액) 농도에 가까운 것이 바람직하다. 한편, 상기 낮은 칼슘 이온 농도는 특별히 제한되지 않지만 0.1 μM 내지 30 μM, 0.2 μM 내지 20 μM, 0.5 μM 내지 10 μM, 1 μM 내지 5 μM, 또는 2 μM 내지 4 μM 중에서 선택된 농도일 수 있으며, 생체내 초기 엔도솜 중의 칼슘 이온의 농도에 가까운 것이 바람직하다.

[0379] 하나의 실시태양에서, 낮은 칼슘 이온 농도 조건 및 높은 칼슘 이온 농도 조건하의 항원-결합 활성들간의 비는 제한되지 않지만, 낮은 칼슘 이온 농도 조건하에서의 해리상수(KD) 대 높은 칼슘 이온 농도 조건하에서의 KD의 비, 즉 KD(낮은 칼슘 이온 농도 조건)/KD(높은 칼슘 이온 농도 조건)는 2 이상, 10 이상, 또는 40 이상이다. 상기 비의 상한은, 항원-결합 도메인이 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 기법에 의해 생성될 수 있는 한, 400, 1000 또는 10000일 수 있다. 한편으로, 예를 들어, 해리속도 상수(kd)를 상기 KD 대신에 사용할 수 있다. 이 경우에, 낮은 칼슘 이온 농도 조건하의 kd 대 높은 칼슘 이온 농도 조건하의 kd의 비, 즉 kd(낮은 칼슘 이온 농도 조건)/kd(높은 칼슘 이온 농도 조건)는 2 이상, 5 이상, 10 이상 또는 30 이상이다. 상기 비의 상한은, 항원-결합 도메인이 당해 분야의 숙련가들의 통상적인 기술적 지식을 근거로 생성될 수 있는 한, 50, 100 또는

200일 수 있다.

[0380] 본 발명에서, 낮은 수소 이온 농도(중성 pH)하에서의 항원-결합 도메인의 항원-결합 활성은 높은 수소 이온 농도(산성 pH)하에서보다 더 높을 수 있다. 상기 산성 pH는 예를 들어 pH 4.0 내지 pH 6.5 중에서 선택되거나, pH 4.5 내지 pH 6.5 중에서 선택되거나, pH 5.0 내지 pH 6.5 중에서 선택되거나, 또는 pH 5.5 내지 pH 6.5 중에서 선택될 수 있으며, 이는 초기 엔도솜 중의 생체내 pH에 가까운 것이 바람직하다. 상기 산성 pH는 또한 pH 5.8 또는 pH 6.0일 수 있다. 특정한 실시태양에서, 상기 산성 pH는 pH 5.8이다. 한편, 상기 중성 pH는 예를 들어 pH 6.7 내지 pH 10.0 중에서 선택되거나, pH 6.7 내지 pH 9.5 중에서 선택되거나, pH 7.0 내지 pH 9.0 중에서 선택되거나, 또는 pH 7.0 내지 pH 8.0 중에서 선택될 수 있으며, 이는 혈장(혈액) 중 생체내 pH에 가까운 것이 바람직하다. 상기 중성 pH는 또한 예를 들어 pH 7.4 또는 pH 7.0일 수 있다. 특정한 실시태양에서, 상기 중성 pH는 pH 7.4이다.

[0381] 하나의 실시태양에서, 산성 pH 조건 및 중성 pH 조건하에서의 항원-결합 활성들간의 비는 제한되지 않지만, 산성 pH 조건하에서의 해리상수(KD) 대 중성 pH 조건하에서의 KD의 비, 즉 KD(산성 pH 조건)/KD(중성 pH 조건)는 2 이상, 10 이상, 또는 40 이상이다. 상기 비의 상한은, 항원-결합 도메인이 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 기법에 의해 생성될 수 있는 한, 400, 1000 또는 10000일 수 있다. 한편으로, 예를 들어, 해리속도 상수(kd)를 상기 KD 대신에 사용할 수 있다. 이 경우에, 산성 pH 조건하의 kd 대 중성 pH 조건하의 kd의 비, 즉 kd(산성 pH 조건)/kd(중성 pH 조건)는 2 이상, 5 이상, 10 이상, 또는 30 이상이다. 상기 비의 상한은, 항원-결합 도메인이 당해 분야의 숙련가들의 통상적인 기술적 지식을 근거로 생성될 수 있는 한, 50, 100 또는 200일 수 있다.

[0382] 하나의 실시태양에서, WO 2009/125825에 기재된 바와 같이, 예를 들어 적어도 하나의 아미노산 잔기를 4.0 내지 8.0의 측쇄 pKa를 갖는 아미노산 잔기로 치환시키고/시키거나, 4.0 내지 8.0의 측쇄 pKa를 갖는 적어도 하나의 아미노산을 항원-결합 도메인에 삽입한다. 상기 아미노산을, 상기 항원-결합 도메인의 항원-결합 활성이 치환 또는 삽입전에 비해 중성 pH 조건하에서보다 산성 pH 조건하에서 더 약해지는 한, 임의의 부위에 치환 및/또는 삽입할 수 있다. 상기 항원-결합 도메인이 가변 영역 또는 CDR을 갖는 경우, 상기 부위는 상기 가변 영역 또는 CDR내에 있을 수 있다. 치환되거나 삽입되는 아미노산의 수를 당해 분야의 숙련가들에 의해 적합하게 측정할 수 있으며; 그 수는 하나 이상일 수 있다. 4.0 내지 8.0의 측쇄 pKa를 갖는 아미노산을 사용하여 상기 수소 이온 농도 조건에 따라 상기 항원-결합 도메인의 항원-결합 활성을 변화시킬 수 있다. 상기와 같은 아미노산은 예를 들어 천연 아미노산, 예를 들어 His(H) 및 Glu(E), 및 비천연 아미노산, 예를 들어 히스티딘 유사체(US2009/0035836), m-NO2-Tyr(pKa 7.45), 3,5-Br2-Tyr(pKa 7.21), 및 3,5-I2-Tyr(pKa 7.38)를 포함한다(문헌[Heyl et al., Bioorg. Med. Chem. 11(17):3761-3768 (2003)]). 6.0 내지 7.0의 측쇄 pKa를 갖는 아미노산을 또한 사용할 수 있으며, 예를 들어 His(H)를 포함한다.

[0383] 또 다른 실시태양에서, 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역에 바람직한 항원-결합 도메인을 기재하며, 이를 일본 특허 출원 JP2015-021371 및 JP2015-185254에 기재된 방법에 의해 획득할 수 있다.

[0384] 몇몇 실시태양에서, 상기 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, 285, 311, 312, 315, 318, 333, 335, 337, 341, 342, 343, 384, 385, 388, 390, 399, 400, 401, 402, 413, 420, 422, 및 431로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 2개 위치의 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함한다.

[0385] 추가의 실시태양에서, 상기 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른, 311, 341, 343, 384, 399, 400, 401, 402, 및 413으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 2개 위치의 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함한다.

[0386] 또 다른 태양에서, 본 발명은 하기 (1) 내지 (10) 중 어느 하나의 아미노산 변경을 포함하는 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다: EU 넘버링에 따른, (1) 311 및 341번 위치; (2) 311 및 343번 위치; (3) 311, 343 및 413번 위치; (4) 311, 384 및 413번 위치; (5) 311 및 399번 위치; (6) 311 및 401번 위치; (7) 311 및 413번 위치; (8) 400 및 413번 위치; (9) 401 및 413번 위치; 및 (10) 401 및 413번 위치.

[0387] 단백질의 pI를 증가시키는 방법은 예를 들어 중성 pH 조건에서 음으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들어 아스파트산 및 글루탐산)의 수를 감소시키고/시키거나 양으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들어 아르기닌, 리신 및 히스티딘)의 수를 증가시키는 것이다. 음으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산은 그의 측쇄 pKa보다 충분히 더 높은 pH 조건에서 -1로서 나타내는 음전하를 가지며, 이는 당해 분야의 숙련가들에게 잘 알려진 이론이다. 예를 들어, 아스파트산의 측쇄에 대한 이론적 pKa는 3.9이며, 상기 측쇄는 중성 pH 조건(예를

들어 pH 7.0의 용액)에서 -1로서 나타내는 음전하를 갖는다. 환언하면, 양으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산은 그의 측쇄 pKa보다 충분히 더 낮은 pH 조건에서 +1로서 나타내는 양전하를 갖는다. 예를 들어, 아르기닌의 측쇄에 대한 이론적 pKa는 12.5이며, 상기 측쇄는 중성 pH 조건(예를 들어 pH 7.0의 용액)에서 +1로서 나타내는 양전하를 갖는다. 한편, 중성 pH 조건(예를 들어 pH 7.0의 용액)에서 전하를 갖지 않는 측쇄를 갖는 아미노산은 15가지 유형의 천연 아미노산, 즉 알라닌, 시스테인, 페닐알라닌, 글리신, 아이소류신, 류신, 메티오닌, 아스파라진, 프롤린, 글루타민, 세린, 쓰레오닌, 발린, 트립토판, 및 타이로신을 포함하는 것으로 공지되어 있다. 당연히, 상기 pI를 증가시키는 아미노산은 비천연 아미노산일 수도 있음은 물론이다.

[0388] 상기로부터, 중성 pH 조건(예를 들어 pH 7.0의 용액)에서 단백질의 pI를 증가시키는 방법은 예를 들어 상기 단백질의 아미노산 서열 중 아스파트산 또는 글루탐산(그의 측쇄는 -1의 음전하를 갖는다) 대신 하전되지 않은 측쇄를 갖는 아미노산을 치환시킴으로써 관심 단백질에 +1의 전하 변경을 부여할 수 있다. 더욱 또한, +1의 전하 변경을, 예를 들어 전하를 갖지 않는 측쇄를 갖는 아미노산 대신 아르기닌 또는 리신(그의 측쇄는 +1의 양전하를 갖는다)을 치환시킴으로써 상기 단백질에 부여할 수 있다. 더욱이, +2의 전하 변경을, 아스파트산 또는 글루탐산(그의 측쇄는 -1의 음전하를 갖는다) 대신 아르기닌 또는 리신(그의 측쇄는 +1의 양전하를 갖는다)을 치환시킴으로써 상기 단백질에 한 번에 부여할 수 있다. 한편으로, 단백질의 pI를 증가시키기 위해서, 전하를 갖지 않는 측쇄를 갖는 아미노산 및/또는 바람직하게는 양으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산을 상기 단백질의 아미노산 서열에 가하거나 삽입하거나, 또는 전하를 갖지 않는 측쇄를 갖는 아미노산 및/또는 바람직하게는 상기 단백질의 아미노산 서열 중에 존재하는 음으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산을 결실시킬 수 있다. 예를 들어, 단백질의 N-말단 및 C-말단 아미노산 잔기가 그의 측쇄-유래된 전하 외에 주쇄-유래된 전하(N-말단의 아미노기의 NH_3^+ 및 C-말단의 카보닐기의 COO^-)를 가짐이 이해된다. 따라서, 단백질의 pI를 또한, 상기 주쇄-유래된 작용기에 일부 첨가, 결실, 치환 또는 삽입을 수행함으로써 증가시킬 수 있다.

[0389] 상기 pI를 증가시키기 위한 아미노산의 치환은 예를 들어 음으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산 대신 전하를 갖지 않는 측쇄를 갖는 아미노산의 치환, 전하를 갖지 않는 측쇄를 갖는 아미노산 대신 양으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산의 치환, 및 모 Fc 영역의 아미노산 서열 중 음으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산 대신 양으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산의 치환을 포함하며, 이들을 단독으로 또는 적합한 조합으로 수행한다.

[0390] 상기 pI를 증가시키기 위한 아미노산의 삽입 또는 첨가는 예를 들어 전하를 갖지 않는 측쇄를 갖는 아미노산의 삽입 또는 첨가, 및/또는 모 Fc 영역의 아미노산 서열 중 양으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산의 삽입 또는 첨가를 포함하며, 이들을 단독으로 또는 적합한 조합으로 수행한다.

[0391] 상기 pI를 증가시키기 위한 아미노산의 결실은 예를 들어 전하를 갖지 않는 측쇄를 갖는 아미노산의 결실, 및/또는 모 Fc 영역의 아미노산 서열 중 음으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산의 결실을 포함하며, 이들을 단독으로 또는 적합한 조합으로 수행한다.

[0392] 하나의 실시태양에서, pI를 증가시키기 위한 천연 아미노산을 하기와 같이 분류할 수 있다: (a) 음으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산은 Glu (E) 또는 Asp (D)일 수 있다; (b) 전하를 갖지 않는 측쇄를 갖는 아미노산은 Ala (A), Asn (N), Cys (C), Gln (Q), Gly (G), His (H), Ile (I), Leu (L), Met (M), Phe (F), Pro (P), Ser (S), Thr (T), Trp (W), Tyr (Y), 또는 Val (V)일 수 있다; 및 (c) 양으로 하전된 측쇄를 갖는 아미노산은 His (H), Lys (K), 또는 Arg (R)일 수 있다. 하나의 실시태양에서, 변형 후 아미노산 삽입 또는 치환은 Lys (K) 또는 Arg (R)이다.

[0393] 또 다른 태양에서, 본 발명은 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성 및 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 단리된 폴리펩타이드를 제공한다. 몇몇 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 변이체 Fc 영역은 모 Fc 영역 중에 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함한다.

[0394] 하나의 태양에서, 본 발명은 (a) EU 넘버링에 따른, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 264, 266, 267, 268, 271, 295, 298, 325, 326, 327, 328, 330, 331, 332, 334, 및 396으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산 변경, 및 (b) EU 넘버링에 따른, 285, 311, 312, 315, 318, 333, 335, 337, 341, 342, 343, 384, 385, 388, 390, 399, 400, 401, 402, 413, 420, 422, 및 431로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 2개의 위치의 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함하는 적어도 3개의 아미노산 변경을 포함하는, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성 및 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다.

[0395] 하나의 태양에서, 본 발명은 (a) EU 넘버링에 따른, 231, 232, 235, 236, 239, 268, 295, 298, 326, 330, 및

396으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산 변경, 및 (b) EU 넘버링에 따른, 311, 341, 343, 384, 399, 400, 401, 402, 및 413으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 2개의 위치의 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함하는 적어도 3개의 아미노산 변경을 포함하는, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성 및 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다.

[0396] 또 다른 태양에서, 본 발명은 하기 (1) 내지 (9) 중 어느 하나의 아미노산 변경을 포함하는, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성 및 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다: EU 넘버링에 따른, (1) 235, 236, 268, 295, 311, 326, 330 및 343번 위치; (2) 236, 268, 295, 311, 326, 330 및 343번 위치; (3) 236, 268, 295, 311, 330 및 413번 위치; (4) 236, 268, 311, 330, 396 및 399번 위치; (5) 236, 268, 311, 330 및 343번 위치; (6) 236, 268, 311, 330, 343 및 413번 위치; (7) 236, 268, 311, 330, 384 및 413번 위치; (8) 236, 268, 311, 330 및 413번 위치; 및 (9) 236, 268, 330, 396, 400 및 413번 위치. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0397] 하나의 태양에서, 본 발명은 (a) EU 넘버링에 따른, 234, 238, 250, 264, 267, 307, 및 330로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산 변경, 및 (b) EU 넘버링에 따른, 285, 311, 312, 315, 318, 333, 335, 337, 341, 342, 343, 384, 385, 388, 390, 399, 400, 401, 402, 413, 420, 422, 및 431로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 2개의 위치의 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함하는 적어도 3개의 아미노산 변경을 포함하는, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성 및 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다. 추가의 실시태양에서, 상기 폴리펩타이드는 EU 넘버링에 따른, 311, 341, 343, 384, 399, 400, 401, 402 및 413으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 2개의 위치의 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0398] 또 다른 태양에서, 본 발명은 하기 (1) 내지 (16) 중 어느 하나의 아미노산 변경을 포함하는, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성 및 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다: EU 넘버링에 따른, (1) 234, 238, 250, 264, 307, 311, 330 및 343번 위치; (2) 234, 238, 250, 264, 307, 311, 330 및 413번 위치; (3) 234, 238, 250, 264, 267, 307, 311, 330 및 343번 위치; (4) 234, 238, 250, 264, 267, 307, 311, 330 및 413번 위치; (5) 234, 238, 250, 267, 307, 311, 330 및 343번 위치; (6) 234, 238, 250, 267, 307, 311, 330 및 413번 위치; (7) 234, 238, 250, 307, 311, 330 및 343번 위치; (8) 234, 238, 250, 307, 311, 330 및 413번 위치; (9) 238, 250, 264, 267, 307, 311, 330 및 343번 위치; (10) 238, 250, 264, 267, 307, 311, 330 및 413번 위치; (11) 238, 250, 264, 307, 311, 330 및 343번 위치; (12) 238, 250, 264, 307, 311, 330 및 413번 위치; (13) 238, 250, 267, 307, 311, 330 및 343번 위치; (14) 238, 250, 267, 307, 311, 330 및 413번 위치; (15) 238, 250, 307, 311, 330 및 343번 위치; 및 (16) 238, 250, 307, 311, 330 및 413번 위치.

[0399] 추가의 실시태양에서, 상기 변이체 Fc 영역은 임의의 단일 변경, 단일 변경들의 조합, 또는 표 14 내지 30에 기재된 조합 변경 중에서 선택된 아미노산 변경을 포함한다.

[0400] 일부 실시태양에서, 폴리펩타이드는 본 발명의 변이체 Fc 영역을 포함한다. 추가의 실시태양에서, 상기 폴리펩타이드는 항체 중쇄 불변 영역이다. 추가의 실시태양에서, 상기 폴리펩타이드는 항체 중쇄이다. 추가의 실시태양에서, 상기 폴리펩타이드는 항체이다. 추가의 실시태양에서, 상기 폴리펩타이드는 Fc 융합 단백질이다.

[0401] 추가의 실시태양에서, 본 발명은 서열번호 229-381 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다.

[0402] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "모 Fc 영역"은 본 명세서에 기재된 아미노산 변경(들) 도입 전의 Fc 영역을 지칭한다. 상기 모 Fc 영역의 바람직한 예는 천연 항체로부터 유래된 Fc 영역을 포함한다. 항체는 예를 들어 IgA(IgA1, IgA2), IgD, IgE, IgG(IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), 및 IgM 등을 포함한다. 항체는 인간 또는 원숭이(예를 들어 시노몰구스, 붉은털 원숭이, 명주 원숭이, 침팬지 또는 비비 원숭이)로부터 유래될 수 있다. 천연 항체는 또한 천연 돌연변이를 포함할 수 있다. 유전학적 다형성에 기인한 IgG의 다수의 알로타입 서열들이 문헌["Sequences of proteins of immunological interest", NIH Publication No. 91-3242]에 기재되어 있으며, 이들 중 어느 하나를 본 발명에 사용할 수 있다. 특히, 인간 IgG1의 경우, 356 내지 358번(EU 넘버링) 위치의 아미노산 서열은 DEL 또는 EEM일 수 있다. 상기 모 Fc 영역의 바람직한 예는 인간 IgG1(서열번호 195), 인간

IgG2(서열번호 196), 인간 IgG3(서열번호 197) 및 인간 IgG4(서열번호 198)의 중쇄 불변 영역으로부터 유래된 Fc 영역을 포함한다. 상기 모 Fc 영역의 또 다른 바람직한 예는 중쇄 불변 영역 SG1(서열번호 9)로부터 유래된 Fc 영역이다. 더욱 또한, 상기 모 Fc 영역은 본 명세서에 기재된 아미노산 변경(들) 이외의 아미노산 변경(들)을 천연 항체로부터 유래된 Fc 영역에 가함으로써 생성된 Fc 영역일 수 있다.

[0403] 또한, 다른 목적(들)을 위해서 수행된 아미노산 변경을 본 명세서에 기재된 변이체 Fc 영역에 결합시킬 수 있다. 예를 들어, FcRn-결합 활성을 개선시키는 아미노산 치환(문헌[Hinton et al., J. Immunol. 176(1):346-356 (2006)]; 문헌[Dall'Acqua et al., J. Biol. Chem. 281(33):23514-23524 (2006)]; 문헌[Petkova et al., Intl. Immunol. 18(12):1759-1769 (2006)]; 문헌[Zalevsky et al., Nat. Biotechnol. 28(2):157-159 (2010)]; WO 2006/019447; WO 2006/053301; 및 WO 2009/086320), 및 항체 이종성 또는 안정성을 개선시키기 위한 아미노산 치환(WO 2009/041613)을 가할 수 있다. 한편으로, WO 2011/122011, WO 2012/132067, WO 2013/046704 또는 WO 2013/180201에 기재된 항원 클리어런스의 촉진 성질을 갖는 폴리펩타이드, WO 2013/180200에 기재된 표적 조직에 특이적으로 결합하는 성질을 갖는 폴리펩타이드, WO 2009/125825, WO 2012/073992 또는 WO 2013/047752에 기재된 다수의 항원 분자에 반복해서 결합하는 성질을 갖는 폴리펩타이드를 본 명세서에 기재된 변이체 Fc 영역과 결합시킬 수 있다. 한편으로, 다른 항원에 결합 능력을 부여할 목적으로, EP1752471 및 EP1772465에 개시된 아미노산 변경들을 본 명세서에 기재된 변이체 Fc 영역의 CH3에 결합시킬 수 있다. 한편으로, 혈장 체류를 증가시킬 목적으로, 불변 영역의 pI를 감소시키는 아미노산 변경(WO 2012/016227)을 본 명세서에 기재된 변이체 Fc 영역에 결합시킬 수 있다. 한편으로, 세포내로의 흡수를 촉진시킬 목적으로, 불변 영역의 pI를 증가시키는 아미노산 변경(WO 2014/145159)을 본 명세서에 기재된 변이체 Fc 영역에 결합시킬 수 있다. 한편으로, 혈장으로부터 표적 분자의 제거를 촉진시킬 목적으로, 불변 영역의 pI를 증가시키는 아미노산 변경(일본 특허 출원 JP2015-021371 및 JP2015-185254)을 본 명세서에 기재된 변이체 Fc 영역에 결합시킬 수 있다. 하나의 실시태양에서, 상기와 같은 변경은 예를 들어 EU 넘버링에 따른 311, 343, 384, 399, 400 및 413으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 치환을 포함할 수 있다. 추가의 실시태양에서, 상기와 같은 치환은 각 위치에서의 Lys 또는 Arg에 의한 아미노산의 치환일 수 있다.

[0404] 산성 pH에서 인간 FcRn-결합 활성을 증대시키는 아미노산 변경을 또한 본 명세서에 기재된 변이체 Fc 영역에 결합시킬 수 있다. 구체적으로, 상기와 같은 변경은 예를 들어 EU 넘버링에 따른, 428번 위치에서 Met 대신 Leu의 치환 및 434번 위치에서 Asn 대신 Ser의 치환(문헌[Zalevsky et al., Nat. Biotechnol. 28:157-159 (2010)]); 434번 위치의 Asn 대신 Ala의 치환(문헌[Deng et al., Metab. Dispos. 38(4):600-605 (2010)]); 252번 위치의 Met 대신 Tyr의 치환, 254번 위치의 Ser 대신 Thr의 치환, 및 256번 위치의 Thr 대신 Glu의 치환(문헌[Dall'Acqua et al., J. Biol. Chem. 281:23514-23524 (2006)]); 250번 위치의 Thr 대신 Gln의 치환 및 428번 위치의 Met 대신 Leu의 치환(문헌[Hinton et al., J. Immunol.176(1):346-356 (2006)]); 434번 위치의 Asn 대신 His의 치환(문헌[Zheng et al., Clin. Pharmacol. Ther. 89(2):283-290 (2011)], 및 WO 2010/106180, WO 2010/045193, WO 2009/058492, WO 2008/022152, WO 2006/050166, WO 2006/053301, WO 2006/031370, WO 2005/123780, WO 2005/047327, WO 2005/037867, WO 2004/035752, 또는 WO 2002/060919에 기재된 변경들을 포함할 수 있다. 상기와 같은 변경은 예를 들어 428번 위치의 Met 대신 Leu의 치환, 434번 위치의 Asn 대신 Ala의 치환 및 436번 위치의 Tyr 대신 Thr의 치환으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 변경을 포함할 수 있다. 상기 변경들은 438번 위치의 Gln 대신 Arg의 치환 및/또는 440번 위치의 Ser 대신 Glu의 치환을 추가로 포함할 수 있다(일본 특허 출원 JP2015-021371 및 JP2015-185254).

[0405] 본 명세서에 기재된 변이체 Fc 영역을 포함하는 2개 이상의 폴리펩타이드를 하나의 분자 중에 포함시킬 수 있으며, 여기에서 변이체 Fc 영역을 포함하는 2개의 폴리펩타이드를 항체에서와 매우 유사하게 결합시킨다. 상기 항체의 유형은 제한되지 않으며, IgA(IgA1, IgA2), IgD, IgE, IgG(IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), 및 IgM 등을 사용할 수 있다.

[0406] 변이체 Fc 영역을 포함하는 2개의 결합된 폴리펩타이드는 동일한 아미노산 변경(들)이 도입된 변이체 Fc 영역(본 명세서에서 이후부터, 동종 변이체 Fc 영역이라 칭한다)을 포함하는 폴리펩타이드, 또는 상이한 아미노산 변경(들)이 도입된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드, 또는 한편으로 아미노산 변경(들)이 Fc 영역 중 단지 하나에만 도입된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드(본 명세서에서 이후부터, 변이체 Fc 영역을 포함하는 이종 폴리펩타이드라 칭한다)일 수 있다. 상기 바람직한 아미노산 변경 중 하나는, Fc 감마 RIIb 및 Fc 감마 RIIa와의 결합에 관련된 상기 Fc 영역의 CH2 도메인 중 233 내지 239번(EU 넘버링) 위치로부터의 고리 구조 중의 변경이다. 바람직하게, 하나의 변경을 Fc 감마 RIIb-결합 활성 및/또는 선택성을 증대시키는 Fc 영역 중 하나의 CH2 도메인의 고리 구조에 도입시키고, 또 다른 변경을, 고리 구조를 탈안정화시키는 다른 Fc 영역의

CH2 도메인의 고리 구조 중에 도입시킨다. 상기 CH2 도메인의 고리 구조를 탈안정화시킬 수 있는 아미노산 변경의 예는 235, 236, 237, 238 및 239번 위치의 아미노산 중에서 선택된 적어도 하나의 아미노산의 또 다른 아미노산으로의 치환일 수 있다. 구체적으로, 상기 고리를 EU 넘버링에 따른, 235번 위치의 아미노산을 Asp, Gln, Glu, 또는 Thr로 변경시키고, 236번 위치의 아미노산을 Asn으로 변경시키고, 237번 위치의 아미노산을 Phe 또는 Trp로 변경시키고, 238번 위치의 아미노산을 Glu, Gly 또는 Asn으로 변경시키고 239번 위치의 아미노산을 Asp 또는 Glu로 변경시킴으로써 탈안정화시킬 수 있다.

[0407] 변이체 Fc 영역을 포함하는 이종 폴리펩타이드의 결합을 위해서, WO 2006/106905에 기재된 바와 같이, 변이체 Fc 영역의 CH2 또는 CH3 도메인의 계면에 정전기적 반발을 도입시킴으로써 상기 Fc 영역을 포함하는 동종 폴리펩타이드의 의도치 않은 결합을 억제시키는 기법을 적용시킬 수 있다.

[0408] 상기 Fc 영역의 CH2 또는 CH3 도메인의 계면에서 접촉하는 아미노산 잔기들의 예는 상기 CH3 도메인 중의 356번(EU 넘버링) 위치의 잔기, 439번(EU 넘버링) 위치의 잔기, 357번(EU 넘버링) 위치의 잔기, 370번(EU 넘버링) 위치의 잔기, 399번(EU 넘버링) 위치의 잔기, 및 409번(EU 넘버링) 위치의 잔기를 포함한다.

[0409] 보다 구체적으로, 예를 들어 하기에 나타낸 (1) 내지 (3) 중에서 선택된 아미노산 잔기의 1 내지 3개의 쌍이 동일한 전하를 갖는 Fc 영역을 생성시킬 수 있다: (1) CH3 도메인 중의 356 및 439번(EU 넘버링) 위치의 아미노산 잔기; (2) CH3 도메인 중의 357 및 370번(EU 넘버링) 위치의 아미노산 잔기; 및 (3) CH3 도메인 중의 399 및 409번(EU 넘버링) 위치의 아미노산 잔기.

[0410] 더욱 또한, 변이체 Fc 영역을 포함하는 이종 폴리펩타이드를 생성시킬 수 있으며, 여기에서 상기에 나타낸 (1) 내지 (3) 중에서 선택된 아미노산 잔기 중 1 내지 3개의 쌍은 제1 Fc 영역의 CH3 도메인 중에서 동일한 전하를 가지며, 상기 언급한 제1 Fc 영역 중에서 선택된 아미노산 잔기들의 쌍은 또한 제2 Fc 영역의 CH3 도메인 중에서 동일한 전하를 가지나, 단 상기 제1 및 제2 Fc 영역 중의 전하들은 반대이다.

[0411] 상기 언급된 Fc 영역에서, 예를 들어 음으로 하전된 아미노산 잔기는 바람직하게는 글루탐산(E) 및 아스파트산(D) 중에서 선택되고, 양으로 하전된 아미노산 잔기는 바람직하게는 리신(K), 아르기닌(R) 및 히스티딘(H) 중에서 선택된다.

[0412] 다른 공지된 기법을 변이체 Fc 영역을 포함하는 이종 폴리펩타이드의 결합에 추가로 사용할 수 있다. 구체적으로, 상기와 같은 기법을, 상기 Fc 영역 중 하나에 존재하는 아미노산 측쇄를 보다 큰 측쇄(손잡이; "부풀어 오른 것"을 의미한다)로 치환시키고, 상기 Fc 영역 중 존재하는 아미노산 측쇄를 보다 작은 측쇄(구멍; "공극"을 의미한다)로 치환시켜 상기 구멍 내에 상기 손잡이를 넣음으로써 수행한다. 이는 서로 상이한 아미노산 서열을 갖는 Fc-영역-함유 폴리펩타이드들 간의 효율적인 결합을 촉진할 수 있다(WO 1996/027011; 문헌[Ridgway et al., Prot. Eng. 9:617-621 (1996)]; 문헌[Merchant et al., Nat.Biotech. 16, 677-681 (1998)]).

[0413] 또한, 다른 공지된 기법들을 또한 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 이종 결합에 사용할 수 있다. Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 결합을 가닥-교환 조작된 도메인 CH3 이종이량체를 사용하여 효율적으로 유도할 수 있다(문헌[Davis et al., Prot. Eng. Des. & Sel., 23:195-202 (2010)]). 상기 기법을 또한 상이한 아미노산 서열을 갖는 Fc 영역-함유 폴리펩타이드들간의 결합을 효율적으로 유도하는데 사용할 수 있다.

[0414] 또한, 항체 CH1 및 CL의 결합 및 VH 및 VL의 결합을 사용하는 이종이량체화된 항체 생성 기법(WO 2011/028952에 기재되어 있다)을 또한 사용할 수 있다.

[0415] WO 2008/119353 및 WO 2011/131746에 기재된 방법에서와 같이, 2가지 유형의 동종이량체화된 항체들을 먼저 생성시키고, 상기 항체들을 환원 조건하에서 배양하여 이들을 해리시키고, 이들을 다시 결합시킴으로써 이종이량체화된 항체를 생성시키는 기법을 사용할 수 있다.

[0416] 문헌[Strop, J. Mol. Biol. 420:204-219(2012)]에 기재된 방법에서와 같이, 하전된 잔기, 예를 들어 Lys, Arg, Glu 및 Asp를, 정전기적 반발이 CH3 도메인내로 도입되도록 도입시킴으로써 이종이량체화된 항체를 생성시키는 기법을 사용하는 것도 또한 가능하다.

[0417] 더욱 또한, WO 2012/058768에 기재된 방법에서와 같이, CH2 및 CH3 도메인에 변경을 가함으로써 이종이량체화된 항체를 생성시키는 기법을 사용하는 것도 또한 가능하다.

[0418] 이종 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 생성시키기 위해서, 상이한 아미노산 서열을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 2개의 폴리펩타이드를 동시에 발현시키는 경우, 동종 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드가 대개는 불순물로서 또한 생성된다. 상기와 같은 경우에, 이종 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를

공지된 기술을 사용하여 동종 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드로부터 분리 및 정제시킴으로써 효율적으로 수득할 수 있다. 아미노산 변경을 2가지 유형의 항체 중쇄의 가변 영역에 도입시켜 동종이량체화된 항체와 이종이량체화된 항체간에 등전점의 차이를 생성시킴으로써, 이온 교환 크로마토그래피를 사용하여 상기 동종이량체화된 항체로부터 이종이량체화된 항체를 효율적으로 분리시키고 정제하는 방법이 보고되었다(WO 2007/114325). 단백질 A에 결합하는 마우스 IgG2a 및 단백질 A에 결합하지 않는 래트 IgG2b로부터 유래된 2가지 유형의 중쇄를 포함하는 이종이량체화된 항체를 제작함으로써, 단백질 A 크로마토그래피를 사용하여 이종이량체화된 항체를 정제하는 또 다른 방법이 보고되었다(WO 1998/050431 및 WO 1995/033844).

[0419] 더욱 또한, 이종이량체화된 항체를, 항체 중쇄의 단백질 A 결합 부위 중에 위치한 435 및 436번(EU 넘버링)의 아미노산 잔기를 Tyr 또는 His와 같은 아미노산으로 치환시켜 상이한 단백질 A 결합 친화성을 생성시킴으로써, 단백질 A 크로마토그래피를 사용하여 효율적으로 정제할 수 있다.

[0420] 본 발명에서, 아미노산 변경은 치환, 결실, 부가, 삽입 및 변형, 또는 이들의 조합 중 어느 하나를 의미한다. 본 발명에서, 아미노산 변경을 아미노산 돌연변이라 고쳐 말할 수 있다.

[0421] 아미노산 잔기의 치환시, 상이한 아미노산 잔기로의 치환을 하기에 기재된 (a) 내지 (c)와 같은 태양들을 변경시킬 목적으로 수행할 수 있다: (a) 시트-구조 또는 나선-구조 영역 중의 폴리펩타이드 주쇄 구조; (b) 표적 부위의 전기 전하 또는 소수성; 또는 (c) 측쇄의 크기.

[0422] 아미노산 잔기들을 그들의 일반적인 측쇄 성질을 근거로 하기의 그룹으로 분류한다: (a) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, 및 Ile; (b) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, 및 Gln; (c) 산성: Asp, 및 Glu; (d) 염기성: His, Lys, 및 Arg; (e) 쇄 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, 및 Pro; (f) 방향족: Trp, Tyr, 및 Phe.

[0423] 아미노산 변경을 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 다양한 방법들에 의해 생성시킨다. 상기와 같은 방법은 부위-지향된 변이도입 방법(문헌[Hashimoto-Gotoh et al., Gene 152:271-275 (1995)]; 문헌[Zoller, Meth. Enzymol. 100:468-500 (1983)]; 문헌[Kramer et al., Nucleic Acids Res. 12: 9441-9456 (1984)]); 문헌[Kramer and Fritz, Methods Enzymol. 154: 350-367 (1987)]; 및 문헌[Kunkel, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:488-492 (1985)]), PCR 돌연변이 방법, 및 카세트 돌연변이 방법을 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.

[0424] Fc 영역에 도입되는 아미노산 변경의 수는 제한되지 않는다. 몇몇 실시태양에서, 상기는 1, 2 이하, 3 이하, 4 이하, 5 이하, 6 이하, 8 이하, 10 이하, 12 이하, 14 이하, 16 이하, 18 이하, 또는 20 이하일 수 있다.

[0425] 아미노산 변경은 번역-후 변형을 포함한다. 특정한 번역-후 변형은 당 쇄의 부가 또는 결실일 수 있다. 예를 들어, IgG1 불변 영역 중 297번(EU 넘버링)의 아미노산 잔기는 당 쇄-변형될 수 있다. 상기 변형을 위한 당 쇄 구조는 제한되지 않는다. 예를 들어, 시알산을 Fc 영역의 당 쇄에 가할 수 있다(문헌[MAbs 2010 Sep-Oct, 2(5):519-527]). 일반적으로, 진핵생물 세포에서 발현된 항체는 불변 영역 중의 글리코실화를 포함한다. 예를 들어, 일부 유형의 당 쇄를 통상적으로 포유동물의 천연 항체-생산 세포 또는 항체를 암호화하는 DNA를 포함하는 발현 벡터로 형질전환된 진핵생물 세포와 같은 세포에서 발현된 항체에 가하는 것이 공지되어 있다.

[0426] 여기에 나타낸 진핵생물 세포는 효모 및 동물 세포를 포함한다. 예를 들어, CHO 세포 및 HEK293 세포는 항체-암호화 DNA를 포함하는 발현 벡터에 의한 형질전환에 사용되는 전형적인 동물 세포이다. 다른 한편으로, 글리코실화 없는 불변 영역이 또한 본 발명에 포함된다. 불변 영역이 글리코실화되지 않은 항체는 항체-암호화 유전자를 에스케리키아 콜라이와 같은 원핵생물 세포에서 발현시킴으로써 획득될 수 있다.

[0427] 더욱 또한, 본 발명의 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 다양한 분자, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 세포독성 물질로 화학적으로 변형시킬 수 있다. 폴리펩타이드의 상기와 같은 화학적 변형 방법은 당해 분야에 확립되어 있다.

[0428] 하나의 태양에서, 본 발명은 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 단리된 폴리펩타이드를 제공한다. 일부 태양에서, 상기 폴리펩타이드는 항체이다. 일부 태양에서, 상기 폴리펩타이드는 Fc 융합 단백질이다. 하나의 태양에서, 본 발명은 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 단리된 폴리펩타이드를 제공한다. 일부 태양에서, 상기 폴리펩타이드는 항체이다. 몇몇 실시태양에서, 항체는 키메릭 항체 또는 인간화된 항체이다. 항체의 기원은 특별히 제한되지 않으나, 예로서 인간 항체, 마우스 항체, 래트 항체, 및 토끼 항체가 있다. 일부 태양에서, 상기 폴리펩타이드는 Fc 융합 단백질이다.

[0429] 본 명세서에 제공된 변이체 Fc 영역을 포함하는 항체의 가변 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함하는 Fc 융합 단백질의 단백질 결합 동기는 임의의 항원을 인식할 수 있다. 상기와 같은 항체 및 융합 단백질에 의해 결합될 수

있는 항원의 예는 비제한적으로 리간드(사이토킨, 케모킨 등), 수용체, 암 항원, MHC 항원, 분화 항원, 면역글로불린, 및 면역글로불린을 부분적으로 함유하는 면역 복합체를 포함한다.

[0430] 본 발명의 변이체 Fc 영역을 함유하는 항체 또는 융합 단백질에 의해 결합되고/되거나 개시된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드와 재조합적으로 융합될 수 있는 사이토킨의 예는 비제한적으로 인터류킨 1 내지 18, 콜로니 자극 인자(G-CSF, M-CSF, GM-CSF 등), 인터페론(IFN-알파, IFN-베타, IFN-감마 등), 성장 인자(EGF, FGF, IGF, NGF, PDGF, TGF, HGF 등), 종양 괴사 인자(TNF-알파 및 TNF-베타), 림포톡신, 에리쓰로포이에틴, 렙틴, SCF, TPO, MCAF 및 BMP를 포함한다.

[0431] 본 발명의 변이체 Fc 영역을 함유하는 항체 또는 융합 단백질에 의해 결합되고/되거나 개시된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드와 재조합적으로 융합될 수 있는 케모킨의 예는 비제한적으로 CC 케모킨, 예를 들어 CCL1 내지 CCL28, CXC 케모킨, 예를 들어 CXCL1 내지 CXCL17, C 케모킨, 예를 들어 XCL1 내지 XCL2, 및 CX3C 케모킨, 예를 들어 CX3CL1을 포함한다.

[0432] 본 발명의 변이체 Fc 영역을 함유하는 항체 또는 융합 단백질에 의해 결합되고/되거나 개시된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드와 재조합적으로 융합될 수 있는 수용체의 예는 비제한적으로 수용체과, 예를 들어 조혈성장 인자 수용체과, 사이토킨 수용체과, 타이로신 키나제-형 수용체과, 세린/쓰레오닌 키나제-형 수용체과, TNF 수용체과, G 단백질-커플링된 수용체과, GPI 앵커-형 수용체과, 타이로신 포스파타제-형 수용체과, 부착인자과, 및 호르몬 수용체과에 속하는 수용체들을 포함한다. 이들 수용체과에 속하는 수용체들 및 그들의 특성들이 문헌[Cooke , ed. New Comprehesive Biochemistry Vol.18B "Hormones and their Actions Part II" pp.1-46 (1988) Elsevier Science Publishers BV]; 문헌[Patthy (Cell 61(1):13-14 (1990))]; 문헌[Ullrich (Cell 61(2):203-212 (1990))]; 문헌[Massague (Cell 69(6):1067-1070 (1992))]; 문헌[Miyajima et al. (Annu. Rev. Immunol. 10:295-331 (1992))]; 문헌[Taga et al. (FASEB J. 6:3387-3396 (1992))]; 문헌[Fantl et al. (Annu. Rev. Biochem. 62:453-481 (1993))]; 문헌[Smith et al. (Cell 76(6):959-962 (1994))]; 및 문헌[Flower (Biochim. Biophys. Acta 1422(3): 207-234 (1999))]과 같은 다수의 문서들에 기재되었다.

[0433] 상기 언급한 수용체과에 속하는 특정 수용체들의 예는 인간 또는 마우스 에리쓰로포이에틴(EPO) 수용체(문헌[Jones et al., Blood 76(1):31-35 (1990)]; 문헌[D'Andrea et al., Cell 57(2):277-285 (1989))]), 인간 또는 마우스 과립구-콜로니 자극 인자(G-CSF) 수용체(문헌[Fukunaga et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87(22):8702-8706 (1990)]), mG-CSFR(문헌[Fukunaga et al., Cell 61(2): 341-350 (1990)]), 인간 또는 마우스 쓰롬보포이에틴(TPO) 수용체(문헌[Vigon et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89(12):5640-5644 (1992)]; 문헌[Skoda et al., EMBO J. 12(7):2645-2653 (1993)]), 인간 또는 마우스 인슐린 수용체(문헌[Ullrich et al., Nature 313(6005):756-761 (1985)]), 인간 또는 마우스 Flt-3 리간드 수용체(문헌[Small et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 91(2):459-463 (1994)]), 인간 또는 마우스 혈소판-유래된 성장인자(PDGF) 수용체(문헌[Gronwald et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 85(10):3435-3439 (1988)]), 인간 또는 마우스 인터페론(IFN)-알파 및 베타 수용체(문헌[Uze et al., Cell 60(2): 225-234 (1990)]; 문헌[Novick et al., Cell 77(3):391-400 (1994)]), 인간 또는 마우스 렙틴 수용체, 인간 또는 마우스 성장 호르몬(GH) 수용체, 인간 또는 마우스 인터류킨(IL)-10 수용체, 인간 또는 마우스 인슐린-형 성장인자(IGF)-1 수용체, 인간 또는 마우스 백혈병 억제인자(LIF) 수용체, 및 인간 또는 마우스 모양체 신경영양인자(CNTF) 수용체를 포함한다.

[0434] 암 항원은 세포가 악성으로 됨에 따라 발현되는 항원이며, 또한 이를 종양-특이 항원이라 칭한다. 세포가 암성으로 될 때 세포 표면 또는 단백질 분자상에 나타나는 이상 당 쇄도 또한 암 항원이며, 이를 또한 당-쇄 암 항원이라 칭한다. 본 발명의 변이체 Fc 영역을 함유하는 항체 또는 융합 단백질에 의해 결합될 수 있는 암 항원의 예는 비제한적으로 GPC3(상기 언급된 GPI 앵커형 수용체과에 속하는 수용체이며, 또한 간암을 포함한 다수의 암에서 발현된다)(문헌[Midorikawa et al., Int. J. Cancer 103(4):455-465 (2003)])뿐만 아니라 EpCAM(폐암을 포함한 다수의 암에서 발현된다)(문헌[Linnenbach et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86(1):27-31 (1989)]), CA19-9, CA15-3, 및 시알릴 SSEA-1 (SLX)를 포함한다.

[0435] MHC 항원은 MHC 부류 I 항원 및 MHC 부류 II 항원으로 대략적으로 분류된다. MHC 부류 I 항원은 HLA-A, -B, -C, -E, -F, -G, 및 -H를 포함하고, MHC 부류 II 항원은 HLA-DR, -DQ, 및 -DP를 포함한다.

[0436] 본 발명의 변이체 Fc 영역을 함유하는 항체 또는 융합 단백질에 의해 결합되고/되거나 개시된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드와 재조합적으로 융합될 수 있는 분화 항원의 예는 비제한적으로 CD1, CD2, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD10, CD11a, CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD15s, CD16, CD18, CD19, CD20, CD21, CD23, CD25, CD28, CD29, CD30, CD32, CD33, CD34, CD35, CD38, CD40, CD41a, CD41b, CD42a, CD42b, CD43, CD44, CD45,

CD45RO, CD48, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD51, CD54, CD55, CD56, CD57, CD58, CD61, CD62E, CD62L, CD62P, CD64, CD69, CD71, CD73, CD95, CD102, CD106, CD122, CD126, 및 CDw130을 포함한다.

[0437] 면역글로불린은 IgA, IgM, IgD, IgG 및 IgE를 포함한다. 면역 복합체는 상기 면역글로불린 중 적어도 어느 하나의 성분을 포함한다.

[0438] 본 발명의 변이체 Fc 영역을 함유하는 항체 또는 융합 단백질에 의해 결합되고/되거나 개시된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드와 재조합적으로 융합될 수 있는 항원의 다른 예는 비제한적으로 17-IA, 4-1BB, 4Dc, 6-케토-PGF1a, 8-아이소-PGF2a, 8-옥소-dG, A1 아데노신 수용체, A33, ACE, ACE-2, 액티빈, 액티빈 A, 액티빈 AB, 액티빈 B, 액티빈 C, 액티빈 RIA, 액티빈 RIA ALK-2, 액티빈 RIB ALK-4, 액티빈 RIIA, 액티빈 RIIB, ADAM, ADAM10, ADAM12, ADAM15, ADAM17/TACE, ADAM8, ADAM9, ADAMTS, ADAMTS4, ADAMTS5, 어드레신, aFGF, ALCAM, ALK, ALK-1, ALK-7, 알파-1-안티트립신, 알파-V/베타-1 길항물질, ANG, Ang, APAF-1, APE, APJ, APP, APRIL, AR, ARC, ART, 알테민, 항-Id, ASPARTIC, 심방성 나트륨이뇨 펩타이드, av/b3 인테그린, Axl, b2M, B7-1, B7-2, B7-H, B-림프구 자극인자(BlyS), BACE, BACE-1, Bad, BAFF, BAFF-R, Bag-1, BAK, Bax, BCA-1, BCAM, Bc1, BCMA, BDNF, b-ECGF, bFGF, BID, Bik, BIM, BLC, BL-CAM, BLK, BMP, BMP-2 BMP-2a, BMP-3 오스테오제닌, BMP-4, BMP-2b, BMP-5, BMP-6 Vgr-1, BMP-7 (OP-1), BMP-8 (BMP-8a, OP-2), BMPR, BMPR-IA (ALK-3), BMPR-IB (ALK-6), BRK-2, RPK-1, BMPR-II (BRK-3), BMP, b-NGF, BOK, 봄베신, 골-유래된 신경영양인자, BPDE, BPDE-DNA, BTC, 보체인자 3 (C3), C3a, C4, C5, C5a, C10, CA125, CAD-8, 칼시토닌, cAMP, 발암배아성 항원(CEA), 암 관련 항원, 카텝신 A, 카텝신 B, 카텝신 C/DPPI, 카텝신 D, 카텝신 E, 카텝신 H, 카텝신 L, 카텝신 O, 카텝신 S, 카텝신 V, 카텝신 X/Z/P, CBL, CCI, CCK2, CCL, CCL1, CCL11, CCL12, CCL13, CCL14, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL2, CCL20, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCL26, CCL27, CCL28, CCL3, CCL4, CCL5, CCL6, CCL7, CCL8, CCL9/10, CCR, CCR1, CCR10, CCR11, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CD1, CD2, CD3, CD3E, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD10, CD11a, CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD16, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD25, CD27L, CD28, CD29, CD30, CD30L, CD32, CD33 (p67 protein), CD34, CD38, CD40, CD40L, CD44, CD45, CD46, CD49a, CD52, CD54, CD55, CD56, CD61, CD64, CD66e, CD74, CD80 (B7-1), CD89, CD95, CD123, CD137, CD138, CD140a, CD146, CD147, CD148, CD152, CD164, CEACAM5, CFTR, cGMP, CINC, 보툴리늄 독소, 클로스트리듐 페르프린젠스 독소, CKb8-1, CLC, CMV, CMV UL, CNTF, CNTN-1, COX, C-Ret, CRG-2, CT-1, CTACK, CTGF, CTLA-4, CX3CL1, CX3CR1, CXCL, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL4, CXCL5, CXCL6, CXCL7, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCL14, CXCL15, CXCL16, CXCR, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, 사이토케라틴 종양 관련 항원, DAN, DCC, DcR3, DC-SIGN, 보체 조절인자(붕괴 촉진인자), des(1-3)-IGF-I(뇌 IGF-1), Dhh, 디곡신, DNAM-1, Dnase, Dpp, DPPIV/CD26, Dtk, ECAD, EDA, EDA-A1, EDA-A2, EDAR, EGF, EGFR (ErbB-1), EMA, EMMPRIN, ENA, 엔도텔린 수용체, 엔케팔리나제, eNOS, Eot, 에오탁신 1, EpCAM, 에프린 B2/EphB4, EPO, ERCC, E-셀렉틴, ET-1, 인자 IIa, 인자 VII, 인자 VIIIc, 인자 IX, 섬유아세포 활성화 단백질(FAP), Fas, FcR1, FEN-1, 페리틴, FGF, FGF-19, FGF-2, FGF3, FGF-8, FGFR, FGFR-3, 피브린, FL, FLIP, Flt-3, Flt-4, 여포 자극 호르몬, 프랙탈카인, FZD1, FZD2, FZD3, FZD4, FZD5, FZD6, FZD7, FZD8, FZD9, FZD10, G250, Gas6, GCP-2, GCSF, GD2, GD3, GDF, GDF-1, GDF-3 (Vgr-2), GDF-5 (BMP-14, CDMP-1), GDF-6 (BMP-13, CDMP-2), GDF-7 (BMP-12, CDMP-3), GDF8(마이오스타틴), GDF-9, GDF-15 (MIC-1), GDNF, GFAP, GFRa-1, GFR-알파1, GFR-알파2, GFR-알파3, GITR, 글루카곤, Glut4, 당단백질 IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), GM-CSF, gp130, gp72, GRO, 성장 호르몬 방출 호르몬, 합텐(NP-cap 또는 NIP-cap), HB-EGF, HCC, HCMV gB 외막 당단백질, HCMV gH 외막 당단백질, HCMV UL, 조혈성장인자(HGF), Hep B gp120, 헤파라나제, Her2, Her2/neu (ErbB-2), Her3 (ErbB-3), Her4 (ErbB-4), 헤르페스 단순 바이러스(HSV) gB 당단백질, HSV gD 당단백질, HGFA, 고분자량 흑색종-관련 항원(HMW-MAA), HIV gp120, HIV IIIB gp 120 V3 고리, HLA, HLA-DR, HM1.24, HMFG PEM, HRG, Hrk, 인간 심장 마이오신, 인간 거대세포바이러스(HCMV), 인간 성장 호르몬(HGH), HVEM, I-309, IAP, ICAM, ICAM-1, ICAM-3, ICE, ICOS, IFNg, Ig, IgA 수용체, IgE, IGF, IGF 결합 단백질, IGF-1R, IGFBP, IGF-I, IGF-II, IL, IL-1, IL-1R, IL-2, IL-2R, IL-4, IL-4R, IL-5, IL-5R, IL-6, IL-6R, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, IL-18R, IL-23, 인터페론(IFN)-알파, IFN-베타, IFN-감마, 인히빈, iNOS, 인슐린 A 쇄, 인슐린 B 쇄, 인슐린-유사 성장 인자1, 인테그린 알파2, 인테그린 알파3, 인테그린 알파 4, 인테그린 알파4/베타1, 인테그린 알파4/베타7, 인테그린 알파5 (알파 V), 인테그린 알파5/베타1, 인테그린 알파5/베타3, 인테그린 알파6, 인테그린 베타1, 인테그린 베타2, 인터페론 감마, IP-10, I-TAC, JE, 칼리크레인 2, 칼리크레인 5, 칼리크레인 6, 칼리크레인 11, 칼리크레인 12, 칼리크레인 14, 칼리크레인 15, 칼리크레인 L1, 칼리크레인 L2, 칼리크레인 L3, 칼리크레인 L4, KC, KDR, 각질세포 성장 인자(KGF), 라미닌 5, LAMP, LAP, LAP (TGF-1), 잠복성 TGF-1, 잠복성 TGF-1 bp1, LBP, LDGF, LECT2, 레프티, 루이스-Y 항원, 루이스

-Y 관련 항원, LFA-1, LFA-3, Lfo, LIF, LIGHT, 지단백질, LIX, LKN, Lptn, L-셀렉틴, LT-a, LT-b, LTB4, LTBP-1, 폐 표면, 황체 호르몬, 림포톡신 베타 수용체, Mac-1, MAdCAM, MAG, MAP2, MARC, MCAM, MCK-2, MCP, M-CSF, MDC, Mer, 메탈로프로테아제, MGDF 수용체, MGMT, MHC (HLA-DR), MIF, MIG, MIP, MIP-1-알파, MK, MMAC1, MMP, MMP-1, MMP-10, MMP-11, MMP-12, MMP-13, MMP-14, MMP-15, MMP-2, MMP-24, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MPIF, Mpo, MSK, MSP, 뮤신 (Muc1), MUC18, 뮬러리안-억제 물질, Mug, MuSK, NAIP, NAP, NCAD, N-카데린, NCA 90, NCAM, 네프릴리신, 뉴로트로핀-3, -4, 또는 -6, 뉴르투린, 신경성장인자(NGF), NGFR, NGF-베타, nNOS, NO, NOS, Npn, NRG-3, NT, NTN, OB, OGG1, OPG, OPN, OSM, OX40L, OX40R, p150, p95, PADPr, 부갑상선 호르몬, PARC, PARP, PBR, PBSF, PCAD, P-카데린, PCNA, PDGF, PDK-1, PECAM, PEM, PF4, PGE, PGF, PGI2, PGJ2, PIN, PLA2, 태반 알칼리성 포스파타제(PLAP), PIGF, PLP, PP14, 프로인슐린, 프로렐락신, 단백질 C, PS, PSA, PSCA, 전립선-특이성 막 항원 (PSMA), PTEN, PTHrp, Ptk, PTN, R51, RANK, RANKL, RANTES, 렐락신 A 쇄, 렐락신 B 쇄, 레닌, 호흡기 세포 융합 바이러스(RSV) F, RSV Fgp, Ret, 류머티스 인자, RLIP76, RPA2, RSK, S100, SCF/KL, SDF-1, SERINE, 혈청 알부민, sFRP-3, Shh, SIGIRR, SK-1, SLAM, SLPI, SMAC, SMDF, SMOH, SOD, SPARC, Stat, STEAP, STEAP-II, TACE, TACI, TAG-72 (종양-관련 당단백질-72), TARC, TCA-3, T-세포 수용체(예를 들어 T-세포 수용체 알파/베타), TdT, TECK, TEM1, TEM5, TEM7, TEM8, TERT, 고환 PLAP-유사 알칼리성 포스파타제, TfR, TGF, TGF-알파, TGF-베타, TGF-베타 범 특이적, TGF-베타RI (ALK-5), TGF-베타RII, TGF-베타 RIIb, TGF-베타RIII, TGF-베타1, TGF-베타2, TGF-베타3, TGF-베타4, TGF-베타5, 트롬빈, 흉선 Ck-1, 갑상선-자극 호르몬, Tie, TIMP, TIQ, 조직 인자, TMEFF2, Tmpo, TMPRSS2, TNF, TNF-알파, TNF-알파베타, TNF-베타2, TNFc, TNF-RI, TNF-RII, TNFRSF10A (TRAIL R1 Apo-2, DR4), TNFRSF10B (TRAIL R2 DR5, KILLER, TRICK-2A, TRICK-B), TNFRSF10C (TRAIL R3 DcR1, LIT, TRID), TNFRSF10D (TRAIL R4 DcR2, TRUNDD), TNFRSF11A (RANK ODF R, TRANCE R), TNFRSF11B (OPG OCIF, TR1), TNFRSF12 (TWEAK R FN14), TNFRSF13B (TACI), TNFRSF13C (BAFF R), TNFRSF14 (HVEM ATAR, HveA, LIGHT R, TR2), TNFRSF16 (NGFR p75NTR), TNFRSF17 (BCMA), TNFRSF18 (GITR AITR), TNFRSF19 (TROY TAJ, TRADE), TNFRSF19L (RELT), TNFRSF1A (TNF RI CD120a, p55-60), TNFRSF1B (TNF RII CD120b, p75-80), TNFRSF26 (TNFRH3), TNFRSF3 (LTbR TNF RIII, TNFC R), TNFRSF4 (OX40 ACT35, TXGP1 R), TNFRSF5 (CD40 p50), TNFRSF6 (Fas Apo-1, APT1, CD95), TNFRSF6B (DcR3 M68, TR6), TNFRSF7 (CD27), TNFRSF8 (CD30), TNFRSF9 (4-1BB CD137, ILA), TNFRSF21 (DR6), TNFRSF22 (DcTRAIL R2 TNFRH2), TNFRST23 (DcTRAIL R1 TNFRH1), TNFRSF25 (DR3 Apo-3, LARD, TR-3, TRAMP, WSL-1), TNFSF10 (TRAIL Apo-2 리간드, TL2), TNFSF11 (TRANCE/RANK 리간드 ODF, OPG 리간드), TNFSF12 (TWEAK Apo-3 리간드, DR3 리간드), TNFSF13 (APRIL TALL2), TNFSF13B (BAFF BLYS, TALL1, THANK, TNFSF20), TNFSF14 (LIGHT HVEM 리간드, LTg), TNFSF15 (TL1A/VEGI), TNFSF18 (GITR 리간드 AITR 리간드, TL6), TNFSF1A (TNF-a 코넥틴, DIF, TNFSF2), TNFSF1B (TNF-b LTa, TNFSF1), TNFSF3 (LTb TNFC, p33), TNFSF4 (OX40 리간드 gp34, TXGP1), TNFSF5 (CD40 리간드 CD154, gp39, HIGM1, IMD3, TRAP), TNFSF6 (Fas 리간드 Apo-1 리간드, APT1 리간드), TNFSF7 (CD27 리간드 CD70), TNFSF8 (CD30 리간드 CD153), TNFSF9 (4-1BB 리간드 CD137 리간드), TP-1, t-PA, Tpo, TRAIL, TRAIL R, TRAIL-R1, TRAIL-R2, TRANCE, 트랜스페린 수용체, TRF, Trk, TROP-2, TSG, TSLP, 종양 관련 항원 CA125, 종양 관련 항원 루이스-Y 관련 탄수화물, TWEAK, TXB2, Ung, uPAR, uPAR-1, 유로키나제, VCAM, VCAM-1, VECAD, VE-카데린, VE-카데린-2, VEFGR-1 (flt-1), VEGF, VEGFR, VEGFR-3 (flt-4), VEGI, VIM, 바이러스 항원, VLA, VLA-1, VLA-4, VNR 인테그린, 폰 빌레브란트 인자, WIF-1, WNT1, WNT2, WNT2B/13, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, WNT10A, WNT10B, WNT11, WNT16, XCL1, XCL2, XCR1, XCR1, XEDAR, XIAP, XPD, HMGB1, IgA, A 베타, CD81, CD97, CD98, DDR1, DKK1, EREG, Hsp90, IL-17/IL-17R, IL-20/IL-20R, 산화된 LDL, PCSK9, 프리칼리크레인, RON, TMEM16F, SOD1, 크로모그라닌 A, 크로모그라닌 B, tau, VAP1, 고 분자량 키니노겐, IL-31, IL-31R, Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3, Nav1.4, Nav1.5, Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9, EPCR, C1, C1q, C1r, C1s, C2, C2a, C2b, C3, C3a, C3b, C4, C4a, C4b, C5, C5a, C5b, C6, C7, C8, C9, 인자 B, 인자 D, 인자 H, 프로페르딘, 스클레로스틴, 피브리노겐, 피브린, 프로트롬빈, 트롬빈, 조직 인자, 인자 V, 인자 Va, 인자 VII, 인자 VIIa, 인자 VIII, 인자 VIIIa, 인자 IX, 인자 IXa, 인자 X, 인자 Xa, 인자 XI, 인자 XIa, 인자 XII, 인자 XIIa, 인자 XIII, 인자 XIIIa, TFPI, 안티트롬빈 III, EPCR, 트롬보모듈린, TAPI, tPA, 플라스미노겐, 플라스민, PAI-1, PAI-2, GPC3, 스니데칸-1, 스니데칸-2, 스니데칸-3, 스니데칸-4, LPA, 및 S1P; 및 호르몬 및 성장 인자에 대한 수용체를 포함한다.

[0439] 본 명세서에서 논의되는 바와 같이, 하나 이상의 아미노산 잔기 변경은 그의 항원-결합 활성을 유지하는 한 가변 영역을 구성하는 아미노산 서열 중에서 허용된다. 가변 영역 아미노산 서열을 변경할 때 변경 부위 및 변경되는 아미노산의 수에 대한 특별한 제한은 없다. 예를 들어, CDR 및/또는 FR 중에 존재하는 아미노산을 적합하게 변경시킬 수 있다. 가변 영역 중의 아미노산을 변경시키는 경우, 상기 결합 활성을 바람직하게는 특정한 한

계 없이 유지시키며; 예를 들어 변경전에 비해, 상기 결합 활성은 50% 이상, 80% 이상, 및 100% 이상일 수 있다. 더욱 또한, 상기 결합 활성을 아미노산 변경에 의해 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 상기 결합 활성은 변경전의 경우보다 2-, 5-, 10-배 더 높을 수 있다. 아미노산 서열의 변경은 아미노산 잔기 치환, 부가, 결실 및 변형 중 적어도 하나일 수 있다.

[0440] 예를 들어, 가변 영역의 N-말단 글루타민의 피로글루타밀화에 의한 피로글루탐산으로의 변형은 당해 분야의 숙련가들에게 충분히 공지된 변형이다. 따라서, 상기 중쇄 N 말단이 글루타민인 경우, 본 명세서에 기재된 항체는 상기 글루타민이 피로글루탐산으로 변형되는 가변 영역을 포함할 수 있다.

[0441] 본 명세서에 기재된 항체 가변 영역은 임의의 서열을 가질 수 있으며, 상기 영역은 임의의 기원, 예를 들어 마우스 항체, 래트 항체, 토끼 항체, 염소 항체, 낙타 항체, 이들 비-인간 항체의 인간화에 의해 생성된 인간화된 항체, 및 인간 항체의 항체 가변 영역일 수 있다. 더욱 또한, 이들 항체는 그들의 항원 결합, 약동학, 안정성 및 면역원성을 개선시키기 위해 그들의 가변 영역내로 도입된 다양한 아미노산 치환을 가질 수 있다. 가변 영역은 항원 결합에서 그의 pH 의존성으로 인해 항원에 반복해서 결합할 수 있다(WO 2009/125825).

[0442] 카파 쇄 및 람다 쇄는 항체 경쇄 불변 영역 중에 존재하며, 상기 중 어느 하나가 허용될 수 있다. 더욱 또한, 이들 쇄는 일부 아미노산 변경, 예를 들어 치환, 결실, 부가 및/또는 삽입을 가질 수 있다.

[0443] 더욱 또한, 본 명세서에 기재된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 다른 단백질, 예를 들어 생리학적으로 활성인 펩타이드에 연결시킴으로써 Fc 융합 단백질로 제조할 수 있다. 상기와 같은 융합 단백질은 상기 변이체 Fc 영역을 포함하는 적어도 2개의 폴리펩타이드의 다량체일 수 있다. 상기 다른 단백질의 예는 수용체, 부착 분자, 리간드 및 효소를 포함하나, 이들로 제한되지 않는다.

[0444] Fc 융합 단백질의 예는 표적 분자에 결합하는 수용체에 대한 Fc 영역과 융합된 단백질, 예를 들어 TNFR-Fc 융합 단백질, IL1R-Fc 융합 단백질, VEGFR-Fc 융합 단백질, 및 CTLA4-Fc 융합 단백질을 포함한다(문헌[Economides et al,. Nat. Med. 9(1):47-52 (2003)]; 문헌[Dumont et al., BioDrugs. 20(3):151-60 (2006)]). 더욱 또한, 융합되는 단백질은 표적 결합 활성을 갖는 다른 분자, 예를 들어 scFvs(WO 2005/037989), 단일-도메인 항체(WO 2004/058821; WO 2003/002609), 항체-형 분자(문헌[Davinder, Curr. Op. Biotech. 17:653-658 (2006)]; 문헌[Current Opinion in Biotechnology 18:1-10 (2007)]; 문헌[Nygren et al., Curr. Op. Struct. Biol. 7:463-469 (1997)]; 및 문헌[Hoss. Protein Science 15:14-27 (2006)]), 예를 들어 DARPins(WO 2002/020565), 애피바디(Affibody)(WO 1995/001937), 아비머(Avimer)(WO 2004/044011; WO 2005/040229), 및 애드넥틴(Adnectin)(WO 2002/032925)일 수 있다. 더욱 또한, 항체 및 Fc 융합 단백질은 다중특이성일 수 있으며 다수 유형의 표적 분자 또는 에피토프에 결합할 수 있다.

[0445] B. 재조합 방법 및 조성물

[0446] 항체를 예를 들어 미국특허 제 4,816,567 호에 개시된 바와 같이 재조합 방법 및 조성물을 사용하여 생성시킬 수 있다. 하나의 실시태양에서, 본 명세서에 개시된 항-마이오스타틴 항체를 암호화하는 단리된 핵산을 제공한다. 또 다른 실시태양에서 본 명세서에 기재된 변이체 Fc 영역 또는 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화하는 단리된 핵산을 제공한다. 상기와 같은 핵산은 항체(예를 들어 상기 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화할 수 있다. 추가의 실시태양에서, 상기와 같은 핵산을 포함하는 하나 이상의 벡터(예를 들어 발현 벡터)를 제공한다. 추가의 실시태양에서, 상기와 같은 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 하나의 상기와 같은 실시태양에서, 숙주 세포는 (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 상기 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 상기 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제1 벡터 및 상기 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 포함하는 제2 벡터를 포함한다(예를 들어 이들 벡터로 형질전환되었다). 하나의 실시태양에서, 상기 숙주 세포는 진핵생물, 예를 들어 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 림프양 세포(예를 들어 Y0, NS0, 및 Sp20 세포)이다. 하나의 실시태양에서, 항-마이오스타틴 항체의 제조 방법을 제공하며, 여기에서 상기 방법은 항체의 발현에 적합한 조건하에서, 상기에 제공된 바와 같은, 상기 항체를 암호화하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하고, 임의로 상기 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 상기 항체를 회수함을 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 변이체 Fc 영역 또는 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 제조 방법을 제공하며, 여기에서 상기 방법은 폴리펩타이드의 발현에 적합한 조건하에서 상기에 제공된 바와 같은 폴리펩타이드, 예를 들어 항체, Fc 영역 또는 변이체 Fc 영역을 암호화하는 핵산(들)을 포함하는 숙주 세포를 배양하고, 임의로 상기 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 상기 폴리펩타이드를 회수함을 포함한다.

[0447] 항-마이오스타틴 항체의 재조합 생성을 위해서, 예를 들어 상술한 바와 같은, 항체를 암호화하는 핵산을 단리하고 추가의 클로닝 및/또는 숙주 세포에서의 발현을 위해 하나 이상의 벡터 내로 삽입한다. Fc 영역의 재조합 생성을 위해서, Fc 영역을 암호화하는 핵산을 단리하고 이를 숙주 세포에서 추가의 클로닝 및/또는 발현을 위해 하나 이상의 벡터에 삽입한다. 상기와 같은 핵산을 통상적인 과정을 사용하여(예를 들어 상기 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 탐침을 사용함으로써) 쉽게 단리하고 서열분석할 수 있다.

[0448] 항체-암호화 벡터의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 본 발명에 개시된 원핵생물 또는 진핵생물 세포를 포함한다. 예를 들어, 항체를, 특히 글리코실화 및 Fc 효과기 기능이 필요하지 않은 경우, 세균에서 생성시킬 수 있다. 세균에서의 항체 단편 및 폴리펩타이드의 발현에 대해서, 예를 들어 미국특허 제 5,648,237 호, 미국특허 제 5,789,199 호 및 미국특허 제 5,840,523 호를 참조하시오. (또한 에스케리키아 콜라이에서의 항체 단편의 발현을 개시하는 문헌[Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248, B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, (2003), pp. 245-254]을 참조하시오). 발현 후에, 상기 항체를 용액 분획 중 세균 세포 페이스트로부터 단리하고 추가로 정제할 수 있다.

[0449] 원핵생물 외에, 진핵 미생물, 예를 들어 섬유상 진균 또는 효모, 예를 들어 글리코실화 경로가 "인간화되어" 부분적인 또는 완전한 인간 글리코실화 패턴을 갖는 항체를 생산하는 진균 및 효모 균주가 항체-암호화 벡터에 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 문헌[Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414(2004)]; 및 문헌[Li et al., Nat. Biotech. 24:210-215(2006)]을 참조하시오.

[0450] 글리코실화된 항체의 발현에 적합한 숙주 세포는 또한 다세포 유기체(무척추동물 및 척추동물)로부터 유래된다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포이다. 특히 스포도프테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*) 세포의 형질감염을 위해, 곤충 세포와 함께 사용될 수 있는 다수의 바큘로바이러스 균주가 동정되었다.

[0451] 식물 세포 배양물을 또한 숙주로서 사용할 수 있다. 예를 들어 미국특허 제 5,959,177 호, 미국특허 제 6,040,498 호, 미국특허 제 6,420,548 호, 미국특허 제 7,125,978 호 및 미국특허 제 6,417,429 호(트랜스제닉 식물에서 항체를 생성시키기 위한 플랜티바디스(PLANTIBODIES)(상표) 기술을 개시한다)를 참조하시오.

[0452] 척추동물 세포를 또한 숙주로서 사용할 수 있다. 예를 들어 현탁액에서 증식시키기에 적합한 포유동물 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 SV40(COS-7)에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 계통; 인간 배아 신장 계통(예를 들어 문헌[Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)]에 개시된 바와 같은 293 또는 293 세포); 아기 햄스터 신장 세포(BHK); 마우스 세르톨리 세포(예를 들어 문헌[Mather, Biol. Reprod. 23:243-252 (1980)]에 개시된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포(CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포(VERO-76); 인간 자궁경부 암종 세포(HELA); 개 신장 세포(MDCK; 버팔로 래트 간세포(BRL 3A); 인간 폐세포(W138); 인간 간세포(Hep G2); 마우스 유방 종양(MMT 060562); 예를 들어 문헌[Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)]에 개시된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, 예를 들어 DHFR$^-$ CHO 세포(문헌[Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)]); 및 골수종 세포주, 예를 들어 Y0, NS0 및 Sp2/0를 포함한다. 항체 생산에 적합한 몇몇 포유동물 숙주 세포주에 대한 재고찰에 대해서, 예를 들어 문헌[Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C.Lo, (ed.), Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268(2003)]을 참조하시오.

[0453] pH-의존성 특성을 갖는 항체를 선별 방법 및/또는 변이도입 방법, 예를 들어 WO 2009/125825에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 획득할 수 있다. 상기 선별 방법은 pH-의존성 결합 특성을 갖는 항체를 특정 항원에 특이적인 항체 집단내에서 식별하는 임의의 과정을 포함할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 상기 선별 방법은 산성 및 중성 pH 모두에서 초기 항체 집단내 개별 항체의 하나 이상의 결합 매개변수(예를 들어 KD 또는 kd)를 측정함을 포함할 수 있다. 상기 항체의 결합 매개변수를 예를 들어 표면 플라스몬 공명, 또는 특정 항원에 대한 항체의 결합 특성의 정량적 또는 정성적 평가를 허용하는 임의의 다른 분석 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 상기 선별 방법은 2 이상의 산성/중성 KD 비로 항원에 결합하는 항체를 식별함을 포함할 수 있다. 추가의 실시태양에서, 상기 선별 방법은 2 이상의 pH 5.8/pH 7.4 KD 비로 항원에 결합하는 항체를 식별함을 포함할 수 있다. 한편으로, 상기 선별 방법은 2 이상의 산성/중성 kd 비로 항원에 결합하는 항체를 식별함을 포함할 수 있다. 추가의 실시태양에서, 상기 선별 방법은 2 이상의 pH 5.8/pH 7.4 kd 비로 항원에 결합하는 항체를 식별함을 포함할 수 있다.

[0454] 또 다른 실시태양에서, 상기 변이도입 방법은 항원에 대한 항체의 pH-의존성 결합을 증대시키기 위해 상기 항체의 중쇄 및/또는 경쇄내 아미노산의 결실, 치환 또는 부가를 통합시킴을 포함할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 상기 변이도입을 상기 항체의 하나 이상의 가변 도메인내, 예를 들어 하나 이상의 HVR(예를 들어 CDR)내에서 수행할 수 있다. 예를 들어, 상기 변이도입은 상기 항체의 하나 이상의 HVR(예를 들어 CDR)내 아미노산의 또 다른 아미노산에 의한 치환을 포함할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 상기 변이도입은 상기 항체의 적어도 하나의 HVR(예를 들어 CDR) 중의 하나 이상의 아미노산을 히스티딘으로 치환시킴을 포함할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, "증대된 pH-의존성 결합"은 상기 항체의 돌연변이된 버전이 변이도입 전의 상기 항체의 원래의 "모"(즉 덜 pH-의존성) 버전보다 더 큰 산성/중성 KD 비, 또는 더 큰 산성/중성 kd 비를 나타냄을 의미한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 항체의 돌연변이된 버전은 2 이상의 산성/중성 KD 비를 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 항체의 돌연변이된 버전은 2 이상의 pH 5.8/pH 7.4 KD 비를 갖는다. 한편으로, 상기 항체의 돌연변이된 버전은 2 이상의 산성/중성 kd 비를 갖는다. 추가의 실시태양에서, 상기 항체의 돌연변이된 버전은 2 이상의 pH 5.8/pH 7.4 kd 비를 갖는다.

[0455] 다클론 항체는 바람직하게는 관련 항원 및 항원보강제의 다중 피하(sc) 또는 복강내(ip) 주사에 의해 동물에서 발생된다. 상기 관련 항원을 면역시키려는 종에서 면역원성인 단백질, 예를 들어 키홀 림펫 헤모시아닌, 혈청 알부민, 소 티로글로불린, 또는 대두 트립신 억제제에 이작용성 또는 유도체화제, 예를 들어 말레이미도벤조일 설포숙신이미드 에스터(시스테인 잔기를 통한 접합), N-하이드록시숙신이미드(리신 잔기를 통한), 글루타르알데하이드, 숙신산 무수물, $SOCl_2$, 또는 $R^1N=C=NR$(여기에서 R 및 R^1은 상이한 알킬기이다)을 사용하여 접합시키는 것이 유용할 수 있다.

[0456] 동물(대개는 비-인간 포유동물)을, 예를 들어 100 μg 또는 5 μg의 단백질 또는 접합체(각각 토끼 또는 마우스에 대해서)를 3 부피의 프로인트 완전 항원보강제와 결합시키고 상기 용액을 다수의 부위에 피내 주사함으로써 상기 항원, 면역원 접합체 또는 유도체에 대해 면역시킨다. 1개월 후에 상기 동물을 프로인트 완전 항원보강제 중의 펩타이드 또는 접합체의 원래량의 1/5 내지 1/10로 다수의 부위에서 피하 주사에 의해 추가접종한다. 7 내지 14일 후에 상기 동물을 채혈하고 혈청을 항체 역가에 대해 분석한다. 동물들을 역가 평탄역까지 추가접종한다. 바람직하게는, 상기 동물을, 동일 항원이지만 상이한 단백질에 및/또는 상이한 가교결합 시약을 통해 접합된 접합체로 추가접종한다. 접합체를 또한 단백질 융합물로서 재조합 세포 배양물 중에서 제조할 수 있다. 또한, 알룸과 같은 응집제가 상기 면역 응답을 증대시키는데 적합하게 사용된다.

[0457] 단클론 항체를 실질적으로 균일한 항체의 집단으로부터 획득한다, 즉 상기 집단을 포함하는 개별적인 항체들은, 소량으로 존재할 수 있는 가능한 천연 돌연변이 및/또는 번역-후 변형(예를 들어 이성체화, 아미드화)을 제외하고 동일하다. 따라서, 상기 "단클론"이라는 수식어는 상기 항체의 특성이 별개의 항체들의 혼합물은 아님을 가리킨다.

[0458] 예를 들어, 상기 단클론 항체를 문헌[Kohler et al., Nature 256(5517): 495-497(1975)]에 최초로 기재된 하이브리도마 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 상기 하이브리도마 방법에서, 마우스 또는 다른 적합한 숙주 동물, 예를 들어 햄스터를 본 명세서에서 상기에 기재된 바와 같이 면역시켜, 상기 면역에 사용된 단백질에 특이적으로 결합할 항체를 생성시키거나 또는 생성시킬 수 있는 림프구를 유도한다. 한편으로, 림프구를 시험관내에서 면역시킬 수도 있다.

[0459] 상기 면역화제는 전형적으로 항원 단백질 또는 그의 융합 변이체를 포함할 것이다. 일반적으로 인간 기원의 세포가 필요한 경우 말초 혈액 림프구(PBL)가 사용되거나, 또는 비-인간 포유동물 공급원이 필요한 경우 비장 세포 또는 림프절 세포가 사용된다. 이어서 상기 림프구를 적합한 융합제, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 불멸화된 세포주와 융합시켜 하이브리도마 세포를 형성시킨다(문헌[Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press (1986), pp. 59-103]).

[0460] 불멸화된 세포주는 대개 설치류, 소 및 인간 기원의 형질전환된 포유동물 세포, 특히 골수종 세포이다. 대개, 래트 또는 마우스 골수종 세포주가 사용된다. 상기와 같이 제조된 하이브리도마 세포를, 바람직하게는 융합되지 않은, 모 골수종 세포의 생육 또는 생존을 억제하는 하나 이상의 물질을 함유하는 적합한 배양 배지 중에 시딩하고 생육시킨다. 예를 들어, 상기 모 골수종 세포가 하이포잔틴 구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라제(HGPRT 또는 HPRT) 효소가 없는 경우, 상기 하이브리도마를 위한 배양 배지는 전형적으로는 하이포잔틴, 아미노프테린 및 티미딘(HAT 배지)(HGPRT-결핍 세포의 생육을 방지하는 물질이다)을 포함할 것이다.

[0461] 바람직한 불멸화된 골수종 세포는 효율적으로 융합하고, 상기 선택된 항체-생성 세포에 의한 항체의 안정한 고-

수준 생성을 지원하며, HAT 배지와 같은 배지에 민감한 것들이다. 이들 중에서, 쥐 골수종 세포주, 예를 들어 MOPC-21 및 MPC-11 마우스 종양(미국 캘리포니아주 샌디에고 소재 소크 인스티튜트 셀 디스트리뷰션 센터(Salk Institute Cell Distribution Center)로부터 입수할 수 있다) 및 SP-2(및 그의 유도체, 예를 들어 X63-Ag8-653)(미국 버지니아주 마나사스 소재 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션으로부터 입수할 수 있다)로부터 유래된 것들이 바람직하다. 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주가 또한 인간 단클론 항체의 생성에 대해서 기재되었다(문헌[Kozbor et al. J. Immunol. 133(6):3001-3005 (1984)]; 문헌[Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 51-63 (1987)]).

[0462] 하이브리도마 세포가 생육하는 배양 배지를 항원에 대한 단클론 항체의 생성에 대해서 분석한다. 바람직하게, 하이브리도마 세포에 의해 생성된 단클론 항체의 결합 특이성을 면역침전에 의해서 또는 시험관내 결합 분석, 예를 들어 방사성면역분석(RIA) 또는 효소-결합된 면역흡수 분석(ELISA)에 의해서 측정한다. 상기와 같은 기법 및 분석은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 결합 친화성을 문선(Munson)의 스캣차드(Scatchard) 분석(문헌[Anal. Biochem. 107(1):220-239 (1980)])에 의해 측정할 수 있다.

[0463] 목적하는 특이성, 친화성, 및/또는 활성의 항체를 생산하는 하이브리도마 세포를 식별한 후에, 클론들을 제한 희석 과정에 의해 서브클로닝하고 표준 방법(상기 고딩(Goding))에 의해 생육시킬 수 있다. 상기 목적에 적합한 배양 배지는 예를 들어 D-MEM 또는 RPMI-1640 배지를 포함한다. 또한, 상기 하이브리도마 세포를 포유동물에서 종양으로서 생체내에서 생육시킬 수 있다.

[0464] 상기 서브클론에 의해 분비된 단클론 항체를 적합하게는 상기 배양 배지, 복수액, 또는 혈청으로부터 통상적인 면역글로불린 정제 과정, 예를 들어 단백질 A-세파로스, 하이드록시아파타이드 크로마토그래피, 젤 전기영동, 투석, 또는 친화성 크로마토그래피에 의해 분리시킨다.

[0465] 항체를, 적합한 숙주 동물을 항원에 대해 면역시킴으로써 생성시킬 수 있다. 하나의 실시태양에서, 상기 항원은 전장 마이오스타틴을 포함하는 폴리펩타이드이다. 하나의 실시태양에서, 상기 항원은 잠복성 마이오스타틴을 포함하는 폴리펩타이드이다. 하나의 실시태양에서, 상기 항원은 마이오스타틴 프로펩타이드를 포함하는 폴리펩타이드이다. 하나의 실시태양에서, 상기 항원은 마이오스타틴 프로펩타이드(서열번호 78)의 21 내지 100번 위치의 아미노산에 상응하는 영역을 포함하는 폴리펩타이드이다. 하나의 실시태양에서, 상기 항원은 마이오스타틴 프로펩타이드(서열번호 78)의 21-80, 41-100, 21-60, 41-80, 61-100, 21-40, 41-60, 61-80, 또는 81-100번 위치의 아미노산들을 포함하는 폴리펩타이드이다. 또한 본 발명은 동물을 상기 항원에 대해 면역시킴으로써 생성된 항체를 포함한다. 상기 항체는 상기 "예시적인 항-마이오스타틴 항체"에 기재된 바와 같은 특징들 중 어느 하나를 단독으로 또는 함께 포함할 수 있다.

[0466] Fc 영역을 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 단클론 항체 등을 펩신과 같은 프로테아제를 사용하여 부분적으로 절단시킨 후에 단백질 A 컬럼상에 흡착된 분획을 재-용출시킴으로써 획득할 수 있다. 상기 프로테아제는, Fab 및 F(ab')2가 pH와 같은 효소 반응 조건을 적합하게 설정함으로써 제한적인 방식으로 생성되도록 전장 항체를 절단할 수 있는 한 특별히 제한되지 않으며, 예로서 펩신 및 파파인을 포함한다.

[0467] 더욱 또한, 본 발명은 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드에 비해 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 생성시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 적어도 하나의 아미노산 변경을 상기 모 Fc 영역에 도입시킴을 포함한다. 일부 태양에서, 상기 생성된 폴리펩타이드는 항체이다. 몇몇 실시태양에서, 항체는 키메릭 항체, 또는 인간화된 항체이다. 일부 태양에서, 상기 생성된 폴리펩타이드는 Fc 융합 단백질이다.

[0468] 몇몇 실시태양에서, 상기 생성 방법은 하기의 단계들을 포함한다: (a) 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제조하고; (b) 적어도 하나의 아미노산 변경을 상기 폴리펩타이드내 모 Fc 영역에 도입시키고; (c) 상기 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 및 단계 (b)의 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 원숭이 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 측정하고; (d) 상기 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드에 비해 증대된 원숭이 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 선택한다.

[0469] 몇몇 실시태양에서, 상기 생성 방법은 하기의 단계들을 포함한다: (a) 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제조하고; (b) 적어도 하나의 아미노산 변경을 상기 폴리펩타이드내 모 Fc 영역에 도입시키고; (c) 상기 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 및 단계 (b)의 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 원숭이 Fc 감마 RIIIa-결합 활성을 측정하고; (d) 상기 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드에 비해 감소된 원숭이 Fc 감마 RIIIa-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 선택한다.

[0470] 몇몇 실시태양에서, 상기 생성 방법은 하기의 단계들을 포함한다: (a) 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제조하고; (b) 적어도 하나의 아미노산 변경을 상기 폴리펩타이드내 모 Fc 영역에 도입시키고; (c) 상기 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 및 단계 (b)의 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 인간 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 측정하고; (d) 상기 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드에 비해 증대된 인간 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 선택한다.

[0471] 몇몇 실시태양에서, 상기 생성 방법은 하기의 단계들을 포함한다: (a) 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제조하고; (b) 적어도 하나의 아미노산 변경을 상기 폴리펩타이드내 모 Fc 영역에 도입시키고; (c) 상기 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 및 단계 (b)의 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 인간 Fc 감마 RIIIa-결합 활성을 측정하고; (d) 상기 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드에 비해 감소된 인간 Fc 감마 RIIIa-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 선택한다.

[0472] 몇몇 실시태양에서, 상기 생성 방법은 하기의 단계들을 포함한다: (a) 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제조하고; (b) 적어도 하나의 아미노산 변경을 상기 폴리펩타이드내 모 Fc 영역에 도입시키고; (c) 상기 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 및 단계 (b)의 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 인간 Fc 감마 RIIa(H형)-결합 활성을 측정하고; (d) 상기 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드에 비해 감소된 인간 Fc 감마 RIIa(H형)-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 선택한다.

[0473] 몇몇 실시태양에서, 상기 생성 방법은 하기의 단계들을 포함한다: (a) 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제조하고; (b) 적어도 하나의 아미노산 변경을 상기 폴리펩타이드내 모 Fc 영역에 도입시키고; (c) 상기 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 및 단계 (b)의 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 인간 Fc 감마 RIIa(R형)-결합 활성을 측정하고; (d) 상기 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드에 비해 감소된 인간 Fc 감마 RIIa(R형)-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 선택한다.

[0474] 하나의 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, EU 넘버링에 따른 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 264, 266, 267, 268, 271, 295, 298, 325, 326, 327, 328, 330, 331, 332, 334, 및 396으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산이 변경된다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0475] 또 다른 태양에서, 236번 위치에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서 하나의 아미노산이 변경된다.

[0476] 또 다른 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, EU 넘버링에 따른 (a) 236번 위치의 하나의 아미노산 변경, 및 (b) 231, 232, 233, 234, 235, 237, 238, 239, 264, 266, 267, 268, 271, 295, 298, 325, 326, 327, 328, 330, 331, 332, 334, 및 396으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산 변경을 포함하는 적어도 2개의 아미노산이 변경된다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0477] 또 다른 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, EU 넘버링에 따른 (a) 236번 위치의 하나의 아미노산 변경, 및 (b) 231, 232, 235, 239, 268, 295, 298, 326, 330, 및 396으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산 변경을 포함하는 적어도 2개의 아미노산이 변경된다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0478] 또 다른 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, EU 넘버링에 따른, (a) 236번 위치의 하나의 아미노산 변경, 및 (b) 268, 295, 298, 326 및 330으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산 변경을 포함하는 적어도 2개의 아미노산이 변경된다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0479] 또 다른 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, EU 넘버링에 따른 하기 (1) 내지 (37) 중 어느 하나의 위치에서 아미노산이 변경된다: (1) 231, 236, 239, 268 및 330번 위치; (2) 231, 236, 239, 268, 295 및 330번 위치; (3) 231, 236, 268 및 330번 위치; (4) 231, 236, 268, 295 및 330번 위치; (5) 232, 236, 239, 268, 295 및 330번 위치; (6) 232, 236, 268, 295 및 330번 위치; (7) 232, 236, 268 및 330번 위치; (8) 235, 236, 268, 295, 326 및 330번 위치; (9) 235, 236, 268, 295 및 330번 위치; (10) 235, 236, 268 및 330번 위치; (11) 235, 236, 268, 330 및 396번 위치; (12) 235, 236, 268 및 396번 위치; (13) 236, 239, 268, 295, 298 및 330번 위치; (14) 236, 239, 268, 295, 326 및 330번 위치; (15) 236, 239, 268, 295 및 330번 위치; (16) 236, 239, 268, 298 및 330번 위치; (17) 236, 239, 268, 326 및 330번 위치; (18) 236, 239, 268 및 330번 위치; (19) 236, 239, 268, 330 및 396번 위치; (20) 236, 239, 268 및 396번 위치; (21) 236 및 268번 위치; (22) 236, 268 및 295번 위치; (23) 236, 268, 295, 298 및 330번 위치; (24) 236, 268, 295, 326 및 330번 위치; (25) 236, 268, 295, 326, 330 및 396번 위치; (26) 236, 268, 295 및 330번 위치; (27) 236, 268, 295, 330 및 396번 위치; (28) 236, 268, 298 및 330번 위치; (29) 236, 268, 298 및 396번 위치; (30) 236, 268, 326 및 330번 위치; (31) 236, 268, 326, 330 및 396번 위치; (32) 236, 268 및 330번 위치; (33) 236, 268, 330 및 396번 위치; (34) 236, 268 및 396번 위치; (35) 236 및 295번 위치; (36) 236, 330 및 396번 위치; 및 (37) 236 및 396번 위치. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0480] 추가의 태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 각각의 위치에서, EU 넘버링에 따른, (a) 231번 위치의 Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr; (b) 232번 위치의 Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr; (c) 233번 위치의 Asp; (d) 234번 위치의 Trp, Tyr; (e) 235번 위치의 Trp; (f) 236번 위치의 Ala, Asp, Glu, His, Ile, Leu, Met, Asn, Gln, Ser, Thr, Val; (g) 237번 위치의 Asp, Tyr; (h) 238번 위치의 Glu, Ile, Met, Gln, Tyr; (i) 239번 위치의 Ile, Leu, Asn, Pro, Val; (j) 264번 위치의 Ile; (k) 266번 위치의 Phe; (l) 267번 위치의 Ala, His, Leu; (m) 268번 위치의 Asp, Glu; (n) 271번 위치의 Asp, Glu, Gly; (o) 295번 위치의 Leu; (p) 298번 위치의 Leu; (q) 325번 위치의 Glu, Phe, Ile, Leu; (r) 326번 위치의 Thr; (s) 327번 위치의 Ile, Asn; (t) 328번 위치의 Thr; (u) 330번 위치의 Lys, Arg; (v) 331번 위치의 Glu; (w) 332번 위치의 Asp; (x) 334번 위치의 Asp, Ile, Met, Val, Tyr; 및 (y) 396번 위치의 Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr로 이루어지는 군 중에서 선택된다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0481] 추가의 태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 각각의 위치에서, EU 넘버링에 따른, (a) 231번 위치의 Gly, Thr; (b) 232번 위치의 Asp; (c) 235번 위치의 Trp; (d) 236번 위치의 Asn, Thr; (e) 239번 위치의 Val; (f) 268번 위치의 Asp, Glu; (g) 295번 위치의 Leu; (h) 298번 위치의 Leu; (i) 326번 위치의 Thr; (j) 330번 위치의 Lys, Arg; 및 (k) 396번 위치의 Lys, Met로 이루어지는 군 중에서 선택된다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0482] 추가의 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 236번 위치의 Asn, 268번 위치의 Glu, 330번 위치의 Lys, 및 396번 위치의 Met이다. 추가의 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 236번 위치의 Asn, 268번 위치의 Asp, 및 330번 위치의 Lys이다. 추가의 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 236번 위치의 Asn, 268번 위치의 Asp, 295번 위치의 Leu, 및 330번 위치의 Lys이다. 추가의 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 236번 위치의 Thr, 268번 위치의 Asp, 및 330번 위치의 Lys이다. 추가의 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 236번 위치의 Asn, 268번 위치의 Asp, 295번 위치의 Leu, 326번 위치의 Thr,

및 330번 위치의 Lys이다. 추가의 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 235번 위치의 Trp, 236번 위치의 Asn, 268번 위치의 Asp, 295번 위치의 Leu, 326번 위치의 Thr, 및 330번 위치의 Lys이다.

[0483] 하나의 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, EU 넘버링에 따른 234, 238, 250, 264, 267, 307, 및 330으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산이 변경된다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0484] 또 다른 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 238번 위치에서 하나의 아미노산이 변경된다.

[0485] 또 다른 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, EU 넘버링에 따른 (a) 238번 위치의 하나의 아미노산 변경, 및 (b) 234, 250, 264, 267, 307 및 330으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 하나의 위치의 적어도 하나의 아미노산 변경을 포함하는 적어도 2개의 아미노산이 변경된다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0486] 또 다른 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, EU 넘버링에 따른 하기 (1) 내지 (9) 중 어느 하나의 위치에서 아미노산이 변경된다: (1) 234, 238, 250, 307 및 330번 위치; (2) 234, 238, 250, 264, 307 및 330번 위치; (3) 234, 238, 250, 264, 267, 307 및 330번 위치; (4) 234, 238, 250, 267, 307 및 330번 위치; (5) 238, 250, 264, 307 및 330번 위치; (6) 238, 250, 264, 267, 307 및 330번 위치; (7) 238, 250, 267, 307 및 330번 위치; (8) 238, 250 및 307번 위치; 및 (9) 238, 250, 307 및 330번 위치.

[0487] 추가의 태양에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 각각의 위치에서, EU 넘버링에 따른, (a) 234번 위치의 Tyr; (b) 238번 위치의 Asp; (c) 250번 위치의 Val; (d) 264번 위치의 Ile; (e) 267번 위치의 Ala; (f) 307번 위치의 Pro; 및 (g) 330번 위치의 Lys로 이루어지는 군 중에서 선택된다. 추가의 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 238번 위치의 Asp이다. 추가의 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 238번 위치의 Asp, 250번 위치의 Val, 및 307번 위치의 Pro이다. 추가의 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 238번 위치의 Asp, 250번 위치의 Val, 307번 위치의 Pro, 및 330번 위치의 Lys이다. 추가의 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 238번 위치의 Asp, 250번 위치의 Val, 264번 위치의 Ile, 307번 위치의 Pro, 및 330번 위치의 Lys이다. 추가의 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 238번 위치의 Asp, 250번 위치의 Val, 267번 위치의 Ala, 307번 위치의 Pro, 및 330번 위치의 Lys이다. 추가의 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 234번 위치의 Tyr, 238번 위치의 Asp, 250번 위치의 Val, 307번 위치의 Pro, 및 330번 위치의 Lys이다. 추가의 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 234번 위치의 Tyr, 238번 위치의 Asp, 250번 위치의 Val, 267번 위치의 Ala, 307번 위치의 Pro, 및 330번 위치의 Lys이다. 추가의 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 238번 위치의 Asp, 250번 위치의 Val, 264번 위치의 Ile, 267번 위치의 Ala, 307번 위치의 Pro, 및 330번 위치의 Lys이다. 추가의 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 234번 위치의 Tyr, 238번 위치의 Asp, 250번 위치의 Val, 264번 위치의 Ile, 307번 위치의 Pro, 및 330번 위치의 Lys이다. 추가의 태양에서, 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 234번 위치의 Tyr, 238번 위치의 Asp,

250번 위치의 Val, 264번 위치의 Ile, 267번 위치의 Ala, 307번 위치의 Pro, 및 330번 위치의 Lys이다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb(서열번호 223)의 서열을 갖는다. 몇몇 실시태양에서, 상기 Fc 감마 RIIb는 인간 Fc 감마 RIIb(서열번호 212, 213, 또는 214)의 서열을 갖는다.

[0488] 더욱 또한, 본 발명은 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드에 비해 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 생성 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 모 Fc 영역에 적어도 2개의 아미노산 변경을 도입시킴을 포함한다.

[0489] 몇몇 실시태양에서, 본 명세서에 제공된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 생성을 위한 상기 생성 방법은 하기의 단계들을 포함한다: (a) 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제조하고; (b) 적어도 2개의 아미노산 변경을 상기 폴리펩타이드내 모 Fc 영역에 도입시키고; (c) 상기 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 및 단계 (b)의 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 pI를 측정하고; (d) 상기 모 Fc 영역을 포함하는 상응하는 폴리펩타이드에 비해 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 선택한다.

[0490] 하나의 태양에서, 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, EU 넘버링에 따른 285, 311, 312, 315, 318, 333, 335, 337, 341, 342, 343, 384, 385, 388, 390, 399, 400, 401, 402, 413, 420, 422, 및 431로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 2개 위치의 적어도 2개의 아미노산이 변경된다. 추가의 실시태양에서, 상기 생성된 폴리펩타이드는 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하며, 상기는 EU 넘버링에 따른, 311, 341, 343, 384, 399, 400, 401, 402, 및 413으로 이루어지는 군 중에서 선택된 적어도 2개 위치의 적어도 2개의 아미노산 변경을 포함한다.

[0491] 또 다른 태양에서, 하기 (1) 내지 (10) 중 어느 하나의 위치에서, 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서 아미노산이 변경된다: EU 넘버링에 따른, (1) 311 및 341번 위치; (2) 311 및 343번 위치; (3) 311, 343 및 413번 위치; (4) 311, 384 및 413번 위치; (5) 311 및 399번 위치; (6) 311 및 401번 위치; (7) 311 및 413번 위치; (8) 400 및 413번 위치; (9) 401 및 413번 위치; 및 (10) 402 및 413번 위치.

[0492] 추가의 태양에서, 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 400번 위치의 Arg, 및 413번 위치의 Lys이다. 추가의 태양에서, 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 311번 위치의 Arg, 및 413번 위치의 Lys이다. 추가의 태양에서, 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 311번 위치의 Arg, 및 399번 위치의 Arg이다. 추가의 태양에서, 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 311번 위치의 Arg, 및 343번 위치의 Arg이다. 추가의 태양에서, 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 311번 위치의 Arg, 및 413번 위치의 Arg이다. 추가의 태양에서, 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 311번 위치의 Arg, 343번 위치의 Arg, 및 413번 위치의 Arg이다. 추가의 태양에서, 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 EU 넘버링에 따른, 311번 위치의 Arg, 384번 위치의 Arg, 및 413번 위치의 Arg이다.

[0493] 추가의 태양에서, 증가된 pI를 갖는 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에서, 아미노산 변경은 각각의 위치에서 Lys 및 Arg로부터 선택된다.

[0494] 추가의 태양에서, 상기 언급된 생성 방법에서 아미노산 변경은 임의의 단일 변경, 단일 변경들의 조합, 및 표 14 내지 30에 기재된 조합 변경 중에서 선택된다.

[0495] 임의로, 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드가 항원-결합 도메인을 추가로 포함할 때, 상기 폴리펩타이드의 상기 언급된 생성 방법에 하기의 추가적인 단계들을 포함시킬 수 있다: (e) 마우스, 래트, 토끼, 개, 원숭이 및 인간과 같은 동물에서 상기 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 및 상기 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 투여 후 혈장 중 항원의 약동학을 평가하고; (f) 상기 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드에 비해 혈장으로부터 항원을 제거하는 능력이 증대된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 선택한다.

[0496] 상기 언급된 방법들 및 당해 분야에 공지된 임의의 방법들 중 어느 하나에 의해 생성된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드가 본 발명에 포함된다.

[0497] C. 분석

[0498] 본 명세서에 제공된 항-마이오스타틴 항체를 당해 분야에 공지된 다양한 분석에 의해 그의 물리/화학적 성질 및/또는 생물학적 활성에 대해 식별하거나, 선별하거나 특성 규명할 수 있다.

[0499] 본 명세서에 제공된 변이체 Fc 영역을 당해 분야에 공지된 다양한 분석에 의해 그의 물리/화학적 성질 및/또는 생물학적 활성에 대해 식별하거나, 선별하거나 특성 규명할 수 있다.

[0500] 1. 결합 분석 및 다른 분석

[0501] 하나의 태양에서, 본 발명의 항체를 공지된 방법, 예를 들어 ELISA, 웨스턴 블럿, 비아코어(등록상표) 등에 의해 그의 항원 결합 활성에 대해 시험한다. 하나의 태양에서, 본 발명의 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 공지된 방법, 예를 들어 비아코어(등록상표) 등에 의해 그의 Fc 수용체 결합 활성에 대해 시험한다.

[0502] 또 다른 태양에서, 경쟁 분석을 사용하여 마이오스타틴에의 결합에 대해 본 명세서에 기재된 임의의 항-마이오스타틴 항체와 경쟁하는 항체를 식별할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 상기와 같은 경쟁 항체는 마이오스타틴에 대한 참조 항체의 결합을 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 이상만큼 차단한다(예를 들어 감소시킨다). 일부 예에서, 결합은 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 이상만큼 억제된다. 몇몇 실시태양에서, 상기와 같은 경쟁 항체는 본 명세서에 기재된 항-마이오스타틴 항체(예를 들어 표 2a, 11a 또는 13에 기재된 항-마이오스타틴 항체)에 의해 결합된 동일한 에피토프(예를 들어 선형 또는 입체구조 에피토프)에 결합한다. 추가의 태양에서, 상기 참조 항체는 표 2a, 11a 또는 13에 기재된 VH 및 VL 쌍을 갖는다. 항체가 결합하는 에피토프의 지도화에 대한 상세한 예시적인 방법들이 문헌[Morris(1996) "Epitope Mapping Protocols", in Methods in Molecular Biology, Vol. 66(Humana Press, Totowa, NJ)]에 제공되어 있다.

[0503] 예시적인 경쟁 분석에서, 고정화된 잠복성 마이오스타틴 또는 마이오스타틴 프로펩타이드를 마이오스타틴에 결합하는 표지된 제1 항체 및 상기 마이오스타틴에의 결합에 대해 상기 제1 항체와 경쟁하는 능력에 대해 시험되는 제2의 표지되지 않은 항체를 포함하는 용액 중에서 배양한다. 상기 제2 항체는 하이브리도마 상등액 중에 존재할 수 있다. 대조용으로서, 고정화된 마이오스타틴을, 상기 표지된 제1 항체는 포함하지만 상기 표지되지 않은 제2 항체는 포함하지 않는 용액 중에서 배양한다. 상기 제1 항체의 상기 마이오스타틴에의 결합을 허용하는 조건하에서 배양 후에 과잉의 결합되지 않은 항체를 제거하고, 고정화된 마이오스타틴과 결합된 표지의 양을 측정한다. 고정화된 마이오스타틴과 결합된 표지의 양이 대조용 샘플에 비해 시험 샘플에서 실질적으로 감소하는 경우, 이는 상기 제2 항체가 상기 마이오스타틴에의 결합에 대해서 상기 제1 항체와 경쟁함을 암시한다(예를 들어 문헌[Harlow and Lane(1988) Antibodies: A Laboratory Manual ch.14(Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)]을 참조하시오).

[0504] 하나 이상의 Fc 감마 R과 구성원들에 대한 변이체 Fc 영역을 함유하는 폴리펩타이드의 결합 활성을 측정하기 위한 분석이 본 명세서에 기재되어 있거나 또는 달리 당해 분야에 공지되어 있다. 상기와 같은 결합 분석은 비제한적으로 비아코어(등록상표) 분석(표면 플라스몬 공명(SPR) 현상을 이용한다), 증폭된 발광성 근접 균일성 분석(ALPHA) 선별, ELISA, 및 형광 활성화된 세포 분류(FACS)(문헌[Lazar et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2006) 103(11): 4005-4010])를 포함한다.

[0505] 하나의 실시태양에서, 비아코어(등록상표) 분석을 사용하여 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 결합 활성이 특정한 Fc 감마 R과 구성원에 대해 증대되는지, 또는 유지되는지, 또는 감소되는지를, 예를 들어 센서그램 분석[여기에서 다양한 Fc 감마 R에, 공지된 방법 및 시약(예를 들어 프로테인 A, 프로테인 L, 프로테인 A/G, 프로테인 G, 항-람다쇄 항체, 항-카파쇄 항체, 항원 펩타이드, 항원 단백질)을 사용하여 센서칩상에 고정화되거나 포획된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드와 분석물로서 상호작용시킨다]으로부터 획득된 해리상수(KD) 값의 감소 또는 증가가 존재하는지를 관찰함으로써 평가할 수 있다. 결합 활성의 변경을 또한, 상기 Fc 감마 R 중 하나 이상의 유형에 상기 변이체 Fc 영역을 포함하는 포획된 폴리펩타이드와 분석물로서 상호작용시키기 전후 상기 센서그램상의 공명 단위(RU) 값의 변화를 비교함으로써 측정할 수 있다. 한편으로, Fc 감마 R은 상기 센서 칩상에 고정화되거나 포획될 수 있으며, 상기 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드는 분석물로서 사용된다.

[0506] 비아코어(등록상표) 분석에서, 상호작용의 관찰시 상기 물질들 중 하나(리간드)를 센서 칩상의 금 박막상에 고정화시키고, 전반사가 상기 금박막과 유리간의 계면에서 발생하도록 상기 센서칩의 뒷면으로부터 빛을 비춤으로써, 감소된 반사강도의 일부가 상기 반사광 부분에 형성된다(SPR 신호). 상호작용의 관찰시 상기 물질들 중 다른 하나(분석물)를 상기 센서 칩 표면상에 흐르게 두고 상기 리간드가 상기 분석물에 결합할 때, 상기 고정화된

리간드 분자의 질량이 증가하며 상기 센서 칩 표면상의 용매의 굴절지수가 변한다. 상기 SPR 신호의 위치는 이러한 굴절지수 변화의 결과로서 이동한다(다른 한편으로, 상기 신호 위치는 상기 결합이 해리될 때 되돌아온다). 상기 비아코어(등록상표) 시스템은 상기 언급한 이동량을 가리키거나, 또는 보다 구체적으로 측정 데이터로서 좌표상에 상기 센서 칩 표면상의 질량 변화를 플롯팅함으로써 질량의 시간변수를 가리킨다(센서그램). 상기 센서 칩 표면상에 포집된 리간드에 결합된 분석물의 양을 상기 센서그램으로부터 측정한다. 동역학적 매개변수, 예를 들어 결합속도상수(ka) 및 해리속도상수(kd)를 상기 센서그램의 곡선으로부터 측정하며, 해리상수(KD)를 이들 상수의 비로부터 측정한다. 상기 비아코어(등록상표) 방법에서, 바람직하게는 억제를 측정하는 방법을 사용한다. 상기 억제 측정 방법의 예가 문헌Lazar et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103(11): 4005-4010(2006)]에 기재되어 있다.

[0507] ALPHA 선별은 하기의 원리에 기반하여, 2개의 비드, 공여체 및 수용체를 사용하는 ALPHA 기술에 의해 수행된다. 발광 신호는 오직 공여체 비드에 결합된 분자가 수용체 비드에 결합된 분자와 물리적으로 상호작용하는 경우에만 검출되며, 상기 두 비드는 서로 아주 가깝게 위치한다. 상기 공여체 비드 중의 레이저-여기된 감광제는 주변 산소를 여기된-상태의 1중항 산소로 전환시킨다. 1중항 산소는 상기 공여체 비드 주위로 분산되고, 상기가 인접한 수용체 비드에 도달하면, 화학발광 반응이 상기 비드에서 유도되며, 최종적으로 빛이 방출된다. 상기 공여체 비드에 결합된 분자가 상기 수용체 비드에 결합된 분자와 상호작용하지 않는 경우, 상기 공여제 비드에 의해 생성된 1중항 산소는 상기 수용체 비드에 도달하지 않기 때문에 상기 화학발광 반응은 일어나지 않는다.

[0508] 예를 들어, 비오틴화된 폴리펩타이드 복합체는 상기 공여체 비드에 결합하고, 글루타치온 S 트랜스퍼라제(GST)가 태그된 Fc 감마 수용체는 상기 수용체 비드에 결합한다. 변이체 Fc 영역을 포함하는 경쟁 폴리펩타이드 복합체의 부재하에서, 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 복합체는 상기 Fc 감마 수용체와 상호작용하여 520 내지 620 ㎚ 신호를 생성시킨다. 태그되지 않은 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 복합체는 상기 Fc 감마 수용체와의 상호작용을 위해 모 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 복합체와 경쟁한다. 상대적인 결합 활성을, 상기 경쟁의 결과로서 관찰된 형광 감소를 정량분석함으로써 측정할 수 있다. 설포-NHS-비오틴 등을 사용하여 항체와 같은 폴리펩타이드 복합체를 비오틴화하는 것이 주지되어 있다. 상기 Fc 감마 수용체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 발현 벡터 중의 GST를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드와 인프레임 융합시키고 글루타치온 컬럼을 사용하여 정제를 수행함으로써 생성된 융합 유전자를 운반하는 세포에서 상기 Fc 감마 수용체 및 GST를 발현하는 방법이, Fc 감마 수용체를 GST로 태그하는 방법으로서 적합하게 채용된다. 상기 획득된 신호를 바람직하게는, 예를 들어 상기 신호를 그래프패드 프리즘(GRAPHPAD PRISM)(그래프패드(GraphPad), 미국 샌디에고 소재)과 같은 소프트웨어를 사용하는 비-선형 회귀 분석을 사용하는 단일-부위 경쟁 모델에 적합시킴으로써 분석한다.

[0509] 감소된 Fc 감마 R-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은, 실질적으로 동일한 양의 상응하는 모 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 사용하여 분석을 수행할 때, 모 Fc 영역보다 필수적으로 더 약한 결합 활성으로 Fc 감마 R에 결합하는 Fc 영역을 지칭한다. 더욱 또한, 증대된 Fc 감마 R-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은, 실질적으로 동일한 양의 모 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 사용하여 분석을 수행할 때, 상응하는 모 Fc 영역보다 필수적으로 더 강한 결합 활성으로 Fc 감마 R에 결합하는 Fc 영역을 지칭한다. 유지된 Fc 감마 R-결합 활성을 갖는 변이체 Fc 영역은, 실질적으로 동일한 양의 상응하는 모 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 함유하는 폴리펩타이드를 사용하여 분석을 수행할 때, 모 Fc 영역과 동등하거나 또는 그다지 상이하지 않은 결합 활성으로 Fc 감마 R에 결합하는 Fc 영역을 지칭한다.

[0510] 다양한 Fc 감마 R에 대한 Fc 영역의 결합 활성이 증대되었는지 감소되었는지의 여부를 상기 Fc 영역에 대한 다양한 Fc 감마 R의 결합량의 증가 또는 감소(이는 상기 언급된 측정 방법에 따라 측정되었다)로부터 측정할 수 있다. 여기에서, 상기 Fc 영역에 대한 다양한 Fc 감마 R의 결합량은, 상기 Fc 영역과 분석물로서 다양한 Fc 감마 R의 상호작용 전후에 변화된 센서그램의 RU 값의 차이를 상기 센서 칩에 대한 상기 Fc 영역의 포획 전후에 변화된 센서그램의 RU 값의 차이로 나누어 획득된 값으로서 평가될 수 있다.

[0511] 본 발명에서, 상기 증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성은 바람직하게는 예를 들어 상기 언급된 측정 방법에 의해 측정된 KD 값 중 [Fc 감마 RIIb에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[Fc 감마 RIIb에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비가 바람직하게는 2.0 이상, 3.0 이상, 4.0 이상, 5.0 이상, 6.0 이상, 7.0 이상, 8.0 이상, 9.0 이상, 10 이상, 15 이상, 20 이상, 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상, 45 이상, 또는 심지어 50 이상, 55 이상, 60 이상, 65 이상, 70 이상, 75 이상, 80 이상, 85 이상, 90 이상, 95 이상, 또는 100 이상으로 됨을 의미한다.

[0512] Fc 감마 RIIb에 대해 본 명세서에 기재된 변이체 Fc 영역의 KD 값(mol/L)은 바람직하게는 Fc 감마 RIIb에 대한

모 Fc 영역의 경우보다 작으며, 예를 들어 $2.0x10^{-6}$ M 이하, $1.0x10^{-6}$ M 이하, $9.0x10^{-7}$ M 이하, $8.0x10^{-7}$ M 이하, $7.0x10^{-7}$ M 이하, $6.0x10^{-7}$ M 이하, $5.0x10^{-7}$ M 이하, $4.0x10^{-7}$ M 이하, $3.0x10^{-7}$ M 이하, $2.0x10^{-7}$ M 이하, $1.0x10^{-7}$ M 이하, $9.0x10^{-8}$ M 이하, $8.0x10^{-8}$ M 이하, $7.0x10^{-8}$ M 이하, $6.0x10^{-8}$ M 이하, $5.0x10^{-8}$ M 이하일 수 있다.

[0513] 더욱 또한, Fc 감마 RIIa에 비해 Fc 감마 RIIb에 대해 증대된 결합 선택성을 갖는 변이체 Fc 영역은 (a) Fc 감마 RIIb-결합 활성이 증대되고, Fc 감마 RIIa-결합 활성이 유지 또는 감소되거나; (b) Fc 감마 RIIb-결합 활성이 증대되고 Fc 감마 RIIa-결합 활성도 또한 증대되나, Fc 감마 RIIa-결합 활성의 증대 정도가 Fc 감마 RIIb-결합 활성의 증대 정도보다 낮거나; 또는 (c) Fc 감마 RIIb-결합 활성이 감소되고 Fc 감마 RIIa-결합 활성이 또한 감소되나, Fc 감마 RIIb-결합 활성의 감소 정도가 Fc 감마 RIIa-결합 활성의 감소 정도보다 적은 Fc 영역을 지칭한다. 변이체 Fc 영역이 Fc 감마 RIIa의 경우보다 오히려 Fc 감마 RIIb에 대해 개선된 결합 선택성을 갖는지의 여부는 예를 들어 변이체 Fc 영역의 Fc 감마 RIIa에 대한 KD 값 대 Fc 감마 RIIb에 대한 KD 값의 비([Fc 감마 RIIa에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]/[Fc 감마 RIIb에 대한 변이체 Fc 영역의 KD 값]의 비)를, 모 Fc 영역의 Fc 감마 RIIa에 대한 KD 값 대 Fc 감마 RIIb에 대한 KD 값의 비([Fc 감마 RIIa에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]/[Fc 감마 RIIb에 대한 모 Fc 영역의 KD 값]의 비)(이는 상기 언급된 예에 따라 측정되었다)와 비교함으로써 측정될 수 있다. 구체적으로, 상기 변이체 Fc 영역에 대한 KD 비가 모 Fc 영역의 경우보다 큰 경우, 상기 변이체 Fc 영역은 모 Fc 영역에 비해 Fc 감마 RIIa에 대해서보다는 오히려 Fc 감마 RIIb에 대해 개선된 결합 선택성을 갖는 것으로 측정될 수 있다. 특히 인간에서, 상기 Fc 감마 RIIb-결합 활성은, Fc 감마 RIIb의 아미노산 서열이 Fc 감마 RIIa(H형)보다 Fc 감마 RIIa(R형)과 더 높은 일치성을 공유하기 때문에, Fc 감마 RIIa(H형)보다 Fc 감마 RIIa(R형)에 대한 결합 활성과 서로 상관이 있는 듯하다. 따라서, 인간 Fc 감마 RIIa(R형)에 비해 인간 Fc 감마 RIIb에 대한 결합 선택성을 증대시킬 수 있는 아미노산 변경(들)을 발견하는 것이 인간에서 Fc 감마 RIIa에 비해 Fc 감마 RIIb에 대한 결합 선택성을 증대시키는데 중요하다.

[0514] 본 발명의 변이체 Fc 영역이 Fc 감마 RIIb에 대해 더 높은 결합 활성을 갖고 Fc 감마 RIII(예를 들어 Fc 감마 RIIIa 또는 Fc 감마 RIIIb)에 대해 더 낮은 결합 활성을 갖는 경우, 상기 변이체 Fc 영역은 Fc 감마 RIIb-특이성이라고 할 수 있다.

[0515] 2. 활성 분석

[0516] 하나의 태양에서, 생물학적 활성을 갖는 항-마이오스타틴 항체를 확인하기 위한 분석을 제공한다. 생물학적 활성은 예를 들어 마이오스타틴의 활성화를 억제하고, 잠복성 마이오스타틴으로부터 성숙한 마이오스타틴의 방출을 차단하고, 잠복성 마이오스타틴의 단백질분해적 절단을 억제하고, 프로테아제의 잠복성 마이오스타틴에의 접근을 차단하는 등을 포함할 수 있다. 생체내 및/또는 생체외에서 상기와 같은 생물학적 활성을 갖는 항체를 또한 제공한다. 몇몇 실시태양에서, 본 발명의 항체를 상기와 같은 생물학적 활성에 대해 시험한다.

[0517] 몇몇 실시태양에서, 시험 항체가 잠복성 마이오스타틴의 절단을 억제하는지의 여부를, 잠복성 마이오스타틴을 절단할 수 있는 프로테아제를 시험 항체의 존재 또는 부재하에서 상기 잠복성 마이오스타틴과 접촉시킨 후에 당해 분야에 공지된 방법, 예를 들어 전기영동, 크로마토그래피, 면역블럿 분석, 효소-결합된 면역흡수 분석(ELISA), 또는 질량분석을 사용하여 잠복성 마이오스타틴(마이오스타틴)의 절단 산물을 검출함으로써 결정한다(예를 들어 문헌[Thies et al., Growth Factors 18(4):251-259(2001)]을 참조하시오). 상기 잠복성 마이오스타틴(예를 들어 인간 마이오스타틴 프로펩타이드)의 절단 산물의 감소된 양이 상기 시험 항체의 존재하에서(또는 상기 항체와 접촉에 이어서) 검출되는 경우, 상기 시험 항체는 잠복성 마이오스타틴의 절단을 억제할 수 있는 항체로서 식별된다. 몇몇 실시태양에서, 시험 항체가 잠복성 마이오스타틴으로의 프로테아제의 접근을 차단하는 지의 여부를, 상기 프로테아제와 잠복성 마이오스타틴간의 단백질 상호작용을 검출하기 위한 방법, 예를 들어 ELISA 또는 비아코어(등록상표)에 의해 결정한다. 상기 프로테아제와 잠복성 마이오스타틴간의 감소된 상호작용이 상기 시험 항체의 존재하에서(또는 상기 항체와 접촉에 이어서) 검출되는 경우, 상기 시험 항체는 상기 프로테아제의 잠복성 마이오스타틴으로의 접근을 차단할 수 있는 항체로서 식별된다.

[0518] 몇몇 실시태양에서, 시험 항체가 잠복성 마이오스타틴으로부터 성숙한 마이오스타틴의 방출을 차단하는 지의 여부를, 성숙한 마이오스타틴 활성, 예를 들어 마이오스타틴 수용체에의 결합 활성, 또는 마이오스타틴 수용체(예를 들어 ActRIIb)를 발현하는 세포에서 신호전달을 매개하는 활성을 검출함으로써 결정한다. 상기와 같은 분석에 유용한 세포는 내인성 마이오스타틴 수용체를 발현하는 세포, 예를 들어 L6 근육세포이거나, 또는 마이오스타틴 수용체, 예를 들어 액티빈 수용체, 예를 들어 액티빈 II형 수용체(상기 문헌[Thies et al.])를 암호화하는

트랜스유전자를 일시적으로 또는 안정하게 발현하도록 유전학적으로 변형된 세포일 수 있다. 마이오스타틴의 마이오스타틴 수용체에의 결합을 수용체 결합 분석을 사용하여 검출할 수 있다. 마이오스타틴 매개된 신호전달을 상기 신호전달 경로에서, 예를 들어 Smad 폴리펩타이드의 인산화를 검사하거나, 리포터 유전자를 포함한 마이오스타틴 조절된 유전자의 발현을 검사하거나, 또는 마이오스타틴-의존성 세포의 증식을 측정함으로써 임의의 수준으로 검출할 수 있다. 감소된 성숙한 마이오스타틴 활성이 상기 시험 항체의 존재하에서(또는 상기 항체와 접촉에 이어서) 검출되는 경우, 상기 시험 항체는 잠복성 마이오스타틴으로부터 성숙한 마이오스타틴의 방출을 차단할 수 있는 항체로서 식별된다.

[0519] 마이오스타틴 활성화의 억제를 또한 실시예에 제시되고 예시된 방법들을 사용하여 검출 및/또는 측정할 수 있다. 이들 또는 다른 적합한 유형의 분석을 사용하여, 시험 항체를 마이오스타틴의 활성화를 억제할 수 있는 것들로 선별할 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 마이오스타틴 활성화의 억제는 유사한 조건하에서 음성 대조군에 비해 상기 분석에서 마이오스타틴 활성화의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 또는 40% 이상의 감소를 포함한다. 일부 실시태양에서, 이는 적어도 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 이상의 마이오스타틴 활성화의 억제를 지칭한다.

[0520] 또 다른 태양에서, 마이오스타틴과 면역 복합체(즉 항원-항체 복합체)를 형성하는 항-마이오스타틴 항체의 식별을 위한 분석을 제공한다. 생체내 및/또는 생체외에서 상기와 같은 생물학적 활성을 갖는 항체를 또한 제공한다.

[0521] 몇몇 실시태양에서, 본 발명의 항체를 상기와 같은 생물학적 활성에 대해 시험한다.

[0522] 몇몇 실시태양에서, 면역 복합체의 형성을 크기 배제(젤 여과) 크로마토그래피, 초원심분리, 광산란, 전자 현미경, 또는 질량분석과 같은 방법에 의해 평가한다(문헌[Mol. Immunol. 39:77-84 (2002)], 문헌[Mol. Immunol. 47:357-364 (2009)]). 이들 방법은 면역 복합체가 항체 단독, 또는 항원 단독보다 큰 분자라는 성질을 이용한다. 2개 이상의 항체 및 2개 이상의 항원(예를 들어 마이오스타틴 분자)을 함유하는 큰 복합체가 시험 항체 및 항원의 존재하에서 검출되는 경우, 상기 시험 항체는 2개 이상의 항체 및 2개 이상의 마이오스타틴 분자를 함유하는 면역 복합체를 형성할 수 있는 항체로서 식별된다. 또 다른 실시태양에서, 면역 복합체의 형성을 ELISA, FACS, 또는 SPR(표면 플라스몬 공명; 예를 들어 비아코어(등록상표)를 사용한다)(문헌[Shields et al., J. Biol. Chem. 276(9):6591-6604 (2001)]; 문헌[Singh et al., J. Immunol. Methods 50:109-114 (1982)]; 문헌[Suzuki et al., J. Immunol. 184(4):1968-1976 (2010)]; 문헌[Luo et al., mAbs 1(5):491-504 (2009)])에 의해 평가한다. 이들 방법은 2개 이상의 항체 및 2개 이상의 항원을 함유하는 면역 복합체가 항체 또는 항원 단독보다 Fc 수용체 또는 보체 성분에 더 강하게 결합할 수 있다는 성질을 이용한다. Fc 수용체 또는 보체 성분에 대한 증가된 결합이 항체 단독의 존재하에서에 비해 시험 항체 및 항원 모두의 존재하에서 검출되는 경우, 상기 시험 항체는 2개 이상의 항체 및 2개 이상의 마이오스타틴 분자를 함유하는 면역 복합체를 형성할 수 있는 항체로서 식별된다. 또 다른 실시태양에서, 면역 복합체의 형성을, 동물(예를 들어 마우스)에게 시험 항체를 투여하고 혈장으로부터 항원의 클리어런스를 측정함으로써 평가한다. 상술한 바와 같이, 2개 이상의 항원과 함께 2개 이상의 항체를 함유하는 면역 복합체를 형성하는 항체는 혈장으로부터 항원의 제거를 가속화하는 것으로 예상된다. 따라서, 혈장으로부터 마이오스타틴의 가속화된 제거가 참조 항체-투여된 마우스에 비해 시험 항체-투여된 마우스에서 관찰되는 경우, 상기 시험 항체는 상기 참조 항체보다 더 효율적으로 2개 이상의 항체 및 2개 이상의 마이오스타틴 분자를 함유하는 면역 복합체를 형성할 수 있는 항체로서 식별된다.

[0523] D. 면역접합체

[0524] 일부 실시태양에서, 본 발명은 하나 이상의 세포독성제, 예를 들어 화학요법제 또는 약물, 성장 억제제, 독소(예를 들어 단백질 독소, 세균, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소 활성 독소, 또는 그의 단편), 또는 방사성 동위원소에 접합된 본 명세서에 기재된 항-마이오스타틴 항체를 포함하는 면역접합체를 제공한다.

[0525] 일부 실시태양에서, 본 발명은 하나 이상의 세포독성제, 예를 들어 화학요법제 또는 약물, 성장 억제제, 독소(예를 들어 단백질 독소, 세균, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소 활성 독소, 또는 그의 단편), 또는 방사성 동위원소에 접합된 본 명세서의 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 면역접합체를 제공한다.

[0526] 하나의 실시태양에서, 면역접합체는, 항체가 하나 이상의 약물, 예를 들어 비제한적으로 메이탄시노이드(미국특허 제 5,208,020 호, 미국특허 제 5,416,064 호 및 EP 0 425 235 B1를 참조하시오); 아우리스타틴, 예를 들어 모노메틸 아우리스타틴 약물 부분 DE 및 DF(MMAE 및 MMAF)(미국특허 제 5,635,483 호, 미국특허 제 5,780,588 호, 및 미국특허 제 7,498,298 호); 돌라스타틴; 칼리케아미신 또는 그의 유도체(미국특허 제 5,712,374 호, 미

국특허 제 5,714,586 호, 미국특허 제 5,739,116 호, 미국특허 제 5,767,285 호, 미국특허 제 5,770,701 호, 미국특허 제 5,770,710 호, 미국특허 제 5,773,001 호, 및 미국특허 제 5,877,296 호; 문헌[Hinman et al., Cancer Res. 53:3336-3342 (1993)]; 및 문헌[Lode et al., Cancer Res. 58:2925-2928 (1998)]을 참조하시오); 안트라사이클린, 예를 들어 다우노마이신 또는 독소루비신(문헌[Kratz et al., Current Med. Chem. 13:477-523 (2006)]; 문헌[Jeffrey et al., Bioorganic & Med. Chem. Letters 16:358-362 (2006)]; 문헌[Torgov et al., Bioconj. Chem. 16:717-721 (2005)]; 문헌[Nagy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:829-834 (2000)]; 문헌[Dubowchik et al., Bioorg. & Med. Chem. Letters 12:1529-1532 (2002)]; 문헌[King et al., J. Med. Chem. 45:4336-4343 (2002)]; 및 미국특허 제 6,630,579 호를 참조하시오); 메토트렉세이트; 빈데신; 탁산, 예를 들어 도세탁셀, 패클리탁셀, 라로탁셀, 테세탁셀, 및 오르타탁셀; 트라이코테센; 및 CC1065를 포함하는 약물에 접합된 항체-약물 접합체(ADC)이다.

[0527] 또 다른 실시태양에서, 면역접합체는 효소 활성 독소 또는 그의 단편, 예를 들어 비제한적으로 디프테리아 A 쇄, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, 외독소 A 쇄(슈도모나스 아에루기노사로부터), 리신 A 쇄, 아브린 A 쇄, 모데신 A 쇄, 알파-사르신, 알류라이테스 포르디이 단백질, 다이안틴 단백질, 피토라카 아메리카나 단백질(PAPI, PAPII 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스 억제제, 젤로닌, 미토젤린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신 및 트라이코테센에 접합된 본 명세서에 기재된 바와 같은 항체를 포함한다.

[0528] 또 다른 실시태양에서, 면역접합체는 방사성 원자에 접합되어 방사성접합체를 형성하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 항체를 포함한다. 다양한 방사성 동위원소들을 방사성접합체의 생성에 이용할 수 있다. 예를 들어 At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212}, P^{32}, Pb^{212}, 및 Lu의 방사성 동위원소를 포함한다. 상기 방사성접합체가 검출에 사용되는 경우 상기 접합체는 섬광조영술 연구를 위한 방사성 원자, 예를 들어 tc99m 또는 I123, 또는 핵자기 공명(NMR) 영상화(또한 자기공명 영상화, mri로서 공지됨)용 스핀 표지, 예를 들어 다시 요오드-123, 요오드-131, 인듐-111, 불소-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망간 또는 철을 포함할 수 있다.

[0529] 항체 및 세포독성제의 접합체를 다양한 이중기능성 단백질 커플링제, 예를 들어 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜다이티오)프로피오네이트(SPDP), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸) 사이클로헥산-1-카복실레이트(SMCC), 이미노티올란(IT), 이미도에스터의 이중작용성 유도체(예를 들어 다이메틸 아디프이미데이트 HCl), 활성 에스터(예를 들어 다이숙신이미딜 수베레이트), 알데하이드(예를 들어 글루타르알데하이드), 비스-아지도 화합물(예를 들어 비스(p-아지도벤조일) 헥산다이아민), 비스-다이아조늄 유도체(예를 들어 비스-(p-다이아조늄벤조일)-에틸렌다이아민), 다이아이소시아네이트(예를 들어 톨루엔 2,6-다이아이소시아네이트), 및 비스-활성 불소 화합물(예를 들어 1,5-다이플루오로-2,4-다이나이트로벤젠)을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 리신 면역독소를 문헌[Vitetta et al., Science 238:1098 (1987)]에 개시된 바와 같이 제조할 수 있다. 탄소-14-표지된 1-아이소티오시아네이토벤질-3-메틸다이에틸렌 트라이아민 펜타아세트산(MX-DTPA)은 상기 항체에의 방사성핵종의 접합을 위한 예시적인 킬레이트화제이다. WO 1994/11026을 참조하시오. 상기 링커는 세포 중의 세포독성 약물의 방출을 촉진하는 "절단성 링커"일 수 있다. 예를 들어, 산-불안정성 링커, 펩티다제-민감성 링커, 광불안정성 링커, 다이메틸 링커 또는 다이설파이드-함유 링커(문헌[Chari et al., Cancer Res. 52:127-131(1992)]; 미국특허 제 5,208,020 호)를 사용할 수 있다.

[0530] 상기 면역접합체 또는 ADC는 가교결합제 시약, 예를 들어 비제한적으로 BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 설포-EMCS, 설포-GMBS, 설포-KMUS, 설포-MBS, 설포-SIAB, 설포-SMCC, 및 설포-SMPB, 및 SVSB(숙신이미딜-4-(비닐설폰)벤조에이트)(이들은 예를 들어 피어스 바이오테크놀로지 인코포레이티드(Pierce Biotechnology, Inc.), 미국 일리노이주 록빌 소재)로부터 상업적으로 입수할 수 있다)로 제조된 상기와 같은 접합체가 본 발명에서 명백히 고려된다.

[0531] E. 진단 및 검출을 위한 방법 및 조성물

[0532] 몇몇 실시태양에서, 본 명세서에 제공된 항-마이오스타틴 항체 중 어느 하나는 생물학적 샘플 중의 마이오스타틴의 존재를 검출하기에 유용하다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "검출하는"이란 용어는 정량적인 또는 정성적인 검출을 포함한다. 몇몇 실시태양에서, 생물학적 샘플은 세포 또는 조직, 예를 들어 혈청, 전혈, 혈장, 생검 샘플, 조직 샘플, 세포 현탁액, 타액, 객담, 구강 세척액, 뇌척수액, 양막액, 복수, 젖, 초유, 유선 분비물, 림프, 소변, 땀, 누액, 위액, 활액, 복막액, 수정체 분비물 또는 점액을 포함한다.

[0533] 하나의 실시태양에서, 진단 또는 검출 방법에 사용하기 위한 항-마이오스타틴 항체를 제공한다. 추가의 태양에

서, 생물학적 샘플 중의 잠복성 마이오스타틴 또는 마이오스타틴 프로펩타이드의 존재를 검출하는 방법을 제공한다. 몇몇 실시태양에서, 상기 방법은 상기 생물학적 샘플을 상기 항-마이오스타틴 항체의 마이오스타틴에의 결합을 허용하는 조건하에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 항-마이오스타틴 항체와 접촉시키고, 상기 항-마이오스타틴 항체와 마이오스타틴 간에 복합체가 형성되는 지를 검출함을 포함한다. 상기와 같은 방법은 시험관내 또는 생체내 방법일 수 있다. 하나의 실시태양에서, 항-마이오스타틴 항체를 사용하여, 예를 들어 마이오스타틴이 환자의 선택을 위한 생물마커인 경우, 항-마이오스타틴 항체에 의한 요법에 적격인 피실험자를 선택한다.

[0534] 몇몇 실시태양에서, 표지된 항-마이오스타틴 항체를 제공한다. 표지는 비제한적으로 직접 검출되는 표지 또는 부분(예를 들어 형광성, 발색성, 전자-밀집성, 화학발광성 및 방사성 표지)뿐만 아니라, 예를 들어 효소 반응 또는 분자 상호작용을 통해 간접적으로 검출되는 부분들, 예를 들어 효소 또는 리간드를 포함한다. 예시적인 표지는 비제한적으로 방사성동위원소 ^{32}P, ^{14}C, ^{125}I, ^{3}H 및 ^{131}I, 형광단, 예를 들어 희토 킬레이트 또는 플루오레세인 및 그의 유도체, 로다민 및 그의 유도체, 단실, 움벨리페론, 루세리페라제, 예를 들어 개똥벌레 루시페라제 및 세균 루시페라제(미국특허 제 4,737,456 호), 루시페린, 2,3-다이하이드로프탈라진디온, 양고추냉이 퍼옥시다제(HRP), 알칼리성 포스파타제, β-갈락토시다제, 글루코아밀라제, 라이소자임, 사카라이드 옥시다제, 예를 들어 글루코스 옥시다제, 갈락토스 옥시다제, 및 글루코스-6-포스페이트 데하이드로게나제, 헤테로사이클릭 옥시다제, 예를 들어 유리카제 및 잔틴 옥시다제(과산화 수소를 사용하여 염료 전구체, 예를 들어 HRP를 산화시키는 효소와 결합된), 락토퍼옥시다제, 또는 미세퍼옥시다제, 비오틴/아비딘, 회전 표지, 박테리오파지 표지, 안정한 유리 라디칼 등을 포함한다.

[0535] F. 약학 제형

[0536] 본 명세서에 기재된 바와 같은 항-마이오스타틴 항체의 약학 제형을, 목적하는 정도의 순도를 갖는 상기와 같은 항체를 하나 이상의 임의의 약학적으로 허용 가능한 담체(문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)])와 혼합함으로써 동결건조된 제형 또는 수용액의 형태로 제조한다.

[0537] 본 명세서에 기재된 바와 같은 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 약학 제형을, 목적하는 정도의 순도를 갖는 상기와 같은 폴리펩타이드를 하나 이상의 임의의 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 동결건조된 제형 또는 수용액의 형태로 혼합함으로써 제조한다.

[0538] 약학적으로 허용 가능한 담체는 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 일반적으로 무독성이며, 상기 담체는 비제한적으로 완충제, 예를 들어 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함한 산화방지제; 보존제(예를 들어 옥타데실다이메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드; 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤, 예를 들어 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10 잔기 미만) 폴리펩타이드; 단백질, 예를 들어 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예를 들어 글리신, 글루타민, 아스파라진, 히스티딘, 아르기닌, 또는 리신; 모노사카라이드, 다이사카라이드, 및 다른 탄수화물, 예를 들어 글루코스, 만노스, 또는 덱스트린; 킬레이트화제, 예를 들어 EDTA; 당, 예를 들어 슈크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 솔비톨; 염-형성 대이온, 예를 들어 나트륨; 금속 착체(예를 들어 Zn-단백질 착체); 및/또는 비-이온성 계면활성제, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다. 본 발명에서 예시적인 약학적으로 허용 가능한 담체는 간질성 약물 분산제, 예를 들어 용해성 중성-활성 히아루로니다제 당단백질(sHASEGP), 예를 들어 인간 용해성 PH-20 히아루로니다제 당단백질, 예를 들어 rHuPH20(하이레넥스(HYLENEX)(등록상표), 박스터 인터내셔널 인코포레이티드(Baxter International, Inc.))을 추가로 포함한다. rHuPH20을 포함한 몇몇 예시적인 sHASEGP 및 사용 방법이 미국특허 공보 2005/0260186 및 2006/0104968에 개시되어 있다. 하나의 태양에서, sHASEGP를 하나 이상의 추가적인 글리코스아미노글리카나제, 예를 들어 콘드로이티나제와 병용한다.

[0539] 예시적인 동결건조된 제형들이 미국특허 제 6,267,958 호에 개시되어 있다. 수성 항체 제형은 미국특허 제 6,171,586 호 및 WO2006/044908에 개시된 것들을 포함하며, 후자의 제형은 히스티딘-아세테이트 완충제를 포함한다.

[0540] 본 발명의 제형은 또한 치료하려는 특정 적응증에 필요한 하나 초과의 활성 성분들, 바람직하게는 서로 불리한 영향을 미치지 않는 상보성 활성을 갖는 것들을 함유할 수 있다. 상기와 같은 활성 성분은 적합하게는 의도된 목적에 유효한 양으로 함께 존재한다.

[0541] 활성 성분을 예를 들어 코아세르베이션 기법에 의해서 또는 계면 중합에 의해서 제조된 미세캡슐, 예를 들어 콜

로이드 약물 전달 시스템(예를 들어 리포솜, 알부민 미소구, 미세유화액, 나노-입자 및 나노캡슐) 중의 또는 거대유화액 중의 각각의 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-미세캡슐 및 폴리-(메틸메트아크릴레이트) 미세캡슐 중에 포집할 수 있다. 상기와 같은 기법들은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Osol, A. (ed.) (1980)]에 개시되어 있다.

[0542] 서방성 제제를 제조할 수도 있다. 서방성 제제의 적합한 예는 상기 항체를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 기질(상기 기질은 성형품, 예를 들어 필름 또는 미세캡슐의 형태이다)을 포함한다.

[0543] 생체내 투여에 사용되는 제형은 일반적으로 멸균성이다. 멸균은 예를 들어 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 쉽게 수행될 수 있다.

[0544] G. 치료 방법 및 조성물

[0545] 본 명세서에 제공된 항-마이오스타틴 항체 중 어느 하나를 치료 방법에 사용할 수 있다. 마찬가지로, 본 명세서에 제공된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 중 어느 하나를 치료 방법에 사용할 수 있다.

[0546] 하나의 태양에서, 약제로서 사용하기 위한 항-마이오스타틴 항체를 제공한다. 추가의 태양에서, 질병의 치료에 사용하기 위한 항-마이오스타틴 항체를 제공한다. 몇몇 실시태양에서, 치료 방법에 사용하기 위한 항-마이오스타틴 항체를 제공한다. 몇몇 실시태양에서, 본 발명은 질병을 갖는 개체에게 유효량의 상기 항-마이오스타틴 항체를 투여함을 포함하는, 상기 개체의 치료 방법에 사용하기 위한 항-마이오스타틴 항체를 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 적어도 하나의 추가적인 치료제를 투여함을 또한 포함한다. 상기 실시태양들 중 어느 하나에 따른 "개체"는 바람직하게는 인간이다.

[0547] 본 발명의 항-마이오스타틴 항체는 pH-의존성 결합 특성을 나타낼 수 있다. 추가의 실시태양에서, 본 발명은 혈장으로부터 마이오스타틴의 클리어런스를 증대시키는데 사용하기 위한 항-마이오스타틴 항체를 제공한다. 몇몇 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 혈장으로부터 마이오스타틴의 클리어런스를 증대시키기에 유효량의 상기 항-마이오스타틴 항체를 투여함을 포함하는, 상기 개체에서 혈장으로부터 마이오스타틴의 클리어런스를 증대시키는 방법에 사용하기 위한 항-마이오스타틴 항체를 제공한다. 하나의 실시태양에서, pH-의존성 결합 특성을 갖는 항-마이오스타틴 항체는 pH-의존성 결합 특성을 갖지 않는 통상적인 항-마이오스타틴 항체에 비해, 혈장으로부터 마이오스타틴의 클리어런스를 증대시킨다. 추가의 실시태양에서, pH 5.8 및 pH 7.4에서의 결합간에 pH-의존성 결합 특성을 갖는 항-마이오스타틴 항체는 pH-의존성 결합 특성을 갖지 않는 통상적인 항-마이오스타틴 항체에 비해, 혈장으로부터 마이오스타틴의 클리어런스를 증대시킨다. 상기 실시태양들 중 어느 하나에 따른 "개체"는 바람직하게는 인간이다.

[0548] 추가의 태양에서, 본 발명은 약제의 제조 또는 조제에서 항-마이오스타틴 항체의 용도를 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 약제는 질병 치료용이다. 추가의 실시태양에서, 상기 약제는 질병을 갖는 개체에게 유효량의 상기 약제를 투여함을 포함하는, 질병의 치료 방법에 사용하기 위한 것이다. 하나의 실시태양에서, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 적어도 하나의 추가적인 치료제를 투여함을 또한 포함한다. 상기 실시태양들 중 어느 하나에 따른 "개체"는 인간일 수 있다.

[0549] 본 발명의 항-마이오스타틴 항체는 pH-의존성 결합 특성을 나타낼 수 있다. 추가의 실시태양에서, 상기 약제는 혈장으로부터 마이오스타틴의 클리어런스를 증대시키기 위한 것이다. 추가의 실시태양에서, 상기 약제는 개체에게 혈장으로부터 마이오스타틴의 클리어런스를 증대시키기에 유효량의 상기 약제를 투여함을 포함하는, 상기 개체에서 혈장으로부터 마이오스타틴의 클리어런스를 증대시키는 방법에 사용하기 위한 것이다. 하나의 실시태양에서, pH-의존성 결합 특성을 갖는 항-마이오스타틴 항체는 pH-의존성 결합 특성을 갖지 않는 통상적인 항-마이오스타틴 항체에 비해, 혈장으로부터 마이오스타틴의 클리어런스를 증대시킨다. 추가의 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 pH 5.8 및 pH 7.4에서의 결합간에 상이한 pH-의존성 결합 특성을 나타낸다. 상기 실시태양들 중 어느 하나에 따른 "개체"는 바람직하게는 인간이다.

[0550] 또 다른 태양에서, 본 발명은 질병의 치료 방법을 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 방법은 상기와 같은 질병을 갖는 개체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 항-마이오스타틴 항체를 투여함을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 적어도 하나의 추가적인 치료제를 투여함을 또한 포함한다. 상기 실시태양들 중 어느 하나에 따른 "개체"는 인간일 수 있다.

[0551] 본 발명의 항-마이오스타틴 항체는 pH-의존성 결합 특성을 나타낼 수 있다. 추가의 실시태양에서, 본 발명은 개체에서 혈장으로부터 마이오스타틴의 클리어런스를 증대시키는 방법을 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 방법은 개체에게 혈장으로부터 마이오스타틴의 클리어런스를 증대시키기에 유효량의 상기 항-마이오스타틴 항체

를 투여함을 포함한다. 하나의 실시태양에서, pH-의존성 결합 특성을 갖는 항-마이오스타틴 항체는 pH-의존성 결합 특성을 갖지 않는 통상적인 항-마이오스타틴 항체에 비해, 혈장으로부터 마이오스타틴의 클리어런스를 증대시킨다. 추가의 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체는 pH 5.8 및 pH 7.4에서의 결합간에 상이한 pH-의존성 결합 특성을 나타낸다. 하나의 실시태양에서, "개체"는 인간이다.

[0552] 추가의 태양에서, 본 발명은 예를 들어 상기 치료 방법들 중 어느 하나에 사용하기 위한, 본 명세서에 제공된 항-마이오스타틴 항체 중 어느 하나를 포함하는 약학 제형을 제공한다. 하나의 실시태양에서, 약학 제형은 본 명세서에 제공된 항-마이오스타틴 항체 중 어느 하나 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 약학 제형은 본 명세서에 제공된 항-마이오스타틴 항체 중 어느 하나 및 적어도 하나의 추가적인 치료제를 포함한다.

[0553] 추가의 태양에서, 상기 약학 제형은 질병의 치료를 위한 것이다. 본 발명의 항-마이오스타틴 항체는 pH-의존성 결합 특성을 나타낼 수 있다. 추가의 실시태양에서, 상기 약학 제형은 혈장으로부터 마이오스타틴의 클리어런스를 증대시키기 위한 것이다. 하나의 실시태양에서, 상기 약학 제형을 질병을 갖는 개체에게 투여한다. 상기 실시태양들 중 어느 하나에 따른 "개체"는 바람직하게는 인간이다.

[0554] 추가의 태양에서, 본 발명은 약제 또는 약학 제형의 제조 방법을 제공하며, 예를 들어 상기 치료 방법들 중 어느 하나에 사용하기 위해, 본 명세서에 제공된 항-마이오스타틴 항체 중 어느 하나를 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합함을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 약제 또는 약학 제형의 제조 방법은 적어도 하나의 추가적인 치료제를 상기 약제 또는 약학 제형에 가함을 또한 포함한다.

[0555] 본 명세서에 제공된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 중 어느 하나를 치료 방법에 사용할 수 있다. 추가의 태양에서, 본 발명은 예를 들어 치료 방법에 사용하기 위해, 본 명세서에 제공된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 중 어느 하나를 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 약학 제형을 제공한다. 하나의 실시태양에서, 약학 제형은 본 명세서에 제공된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 중 어느 하나를 포함하는 폴리펩타이드 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 약학 제형은 본 명세서에 제공된 변이체 Fc 영역 중 어느 하나를 포함하는 폴리펩타이드 및 적어도 하나의 추가적인 치료제를 포함한다.

[0556] 하나의 태양에서, 약제로서 사용하기 위한 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다. 추가의 태양에서, 질환의 치료에 사용하기 위한 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다. 몇몇 실시태양에서, 치료 방법에 사용하기 위한 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다. 몇몇 실시태양에서, 본 발명은 질환이 있는 개체에게 유효량의 본 명세서에 제공된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 투여함을 포함하는, 상기 개체의 치료 방법에 사용하기 위한 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 적어도 하나의 추가적인 치료제를 투여함을 또한 포함한다. 하나의 실시태양에서, "개체"는 인간이다.

[0557] 추가의 태양에서, 본 발명은 약제의 제조 또는 조제에서 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 용도를 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 약제는 질환 치료용이다. 일부 태양에서, 상기 폴리펩타이드는 항체이다. 일부 태양에서, 상기 폴리펩타이드는 Fc 융합 단백질이다. 추가의 실시태양에서, 상기 약제는 치료하려는 질환이 있는 개체에게 유효량의 상기 약제를 투여함을 포함하는 상기 질환의 치료 방법에 사용하기 위한 것이다. 하나의 실시태양에서, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 적어도 하나의 추가적인 치료제를 투여함을 또한 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 "개체"는 인간이다.

[0558] 추가의 태양에서, 본 발명은 질환의 치료 방법을 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 방법은 상기와 같은 질환이 있는 개체에게 유효량의 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 투여함을 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 방법은 상기 개체에게 유효량의 적어도 하나의 추가적인 치료제를 투여함을 또한 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 "개체"는 인간이다.

[0559] 추가의 태양에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 치료 방법들 중 어느 하나와 같은 치료 방법에 사용하기 위한, 본 명세서에 제공된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 약학 제형을 제공한다. 하나의 실시태양에서, 약학 제형은 본 명세서에 제공된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 또 다른 실시태양에서, 약학 제형은 본 명세서에 제공된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 및 적어도 하나의 추가적인 치료제를 포함한다.

[0560] 추가의 태양에서, 상기 약학 제형은 질환 치료용이다. 하나의 실시태양에서, 상기 약학 제형을 질환이 있는 개체에게 투여한다. 하나의 실시태양에서, 상기 "개체"는 인간이다.

[0561] 적어도 하나의 아미노산 잔기의 변형에 의해 Fc 감마 RIIb를 포함한 Fc 감마 R에 대해 증대된 결합 활성을 갖도록 변형시킨 항체들이 예를 들어 WO 2013/047752, WO 2013/125667, WO 2014/030728, 또는 WO 2014/163101에 기재되거나 제시된 바와 같이, 혈장으로부터의 항원 제거를 촉진할 수 있다.

[0562] 특정 이론에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 중성 pH 조건하에서 증가된 Fc 감마 R-결합 활성을 갖는 항체는 상기 항체와 복합체를 이룬 그의 항원과 함께 세포내로 빠르게 흡수되며, 그 결과 상기 항체가 생체내에 투여될 때 혈장으로부터 항원 제거가 촉진될 수 있다.

[0563] 항체 표면상에서 노출될 수 있는 적어도 하나의 아미노산 잔기의 변형에 의해 증가된 pI를 갖도록 변형된 항체는 예를 들어 WO 2007/114319, WO 2009/041643, WO 2014/145159, 또는 WO 2012/016227에 기재되거나 제시된 바와 같이, 혈장으로부터의 항원 제거를 촉진할 수 있다.

[0564] 특정 이론에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 생물학적 유체(예를 들어 혈장)의 pH는 중성 pH 범위인 것으로 여겨진다. 생물학적 유체에서, pI-증가된 항체의 순 양전하는 상기 증가된 pI로 인해 증가하며, 그 결과 상기 항체는 증가된 pI를 갖지 않는 항체에 비해 순 음전하를 갖는 내피 세포표면에 물리화학적 쿨롬 상호작용에 의해 보다 강하게 끌어당겨진다. 이는, 상기와 같은 비-특이적인 결합을 통해 항원과 복합체를 이룬 항체의 세포내로의 흡수가 증대되고, 이는 혈장으로부터 항원 제거를 증대시킴을 의미한다. 이러한 현상은 세포 유형, 조직 유형, 기관 유형 등에 관계 없이 통상적으로 생체내에서 발생하는 것으로 예상된다.

[0565] 본 명세서에서, 혈장으로부터 항원 제거의 증대는 예를 들어 혈장으로부터의 항원 제거 속도가, 상기와 같이 변형되지 않은 상응하는 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드가 투여된 경우와 비교시 증가됨을 의미한다. 상기 혈장으로부터 항원 제거의 증가를, 예를 들어 혈장 중 항원의 농도를 측정함으로써 평가할 수 있다. 혈장 중 항원 농도를 측정하기 위한 다양한 방법들은 당해 분야에 공지되어 있다.

[0566] 추가의 실시태양에서, 본 발명은 혈장으로부터 항원의 제거를 촉진하는데 사용하기 위한 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다. 몇몇 실시태양에서, 본 발명은 개체에게 혈장으로부터 항원의 제거를 촉진하기에 유효한 양의 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 투여함을 포함하는, 상기 개체에서 혈장으로부터 항원의 제거를 촉진하는 방법에 사용하기 위한 상기 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 제공한다. 상기 실시태양들에서, 상기 폴리펩타이드는 항원-결합 도메인을 추가로 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 상기 실시태양들 중 어느 하나에 따른 "개체"는 바람직하게는 인간이다.

[0567] 추가의 태양에서, 본 발명은 약제의 제조 또는 조제에서 본 명세서에 제공된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 용도를 제공한다. 일부 태양에서, 상기 폴리펩타이드는 항체이다. 일부 태양에서, 상기 폴리펩타이드는 Fc 융합 단백질이다. 추가의 실시태양에서, 상기 약제는 혈장으로부터 항원의 제거를 촉진하기 위한 것이다. 추가의 실시태양에서, 상기 약제는 개체에게 혈장으로부터 항원의 제거를 촉진하기에 유효한 양의 상기 약제를 투여함을 포함하는, 상기 개체에서 혈장으로부터 항원의 제거를 촉진하는 방법에 사용하기 위한 것이다. 상기 실시태양들에서, 상기 폴리펩타이드는 항원-결합 도메인을 추가로 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 상기 실시태양들 중 어느 하나에 따른 "개체"는 인간일 수 있다.

[0568] 추가의 태양에서, 본 발명은 개체에서 혈장으로부터 항원의 제거를 촉진하는 방법을 제공한다. 하나의 실시태양에서, 상기 방법은 상기 개체에게 혈장으로부터 항원의 제거를 촉진하기에 유효한 양의 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 투여함을 포함한다. 상기 실시태양에서, 상기 폴리펩타이드는 항원-결합 도메인을 추가로 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 하나의 실시태양에서, "개체"는 인간이다.

[0569] 추가의 태양에서, 본 발명은 본 명세서에 제공된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 중 어느 하나를 포함하는 약학 제형을 제공한다. 추가의 실시태양에서, 상기 약학 제형은 혈장으로부터 항원의 제거를 촉진하기 위한 것이다. 상기 실시태양에서, 상기 폴리펩타이드는 항원-결합 도메인을 추가로 포함하는 것이 바람직할 수 있다.

[0570] 하나의 실시태양에서, 아미노산 변형 전과 비교시, 본 발명의 변이체 Fc 영역을 갖는 항체는, 상기 항체를 생체내에서 투여할 때, 혈장으로부터 항원 제거를, 예를 들어 적어도 1.1-배, 1.25-배, 1.5-배, 1.75-배, 2.0-배, 2.25-배, 2.5-배, 2.75-배, 3.0-배, 3.25-배, 3.5-배, 3.75-배, 4.0-배, 4.25-배, 4.5-배, 4.75-배, 5.0-배, 5.5-배, 6.0-배, 6.5-배, 7.0-배, 7.5-배, 8.0-배, 8.5-배, 9.0-배, 9.5-배, 또는 10.0-배 이상만큼 증대시킨다.

[0571] 추가의 태양에서, 본 발명은 예를 들어 상기 치료 방법들 중 어느 하나에 사용하기 위한, 본 명세서에 제공된

변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 중 어느 하나를 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합함을 포함하는, 약제 또는 약학 제형의 제조 방법을 제공한다. 하나의 실시태양에서, 약제 또는 약학 제형의 제조 방법은 적어도 하나의 추가적인 치료제를 상기 약제 또는 약학 제형에 첨가함을 또한 포함한다.

[0572] 본 발명의 항체를 치료법에 단독으로 또는 다른 작용제와 함께 사용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체를 적어도 하나의 추가적인 치료제와 동시-투여할 수 있다.

[0573] 마찬가지로, 본 발명의 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 치료법에서 단독으로 또는 다른 작용제와 함께 사용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 적어도 하나의 추가적인 치료제와 동시-투여할 수 있다.

[0574] 상기에 나타낸 상기와 같은 복합 치료법은 병행 투여(이때 2개 이상의 치료제가 동일한 또는 별도의 제형 중에 포함된다), 및 별도 투여(이 경우 본 발명의 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 또는 항체의 투여는 상기 추가적인 치료제 또는 치료제들의 투여 전에, 투여와 동시에, 및/또는 투여에 이어서 일어날 수 있다)를 포함한다. 하나의 실시태양에서, 상기 항-마이오스타틴 항체의 투여 및 추가적인 치료제의 투여는 서로 약 1개월 이내에, 또는 약 1, 2 또는 3주 이내에, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일 이내에 일어난다.

[0575] 또 다른 실시태양에서, 상기 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 투여 및 추가적인 치료제의 투여는 서로 약 1개월 이내에, 또는 약 1, 2 또는 3주 이내에, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6일 이내에 일어난다.

[0576] 본 발명의 변이체 Fc 영역을 포함하는 항체 또는 폴리펩타이드(및 임의의 추가적인 치료제)를 임의의 적합한 수단, 예를 들어 비경구, 폐내 및 비내, 및 국소 치료를 원하는 경우, 병변내 투여에 의해 투여할 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내, 또는 피하 투여를 포함한다. 투여는 부분적으로 투여가 짧은지 또는 만성적인지에 따라, 임의의 적합한 경로, 예를 들어 주사, 예를 들어 정맥내 또는 피하 주사에 의할 수 있다. 본 발명에서는 비제한적으로 다양한 시점들에 걸친 단일 또는 수회 투여, 일시 투여, 및 펄스 주입을 포함한 다양한 투여 스케줄이 고려된다.

[0577] 본 발명의 변이체 Fc 영역을 포함하는 항체 또는 폴리펩타이드를 양호한 의학적 실행과 일관되는 방식으로 제형화하고, 복용시키고, 투여할 수 있다. 이와 관련하여 고려되는 인자들은 치료되는 특정 질환, 치료되는 특정 포유동물, 개별 환자의 임상적 조건, 질환의 원인, 작용제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄, 및 의료 종사자에게 공지된 다른 인자들을 포함한다. 상기 항체는 문제의 질환을 예방하거나 치료하기 위해 현재 사용되는 하나 이상의 작용제와, 필요하지는 않지만, 임의로 제형화한다. 상기와 같은 다른 작용제의 유효량은 상기 제형 중에 존재하는 항체의 양, 질환 또는 치료제의 유형, 및 상기에 논의된 다른 인자들에 따라 변한다. 이들은 본 발명에 개시된 바와 동일한 투여량으로 및 투여 경로에 따라, 또는 본 발명에 개시된 투여량의 대략 1 내지 99%, 또는 실험적으로/임상적으로 적합한 것으로 결정된 임의의 투여량으로 및 임의의 경로에 의해 일반적으로 사용된다.

[0578] 질병의 예방 또는 치료를 위해서, 본 발명의 항체의 적합한 투여량(단독으로 또는 하나 이상의 다른 추가적인 치료제와 함께 사용될 때)은 치료되는 질병의 유형, 항체의 유형, 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드의 유형, 상기 질병의 중증도 및 과정, 상기 변이체 Fc 영역을 포함하는 항체 또는 폴리펩타이드가 예방 또는 치료 목적으로 사용되는지의 여부, 선행 치료법, 환자의 임상 병력 및 상기 변이체 Fc 영역을 포함하는 항체 또는 폴리펩타이드에 대한 반응, 및 주치의의 판단에 따라 변할 것이다. 본 발명의 변이체 Fc 영역을 포함하는 항체 또는 폴리펩타이드를 한번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 환자에게 적합하게 투여한다. 상기 질병의 유형 및 중증도에 따라, 약 1 ㎍/kg 내지 15 ㎎/kg(예를 들어 0.1 ㎎/kg 내지 10 ㎎/kg)의 항체가, 예를 들어 1회 이상의 분리 투여에 의한 것이든 또는 연속 주입에 의한 것이든 간에, 상기 환자에게 투여하기 위한 초기 후보 투여량일 수 있다. 임의의 전형적인 1일 투여량은 상기 언급한 인자들에 따라 약 1 ㎍/kg 내지 100 ㎎/kg 또는 그 이상의 범위일 수 있다. 수일 이상에 걸쳐 반복된 투여를 위해서, 상기 조건에 따라, 상기 치료를 일반적으로는 질병 증상의 목적하는 억제가 발생할 때까지 지속할 수 있다. 상기 변이체 Fc 영역을 포함하는 항체 또는 폴리펩타이드의 하나의 예시적인 투여량은 약 0.05 ㎎/kg 내지 약 10 ㎎/kg의 범위일 것이다. 따라서, 약 0.5 ㎎/kg, 2.0 ㎎/kg, 4.0 ㎎/kg 또는 10 ㎎/kg(또는 이들의 임의의 조합)의 1회 이상의 용량을 상기 환자에게 투여할 수 있다. 상기와 같은 용량을 간헐적으로, 예를 들어 매주 또는 3주마다(예를 들어 상기 환자가 약 2 내지 약 20회, 또는 예를 들어 약 6회 용량의 상기 변이체 Fc 영역을 포함하는 항체 또는 폴리펩타이드를 수령하도록) 투여할 수 있다. 초기의 보다 높은 부하 용량에 이어서 하나 이상의 보다 낮은 용량을 투여할 수도 있다. 상기 치료법의 진행을 통상적인 기법 및 분석에 의해 용이하게 모니터한다.

[0579] 상기 제형들 및 치료 방법들 중 어느 하나를 항-마이오스타틴 항체 대신에 또는 상기 항체 외에 본 발명의 면역접합체를 사용하여 수행할 수 있는 것으로 생각된다.

[0580] 마찬가지로, 상기 제형들 및 치료 방법들 중 어느 하나를 본 명세서에 제공된 변이체 Fc 영역을 포함하는 폴리펩타이드 대신에 또는 상기 폴리펩타이드 외에 본 발명의 면역접합체를 사용하여 수행할 수 있는 것으로 생각된다.

[0581] H. 제품

[0582] 본 발명의 또 다른 태양에서, 상술한 질환의 치료, 예방 및/또는 진단에 유용한 물질을 함유하는 제품을 제공한다. 상기 제품은 용기 및 상기 용기 상의 또는 상기 용기와 결합된 표지 또는 패키지 삽입물을 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 주사기, IV 용액 주머니 등을 포함한다. 상기 용기는 다양한 물질들, 예를 들어 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 상기 용기는 조성물을 단독으로, 또는 상태의 치료, 예방 및/또는 진단에 유효한 또 다른 조성물과 함께 유지하며 멸균 출입구를 가질 수 있다(예를 들어 상기 용기는 정맥내 용액 주머니 또는 피하주사 바늘에 의해 관통될 수 있는 마개를 갖는 바이알일 수 있다). 상기 조성물 중의 적어도 하나의 활성제는 본 발명의 항체이다. 상기 표지 또는 패키지 삽입물은 상기 조성물이 선택 상태의 치료에 사용됨을 가리킨다. 더욱이, 상기 제품은 (a) 조성물이 함유된 제1 용기(여기에서 상기 조성물은 본 발명의 항체를 포함한다); 및 (b) 조성물이 함유된 제2 용기(여기에서 상기 조성물은 추가의 세포독성제 또는 다른 치료제를 포함한다)를 포함할 수 있다. 본 발명의 상기 실시태양에서 제품은 상기 조성물을 사용하여 특정 상태를 치료할 수 있음을 가리키는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 한편으로, 또는 추가로, 상기 제품은 약학적으로 허용 가능한 완충제, 예를 들어 주사용 정균수(BWFI), 포스페이트-완충된 염수, 링거액 및 덱스트로스 용액을 포함하는 제2(또는 제3) 용기를 추가로 포함할 수 있다. 상기 물품은 상업적 및 사용자 관점에서 바람직할 수 있는 다른 물질, 예를 들어 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 주사기를 추가로 포함할 수도 있다.

[0583] 상기 제품 중 임의의 물품이 항-마이오스타틴 항체 대신에 또는 상기 항체 외에 본 발명의 면역접합체를 포함할 수 있는 것으로 생각된다.

[0584] [실시예]

[0585] 하기는 본 발명의 방법들 및 조성물들의 실시예이다. 상기에 일반적인 기재가 제공된 한, 다양한 다른 실시태양들도 실시할 수 있는 것으로 생각된다.

[0586] [실시예 1]

[0587] 인간, 시노몰구스 원숭이 및 마우스 마이오스타틴 잠복성 및 성숙한 형태의_발현 및 정제

[0588] 인간 잠복성 마이오스타틴(또한 본 명세서에 인간 마이오스타틴 잠복성 형태로서 기재된다)(서열번호 1)을 프리스타일(FreeStyle)293-F 세포(FS293-F 세포)(써머 피셔(Thermo Fisher), 미국 캘리포니아주 칼스바드 소재)를 사용하여 일시적으로 발현시켰다. 발현된 인간 마이오스타틴 잠복성 형태를 함유하는 순화배지를 pH 6.8로 산성화시키고 1/2 부피의 밀리Q 수로 희석한 다음 Q-세파로스 FF 음이온 교환 컬럼(지이 헬쓰케어, 스웨덴 웁살라 소재)에 적용하였다. 통과 분획을 pH 5.0으로 조절하고 이를 SP-세파로스 양이온 교환 컬럼(지이 헬쓰케어, 스웨덴 웁살라 소재)에 적용하고, 이어서 NaCl 구배로 용출시켰다. 상기 인간 마이오스타틴 잠복성 형태를 함유하는 분획을 수집하고 후속으로 1xPBS로 평형화시킨 슈퍼덱스(Superdex)x200 젤 여과 컬럼(지이 헬쓰케어, 스웨덴 웁살라 소재)에 가하였다. 이어서 상기 인간 마이오스타틴 잠복성 형태를 함유하는 분획들을 모으고 -80 ℃에서 보관하였다.

[0589] 인간 성숙한 마이오스타틴(또한 본 명세서에서 인간 마이오스타틴 성숙한 형태로서 기재된다)(서열번호 2)을 상기 정제된 인간 마이오스타틴 잠복성 형태로부터 정제하였다. 상기 인간 마이오스타틴 잠복성 형태를 0.1% 트라이플루오로아세트산(TFA)의 첨가에 의해 산성화시키고 비댁(Vydac) 214TP C4 역상 컬럼(그레이스(Grace), 미국 일리노이주 디어필드 소재)에 적용하고 TFA/CH_3CN 구배로 용출시켰다. 인간 성숙한 마이오스타틴을 함유하는 분획들을 모으고, 건조시키고 -80 ℃에서 보관하였다. 재조성을 위해서, 인간 성숙한 마이오스타틴을 4 mM HCl에 용해시켰다.

[0590] 시노몰구스 원숭이(시노몰구스 또는 시노)(각각 서열번호 3 및 4) 및 마우스(각각 서열번호 5 및 6)로부터의 마이오스타틴 잠복성 및 성숙한 형태의 발현 및 정제를 모두 상기 인간 대응물과 정확하게 동일한 방식으로 수행하였다. 인간, 시노 및 마우스간의 성숙한 형태의 서열 상동성은 100% 일치하며, 따라서 종들에 관계 없이 성

숙한 마이오스타틴 중 어느 것이나, 모든 필요한 실험에 성숙한 마이오스타틴으로서 사용하였다.

[0591] [실시예 2]

[0592] 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 식별

[0593] 항-잠복성 마이오스타틴 항체를 하기와 같이 제조하고, 선택하고, 분석하였다.

[0594] 12 내지 16주 된 NZW 토끼를 마우스 잠복성 마이오스타틴 및/또는 인간 잠복성 마이오스타틴(50 내지 100 μg/용량/토끼)으로 피내 면역시켰다. 상기 용량을 1개월 기간에 걸쳐 3 내지 4회 반복하였다. 최종 면역 1주일후에, 상기 면역된 토끼로부터 비장 및 혈액을 수집하였다. 항원-특이성 B-세포를 표지된 항원으로 염색하고, FCM 세포 분류기(FACS 아리아(aria) III, BD)로 분류하고, 96-웰 플레이트에 1 세포/웰 밀도로, 25,000 세포/웰의 EL4 세포(세포 배양물의 유럽 콜렉션) 및 20배 희석된 토끼 T-세포 순화배지와 함께 도말하고, 7 내지 12일 동안 배양하였다. EL4 세포를 미토마이신 C(시그마(Sigma))로 2시간 동안 처리하고 사전에 3회 세척하였다. 상기 토끼 T-세포 순화배지는 토끼 흉선세포를 피토헤마글루티닌-M(롯슈), 포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트(시그마) 및 2% FBS를 함유하는 RPMI-1640에서 배양함으로써 제조되었다. 배양 후, B-세포 배양 상등액을 추가의 분석을 위해 수집하고 펠릿을 저온보존하였다.

[0595] ELISA 분석을 사용하여 B-세포 배양 상등액 중의 항체의 특이성을 시험하였다. 스트렙트아비딘(진스크립트(GeneScript))을 실온에서 1시간 동안 PBS 중의 50 nM로 384-웰 맥시솝(MAXISorp)(넝크)상에 코팅하였다. 이어서 플레이트를 5배 희석된 블록킹 원(Blocking One)(나칼라이 테스크(Nacalai Tesque))으로 차단하였다. 인간 또는 마우스 잠복성 마이오스타틴을 NHS-PEG4-비오틴(피어스(PIERCE))으로 표지하고 상기 차단된 ELISA 플레이트에 가하고, 1시간 동안 배양하고, 0.05% 트윈-20이 있는 트리스-완충된 염수(TBS-T)로 세척하였다. B-세포 배양 상등액을 상기 ELISA 플레이트에 가하고, 1시간 동안 배양하고, TBS-T로 세척하였다. 결합을 염소 항-토끼 IgG-양고추냉이 퍼옥시다제(베틸(BETHYL))에 의해 검출한 다음 ABTS(KPL)를 첨가하였다.

[0596] 총 17,818개의 B-세포주를 마우스 및/또는 인간 잠복성 마이오스타틴에 대한 결합 특이성에 대해 선별하였으며 299개 세포주를 선택하였고 MST0255-287, 630-632, 677-759, 910, 932-1048, 1050-1055, 1057-1066, 1068, 1070-1073, 1075-1110, 1113-1119로 표시하였다. RNA를 ZR-96 퀵(Quick)-RNA 키트(자이모 리써치(ZYMO RESEARCH))를 사용하여 상응하는 세포 펠릿으로부터 정제하였다.

[0597] 각각의 선택된 세포주의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역들을 암호화하는 DNA를 역전사 PCR에 의해 증폭시키고 각각 중쇄 불변 영역 G1m 서열(서열번호 50(아미노산 서열은 서열번호 7에 나타낸다)) 및 경쇄 불변 영역 kOMTC 또는 kOMC 서열(서열번호 53 또는 194(아미노산 서열(둘 다 동일함)은 서열번호 8에 나타낸다)을 갖는 발현 벡터내로 클로닝하였다. 재조합 항체를 제조사의 설명에 따라 상기 프리스타일 FS293-F 세포 및 293펙틴(라이프 테크놀로지스)을 사용하여 일시적으로 발현시켰다. 배양 상등액 또는 재조합 항체를 선별에 사용하였다. 재조합 항체를 단백질 A(지이 헬쓰케어)로 정제시키고 D-PBS 또는 His 완충제(20 mM 히스티딘, 150 mM NaCl, pH 6.0) 중에서 용출시켰다. 필요한 경우 크기 배제 크로마토그래피를 추가로 수행하여 고분자량 및/또는 저분자량 성분을 제거하였다.

[0598] [실시예 3]

[0599] 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 특성 규명(HEK 블루 분석(BMP1 활성화))

[0600] 리포터 유전자 분석을 사용하여 시험관내에서 활성 마이오스타틴의 생물학적 활성을 평가하였다. Smad3/4-결합 요소(SBE)-유도성 SEAP 리포터 유전자를 발현하는 HEK-블루(상표) TGF-베타 세포(인비보젠(Invivogen))는, 액티빈 1형 및 2형 수용체의 활성화를 모니터함으로써 생물활성 마이오스티틴의 검출을 허용한다. 활성 마이오스타틴은 세포 상등액내로 분비되는 SEAP의 생성을 자극한다. 이어서 상기 분비된 SEAP의 양을 콴티블루(QUANTIBlue)(상표)(인비보젠)를 사용하여 평가한다.

[0601] HEK-블루(상표) TGF-베타 세포를, 10% 소 태아 혈청, 50 μg/㎖ 스트렙토마이신, 50 U/㎖ 페니실린, 100 μg/㎖ 노르모신(Normocin)(상표), 30 μg/㎖의 블라스티시딘, 200 μg/㎖의 하이그로골드(HygroGold)(상표) 및 100 μg/㎖의 제오신(Zeocin)(상표)이 보충된 DMEM 배지(깁코)에서 유지시켰다. 상기 기능 분석 동안, 세포는 분석 배지(0.1% 소 혈청 알부민, 스트렙토마이신, 페니실린 및 노르모신(상표)을 갖는 DMEM)를 교환하였으며, 96-웰 플레이트에 시딩되었다. 인간, 시노몰구스, 또는 마우스 잠복성 마이오스타틴을 재조합 인간 BMP1(R&D 시스템스) 및 항-잠복성 항체와 37 ℃에서 밤새 배양하였다. 상기 샘플 혼합물을 세포로 옮겼다. 24-시간 배양 후에, 상기 세포 상등액을 콴티블루(상표)와 혼합하고 620 nm에서의 광학 밀도를 비색측정 플레이트 판독기에서

측정하였다. 도 1로서 나타낸 바와 같이, mAb MST1032-G1m(아미노산 및 뉴클레오타이드 서열에 대해서 표 2a를 참조하시오)은 분비된 SEAP의 강하된 농도에 의해 반영된 바와 같이, 인간, 시노몰구스 및 마우스 잠복성 마이오스타틴의 프로테아제-매개된 활성화를 방지하였다. MST1032-G1m은 인간, 시노몰구스 및 마우스 잠복성 마이오스타틴에 대해 거의 필적할만한 억제 활성을 나타내었다.

[0602] [표 2a]

항-잠복성 마이오스타틴 항체들 및 그들의 DNA 및 아미노산 서열(서열번호로서 나타냄)

항체명	암어	가변 영역				불변 영역			
		중쇄		경쇄		중쇄		경쇄	
		DNA	단백질	DNA	단백질	DNA	단백질	DNA	단백질
MS_MST1032Ha-G1m/MST1032La-kOMC	MST1032-G1m	039	012	041	014	050	007	194	008
MS_MST1032Ha-F760/MST1032La-kOMC	MST1032-F760	039	012	041	014	051	011	194	008
MS_M103205H000-SG1/M103202L000-SK1	MS1032L000-SG1 or Ab001	040	013	042	015	052	009	054	010
MS_M103205H000-F760/M103202L000-SK1	MS1032L000-F760	040	013	042	015	051	011	054	010
MS_M103205H714-SG1/M103202L861-SK1	MS1032L001-SG1	043	032	046	035	052	009	054	010
MS_M103205H781-SG1/M103202L719-SK1	MS1032L002-SG1	044	033	047	036	052	009	054	010
MS_M103205H781-SG1/M103202L813-SK1	MS1032L003-SG1	044	033	048	037	052	009	054	010
MS_M103205H707-SG1/M103202L802-SK1	MS1032L004-SG1	045	034	049	038	052	009	054	010
MS_M103205H714-F760/M103202L861-SK1	MS1032L001-F760	043	032	046	035	051	011	054	010
MS_M103205H781-F760/M103202L719-SK1	MS1032L002-F760	044	033	047	036	051	011	054	010
MS_M103205H781-F760/M103202L813-SK1	MS1032L003-F760	044	033	048	037	051	011	054	010
MS_M103205H707-F760/M103202L802-SK1	MS1032L004-F760	045	034	049	038	051	011	054	010

[0603]

[0604] [표 2b]

항-잠복성 마이오스타틴 항체들의 **HVR** 아미노산 서열(서열번호로서 나타냄)

항체명	약어	고기변형역 (HVR)					
		H1	H2	H3	L1	L2	L3
MS_MST1032Ha-G1m/MST1032La-kOMC	MST1032-G1m	055	058	061	065	070	073
MS_MST1032Ha-F760/MST1032La-kOMC	MST1032-F760	055	058	061	065	070	073
MS_M103205H000-SG1/M103202L000-SK1	MS1032L000-SG1 or Ab001	055	058	061	065	070	073
MS_M103205H000-F760/M103202L000-SK1	MS1032L000-F760	055	058	061	065	070	073
MS_M103205H714-SG1/M103202L861-SK1	MS1032L001-SG1	057	058	063	067	071	074
MS_M103205H781-SG1/M103202L719-SK1	MS1032L002-SG1	057	060	063	066	072	073
MS_M103205H781-SG1/M103202L813-SK1	MS1032L003-SG1	057	060	063	068	070	074
MS_M103205H707-SG1/M103202L802-SK1	MS1032L004-SG1	056	058	063	069	071	073
MS_M103205H714-F760/M103202L861-SK1	MS1032L001-F760	057	058	063	067	071	074
MS_M103205H781-F760/M103202L719-SK1	MS1032L002-F760	057	060	063	066	072	073
MS_M103205H781-F760/M103202L813-SK1	MS1032L003-F760	057	060	063	068	070	074
MS_M103205H707-F760/M103202L802-SK1	MS1032L004-F760	056	058	063	069	071	073

[0605]

[0606] [실시예 4]

[0607] 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 특성 규명(HEK 블루 분석(자발적인 활성화))

[0608] 인간, 시노몰구스, 또는 마우스 잠복성 마이오스타틴을 37 ℃에서 밤새 상기 항-잠복성 마이오스타틴 항체와 배양하고 상기 샘플 혼합물을 HEK-블루(상표) TGF-베타 세포로 옮겼다. 24-시간 배양 후, 세포 상등액을 퀀티블루(상표)와 혼합하고 620 ㎚에서의 광학 밀도를 비색측정 플레이트 판독기에서 측정하였다. 도 2로서 나타낸 바와 같이, 활성 마이오스타틴의 그의 잠복성 형태로부터의 유리가 37 ℃에서 배양 후 검출되었다. mAb MST1032-G1m의 존재로, 마이오스타틴 활성화가 억제되었으며, 따라서 보다 낮은 SEAP 수준이 상기 세포 상등액에서 검출되었다. MST1032-G1m은 잠복성 마이오스타틴의 자발적인 활성화를 억제하였으며, 인간, 시노몰구스 및 마우스 잠복성 마이오스타틴에 대해 거의 필적할만한 억제 활성을 나타내었다.

[0609] [실시예 5]

[0610] 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 특성 규명(ELISA)

[0611] 코팅되지 않은 ELISA 플레이트(넝크-임뮤노(NUNC-IMMUNO) 플레이트 맥시솝 표면, 날게 넝크 인터내셔널(Nalge Nunc International))를 20 ㎕의 50 nM 스트렙트아비딘(젠스크립트(GenScript))으로 실온에서 1시간 동안 코팅하였다. 이어서 플레이트를 PBST로 3회 세척하고 50 ㎕ 20% 블로킹 원(나칼라이 테스크)으로 차단하였다. 다

음날, 각 플레이트의 각 웰을 비오틴화된 성숙한 마이오스타틴, 인간 또는 마우스 비오틴화된 잠복성 마이오스타틴, 또는 비오틴화된 재조합 마우스 마이오스타틴 프로펩타이드-Fc 키메라 단백질(R&D 시스템스)과 함께 2시간 동안 4 nM/웰/20 ㎕로 배양하였다. 세척 후에, 20 ㎕의 항체 샘플을 상기 웰에 가하고 상기 플레이트를 1시간 동안 방치하였다. 상기 플레이트를 세척하고 HEPES-완충된 염수 중에서 희석된 20 ㎕의 항-인간 IgG-양고추냉이 퍼옥시다제(HRP)(아브캠(Abcam))를 가하고, 상기 플레이트를 추가로 1시간 동안 방치하였다. 이어서 상기 플레이트를 다시 세척하고, 이어서 50 ㎕의 ABTS(KPL)를 각 웰에 가하고, 상기 플레이트를 1시간 동안 배양하였다. 비색측정 플레이트 판독기에서 405 nm에서 신호가 검출되었다. 상기 결합 실험의 결과를 도 3에 나타낸다. MST1032-G1m은 잠복성 마이오스타틴(즉 성숙한 마이오스타틴 및 프로펩타이드의 비-공유 복합체) 및 프로펩타이드에 결합하였지만, 성숙한 마이오스타틴에는 결합하지 않았다. 이러한 결과는 MST1032-G1m이 상기 마이오스타틴 프로펩타이드(예를 들어 프로펩타이드 부분)에는 특이적으로 결합하지만, 활성 마이오스타틴(예를 들어 성숙한 영역)에는 결합하지 않음을 보인다.

[0612] [실시예 6]

[0613] 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 특성 규명(웨스턴 블럿)

[0614] 마우스 잠복성 마이오스타틴을 37 ℃에서 밤새 MST1032-G1m의 존재 또는 부재하에서 재조합 인간 BMP1(R&D 시스템스)과 배양하였다. 이어서 상기 샘플을 4x 환원 SDS-PAGE 샘플 완충제(와코(Wako))와 혼합하고 95 ℃에서 5분 동안 가열하고 이어서 SDS 젤 전기영동을 위해 로딩하였다. 단백질을 트랜스 블럿(Trans-Blot)(등록상표) 터보(Turbo)(상표) 전달 시스템(바이오 래드(Bio-rad))에 의해 막으로 이동시켰다. 마이오스타틴 프로펩타이드를 양 항-마우스 GDF8 프로펩타이드 항체(R&D 시스템스)를 사용하여 검출하였으며, 이어서 상기 항체는 항-양 IgG-HRP(산타 크루즈(Santa Cruz))에 의해 검출되었다. 상기 막을 ECL 기질과 함께 배양하고, 이미지퀀트(ImageQuant) LAS 4000(지이 헬쓰케어)을 사용하여 이미지화하였다. 도 4에 나타낸 바와 같이, BMP1에 의한 프로펩타이드 절단이 MST1032-G1m에 의해 억제되었다.

[0615] [실시예 7]

[0616] 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 특성 규명(비아코어(등록상표))

[0617] 인간, 시노몰구스 원숭이(시노) 및 마우스 잠복성 마이오스타틴에 대한 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 동역학적 매개변수를 비아코어(등록상표) T200 장비(지이 헬쓰케어)를 사용하여 37 ℃에서 pH 7.4에서 평가하였다. 프로A/G(피어스(Pierce))를 아민 커플링 키트(지이 헬쓰케어)를 사용하여 CM4 칩의 모든 유동 세포상에 고정화시켰다. 항-잠복성 마이오스타틴 항체 및 분석물을 ACES pH 7.4(20 mM ACES, 150 mM NaCl, 1.2 mM $CaCl_2$, 0.05% 트윈 20, 0.005% NaN_3) 중에서 제조하였다. 항체를 프로A/G에 의해 상기 센서 표면상에 포획하였다. 항체 포획 수준은 전형적으로 150 내지 220 공명 단위(RU)였다. 이어서 인간, 시노 또는 마우스 잠복성 마이오스타틴을 2배 연속 희석에 의해 제조된 3.125 내지 50 nM로 주사한 다음, 해리시켰다. 상기 센서 표면을 25 mM NaOH로 재생시켰다. 동역학적 매개변수를, 상기 데이터를 비아코어(등록상표) T200 평가 소프트웨어, 버전 2.0(지이 헬쓰케어)을 사용하여 처리하고 1:1 결합 모델에 적합시킴으로써 측정하였다. 상기 센서그램을 도 5에 나타낸다. 결합속도(ka), 해리속도(kd) 및 결합 친화성(KD)을 표 3에 나열한다. 인간, 시노 및 마우스 잠복성 마이오스타틴에 대한 MST1032-G1m의 동역학적 매개변수들은 필적할만하였다.

[0618] [표 3]

항-잠복성 마이오스타틴 항체 MST1032-G1m의 ka, kd 및 KD

	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	*KD* (M)
인간 잠복성 마이오스타틴	1.13E+06	8.65E-05	7.66E-11
마우스 잠복성 마이오스타틴	1.41E+06	8.16E-05	5.79E-11
시노 잠복성 마이오스타틴	1.09E+06	7.79E-05	7.17E-11

[0619]

[0620] [실시예 8]

[0621] 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 인간화

[0622] 항체 가변 영역의 아미노산 잔기를 카밧에 따라 넘버링한다(문헌[Kabat et al., Sequence of proteins of

immunological interest, 5th Ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)]).

[0623] 인간화된 MST0132 항체에 대한 중쇄 및 경쇄의 가변 영역들이 설계되었다. 상기 인간화된 MST1032 항체 중 일부는 프레임워크 영역 중에 역 돌연변이를 함유한다. 상기 설계된 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 폴리뉴클레오타이드는 젠스크립트 인코포레이티드에 의해 합성되었으며 각각 중쇄 불변 영역 SG1 서열(서열번호 52(아미노산 서열을 서열번호 9에 나타낸다)) 및 경쇄 불변 영역 SK1 서열(서열번호 54(아미노산 서열을 서열번호 10에 나타낸다))을 함유하는 발현 벡터내로 클로닝하였다. 인간화된 항체를 FS293-F 세포에서 일시 발현시켰으며 HEK 블루 분석 및 비아코어(등록상표) 분석을 상술한 바와 같이 수행하였다. 도 6 및 표 4에 나타낸 바와 같이, 도 1 및 2에 비해, 인간화된 항체(MS1032LO00-SG1)는 필적하는 억제 활성 및 키메릭 항체(MST1032-G1m)에 대한 친화성을 나타내었다.

[0624] [표 4]

인간화된 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 동역학적 매개변수

	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	kd (s^{-1})	KD (M)
MST1032-G1m	1.13E+06	8.65E-05	7.66E-11
MS1032LO00-SG1	1.27E+06	9.52E-05	7.50E-11

[0625]

[0626] [실시예 9]

[0627] pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 생성

[0628] pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체를 생성시키기 위해서, 히스티딘 스캐닝 변이도입을 mAb MS1032LO00-SG1의 모든 CDR에 대해 수행하였다. 상기 CDR 중의 각 아미노산을 제조사의 설명에 따라 인퓨전 HD 클로닝 키트(In-Fusion HD Cloning Kit)(클론테크 인코포레이티드(Glontech Inc.) 또는 타카라 바이오 캄파니(Takara Bio company))를 사용하여 히스티딘으로 개별적으로 돌연변이시켰다. 각 변이체가 올바르게 돌연변이된 서열분석을 통해 확인한 후에, 변이체들을 일시적으로 발현시키고 상술한 방법에 의해 정제하였다. 모든 히스티딘-치환된 변이체를 상술한 경우에 비해 변형된 비아코어(등록상표) 분석에 의해 평가하였다. 간단히, pH 5.8에서의 추가적인 해리 단계를 pH 7.4에서의 해리 단계 직후에 상기 비아코어(등록상표) 분석에 통합시켰다. 이는 pH 5.8에서의 상응하는 해리에 상반되게, pH 7.4에서 형성된 복합체로부터의 항체(Ab)와 항원(Ag)간의 pH-의존성 해리를 평가하기 위한 것이다. pH 5.8 완충제에서의 해리속도를, 스크러버(Scrubber) 2.0(바이오로직 소프트웨어(BioLogic Software)) 곡선 적합 소프트웨어를 사용하여 데이터를 처리 및 적합시켜 측정하였다.

[0629] 도 7에 나타낸 바와 같이, 모 항체(Ab001)는 pH 7.4 해리 단계에 비해 pH 5.8에서 억제 응답의 감소를 나타내지 않았다. 상기 단일-히스티딘 치환 중 다수는 pH 7.4 해리 단계에 비해 pH 5.8에서 결합 응답의 보통 내지 강한 감소를 생성시켰다. 상기 단일-히스티딘 치환 변이체 각각에 대한 pH 5.8에서의 해리 속도를 표 5에 나타낸다. 표 5에 나타낸 바와 같이, Ab002는 pH 5.8에서 가장 빠른 Ab/Ag 복합체 해리속도를 나타내었으며, 이는 모 항체(Ab001)보다 200배 이상 더 빠르다. 이어서 CDR 중에 이들 돌연변이의 조합을 갖는 항체를 생성시켰다. 이들 다양한 돌연변이를 함유하는 항체의 CDR 서열을 표 6에 나타낸다.

[0630] [표 5]

단일 히스티딘 치환된 항-잠복성 마이오스타틴 항체에 대한 **pH 5.8** 해리속도

가변 영역의 명칭		약어	**kd (1/s)**
중쇄	경쇄		
M103205H000	M103202L000	Ab001	2.92E-05
M103205H001	M103202L000	Ab002	6.09E-03
M103205H009	M103202L000	Ab003	8.80E-04
M103205H026	M103202L000	Ab004	1.86E-04
M103205H028	M103202L000	Ab005	7.63E-05
M103205H000	M103202L008	Ab006	8.58E-05
M103205H028	M103202L008	Ab007	4.15E-04

[0631]

[0632] [표 6]

히스티딘 치환된 항-잠복성 마이오스타틴 항체들의 **CDR** 서열들 및 그들의 서열번호

중쇄

| 항체명 | 가변 영역 | 고가변 영역 (HVR) | | | 카바트 번호 | | |

[0636] pH 7.4에서의 친화성 및/또는 시험관내 억제 활성을 개선시키는 돌연변이를 확인하기 위해서, 500개 초과의 변이체를, 주형으로서 실시예 9에 생성된 적어도 하나의 변이체를 사용하여 각각 중쇄 및 경쇄에 대해 생성시켰다. 이들 변이체는 원래 아미노산 및 시스테인을 제외하고, 18개의 다른 아미노산으로 치환된 CDR 중의 각각의 아미노산을 가졌다. 인간 잠복성 마이오스타틴에 대한 변이체들의 결합 능력을 비아코어(등록상표) 4000 장비(지이 헬쓰케어)를 사용하여 pH 7.4 하에 37 ℃에서 평가하였다. FS293-F 세포 중의 변이체를 함유하는 배양 상등액을 10 mg/mℓ BSA 및 0.1 mg/mℓ 카복시메틸 덱스트란(CMD)을 함유하는 ACES pH 7.4 완충제로 제조하였다. 각각의 항체는 포획 수준이 200 RU 부근에 도달할 때까지 유동 세포상에서 포획되었다. 이어서 25 nM 인간 잠복성 마이오스타틴을 상기 유동 세포상에 주입하였다. pH 5.8에서의 추가적인 해리 단계를 pH 7.4에서의 해리 단계 직후에 상기 비아코어(등록상표) 분석에 통합시켰다. 상기 추가적인 해리 단계는 pH 7.4에서 형성된 복합체로부터의 항체(Ab)와 항원(Ag)간의 pH-의존성 해리를 평가한다. 상기 유동 세포 표면을 25 mM NaOH로 재생시켰다. 동역학적 매개변수를 비아코어(등록상표) 4000 평가 소프트웨어, 버전 2.0(지이 헬쓰케어)을 사용하여 측정하였다. pH 5.8에서의 추가적인 해리의 분석을 스크러버2(바이오로직 소프트웨어)를 사용하여 수행하였다.

[0637] pH 7.4에서 개선된 친화성 및/또는 시험관내 억제 활성을 갖는 변이체들을 선택하고 실시예 9에서 확인된 pH 의존성을 개선시키는 돌연변이와 결합시켰다. 이들 돌연변이의 결합 후에, 4개의 변이체(MS1032LO01, 02, 03 및 04)를 선택하였고, 비아코어(등록상표) 결합 동역학적 분석, 시험관내 및/또는 생체내 분석을 위해 SG1 또는 F760(서열번호 11 및 51)에서 일시 발현시켰다. SG1 및 F760은 모두 인간 중쇄 불변 영역들이다. 인간 Fc 감마 R에 대한 SG1의 결합 친화성은 천연 IgG1 불변 영역의 경우에 필적할만하지만, F760의 경우는 Fc 변형(또한 본 명세서에서 침묵 Fc로서 기재되었다)에 의해 제거된다. 상기 4개의 항-마이오스타틴 변이체들의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열을 표 2a에 나타낸다.

[0638] [실시예 11]

[0639] pH-의존성 MS1032 변이체의 특성 규명(HEK 블루 분석(BMP1 및 자발적인 활성화))

[0640] 모든 실험 설정은 실시예 3 및 4에서와 동일하였다. 도 8에 나타낸 바와 같이, 모든 변이체는 MS1032LO00-SG1에 필적하는 인간 잠복성 마이오스타틴에 대한 억제 활성을 나타내었다.

[0641] [실시예 12]

[0642] pH-의존성 MS1032 변이체의 특성 규명(비아코어(등록상표))

[0643] 모든 실험 설정은, 측정을 ACES pH 7.4 조건 외에 ACES pH 5.8 완충제에서 또한 수행함을 제외하고, 실시예 7에서와 동일하였다. 일부 항체는 오직 인간 잠복성 마이오스타틴에 대해서만 측정되었다. 항체 포획 수준은 결합활성 및 친화성 분석에 대해서 각각 185 RU 및 18.5 RU를 목표로 하였다. 동역학적 매개변수를 비아코어(등록상표) T200 평가 소프트웨어, 버전 2.0(지이 헬쓰케어)으로 1:1 결합 적합을 사용하여 측정하였다. 결합활성 조건과 함께 인간 잠복성 마이오스타틴에 대한 모든 항체의 센서그램을 도 9에 나타내며, 상이한 조건들로부터 계산된 ka, kd 및 KD를 표 7 내지 10에 나열한다. 상기 결합활성 조건하에서, MS1032LO00-SG1을 제외한 모든 항체는 중성 pH에서보다 산성 pH 하에서 더 빠른 해리속도를 나타내었다. 상기 친화성 조건하에서, MS1032LO00-SG1을 제외한 모든 항체는 산성 pH하에서 잠복성 마이오스타틴과 약한 상호작용을 나타내었으며, 따라서 동역학적 매개변수는 측정되지 않았다.

[0644] [표 7]

중성 pH 하에서 결합활성 조건 분석의 ka, kd, 및 KD

	인간 잠복성 마이오스타틴			마우스 잠복성 마이오스타틴			시노 잠복성 마이오스타틴		
	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	*KD* (M)	*ka* ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	*KD* (M)	*ka* ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	*KD* (M)
MS1032LO00-SG1	1.27E+06	9.52E-05	7.50E-11	1.52E+06	7.18E-05	4.71E-11	1.21E+06	8.08E-05	6.66E-11
MS1032LO01-SG1	1.27E+06	2.16E-04	1.70E-10	1.45E+06	2.17E-04	1.49E-10	1.19E+06	1.97E-04	1.65E-10
MS1032LO02-SG1	8.36E+05	2.49E-04	2.98E-10	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
MS1032LO03-SG1	9.81E+05	1.92E-04	1.96E-10	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
MS1032LO04-SG1	1.33E+06	2.17E-04	1.63E-10	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T

N/T: 시험 안됨

[0645]

[0646] [표 8]

산성 pH 하에서 결합활성 조건 분석의 ka, kd, 및 KD

	인간 잠복성 마이오스타틴			마우스 잠복성 마이오스타틴			시노 잠복성 마이오스타틴		
	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	kd (s^{-1})	KD (M)	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	kd (s^{-1})	KD (M)	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	kd (s^{-1})	KD (M)
MS1032LO00-SG1	1.60E+06	1.28E-04	7.97E-11	2.32E+06	2.02E-05	8.70E-12	1.79E+06	1.58E-05	8.83E-12
MS1032LO01-SG1	1.22E+06	2.42E-02	1.99E-08	1.02E+06	6.25E-03	6.15E-09	7.64E+05	6.80E-03	8.90E-09
MS1032LO02-SG1	1.70E+06	4.14E-02	2.43E-08	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
MS1032LO03-SG1	5.43E+05	5.24E-03	9.66E-09	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
MS1032LO04-SG1	7.81E+05	7.13E-03	9.13E-09	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T

[0647] N/T: 시험 안됨

[0648] [표 9]

중성 pH 하에서 친화성 조건 분석의 ka, kd, 및 KD

	인간 잠복성 마이오스타틴			마우스 잠복성 마이오스타틴			시노 잠복성 마이오스타틴		
	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	kd (s^{-1})	KD (M)	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	kd (s^{-1})	KD (M)	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	kd (s^{-1})	KD (M)
MS1032LO00-SG1	1.07E+06	2.45E-04	2.30E-10	1.31E+06	1.60E-04	1.22E-10	1.02E+06	2.13E-04	2.09E-10
MS1032LO01-SG1	1.64E+06	1.29E-03	7.88E-10	1.50E+06	1.07E-03	7.13E-10	1.15E+06	1.10E-03	9.54E-10
MS1032LO02-SG1	1.09E+06	1.79E-03	1.64E-09	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
MS1032LO03-SG1	1.08E+06	1.17E-03	1.08E-09	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
MS1032LO04-SG1	1.54E+06	1.25E-03	8.12E-10	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T

[0649] N/T: 시험 안됨

[0650] [표 10]

산성 pH 하에서 친화성 조건 분석의 ka, kd, 및 KD

	인간 잠복성 마이오스타틴			마우스 잠복성 마이오스타틴			시노 잠복성 마이오스타틴		
	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	kd (s^{-1})	KD (M)	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	kd (s^{-1})	KD (M)	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	kd (s^{-1})	KD (M)
MS1032LO00-SG1	1.09E+06	2.35E-04	2.15E-10	1.62E+06	7.08E-05	4.38E-11	1.41E+06	1.96E-04	1.39E-10
MS1032LO01-SG1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
MS1032LO02-SG1	n.d.	n.d.	n.d.	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
MS1032LO03-SG1	n.d.	n.d.	n.d.	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
MS1032LO04-SG1	n.d.	n.d.	n.d.	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T

[0651] n.d.: 측정 안됨 , N/T: 시험 안됨

[0652] [실시예 13]

[0653] 마우스에서 Fc 감마 R 결합 및 제거된 Fc 감마 R 결합을 갖는 항체들간의 혈장 총 마이오스타틴 농도의 비교

[0654] C.B-17 SCID 마우스를 사용하는 생체내 시험

[0655] 내인성 마이오스타틴의 축적을 C.B-17 SCID 마우스(인 비보스(In Vivos), 싱가포르 소재)에서 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 투여시 생체내에서 평가하였다. 항-잠복성 마이오스타틴 항체(3 mg/㎖)를 10 ㎖/kg의 단일 용량으로 경정맥내로 투여하였다. 혈액을 투여후 5분, 7시간, 1일, 2일, 3일, 7일, 14일, 21일 및 28일째에 수집하였다. 상기 수집된 혈액을 14,000 rpm에서 4 ℃에서 10분 동안 즉시 원심분리시켜 혈장을 분리시켰다. 상기 분리된 혈장을 측정시까지 -80 ℃ 이하에서 보관하였다. 상기 사용된 항-잠복성 마이오스타틴 항체는 MS1032LO00-SG1 및 MS1032LO00-F760이었다.

[0656] 전기화학발광(ECL)에 의한 혈장 중 총 마이오스타틴 농도의 측정

[0657] 마우스 혈장 중 총 마이오스타틴의 농도를 ECL에 의해 측정하였다. 항-성숙한 마이오스타틴-고정화된 플레이트를, 멀티 어레이(MULTI-ARRAY) 96-웰 플레이트(메소 스케일 디스커버리(Meso Scale Discovery))상에 항-성숙한 마이오스타틴 항체 RK35(WO 2009/058346에 기재된 바와 같다)를 분배함으로써 제조하고 4 ℃에서 밤새 배양하였다. 40배 이상 희석된 성숙한 마이오스타틴 검정 곡선 샘플 및 마우스 혈장 샘플을 제조하였다. 상기 샘플들을 산성 용액(0.2 M 글리신-HCl, pH 2.5) 중에서 혼합하여 그의 결합 단백질(예를 들어 프로펩타이드)로부터 성숙한 마이오스타틴을 해리시켰다. 후속으로, 상기 샘플들을 항-성숙한 마이오스타틴-고정화된 플레이트상에 가하고 실온에서 1시간 결합시킨 후에 세척하였다. 이어서 설포 태그(SULFO TAG) 표지된 항-성숙한 마이오스타틴 항체 RK22(WO 2009/058346에 기재된 바와 같다)를 가하고 상기 플레이트를 실온에서 1시간 동안 배양한 후 세척하였다. 판독 완충제 T(x4)(메소 스케일 디스커버리)를 상기 플레이트에 즉시 가하고 신호를 섹터 이미저(SECTOR Imager) 2400(메소 스케일 디스커버리)에 의해 검출하였다. 상기 성숙한 마이오스타틴 농도를 분석 소

프트웨어 소프트맥스 프로(SOFTmax PRO)(몰레큘라 디바이시즈(Molecular Devices))를 사용하여 상기 검정 곡선의 응답을 근거로 계산하였다. 상기 방법에 의해 측정된 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 정맥내 투여후 혈장 중 총 마이오스타틴 농도의 시간 과정을 도 12에 나타낸다.

[0658] 생체내 마이오스타틴 축적에 대한 Fc 감마 R 결합의 효과

[0659] 항체 MS1032LO00-F760의 투여후, 28일째 상기 혈장 총 마이오스타틴 농도는 5분째 혈장 총 마이오스타틴 농도에 비해 248배 축적되었다. 대조적으로, MS1032LO00-SG1의 투여후, 28일째 상기 혈장 총 마이오스타틴 농도는 5분째 혈장 총 마이오스타틴 농도에 비해 37배 축적되었다. 28일째 혈장 총 마이오스타틴 농도의 대략 7배 차이가 Fc 감마 R 결합으로 인해 MS1032LO0-F760(침묵 Fc)과 MS1032LO00-SG1간에 관찰되었다. 인간 용해성 IL-6R(hsIL-6R)에서, 혈장 hsIL-6R 농도의 차이는 WO 2013/125667에 기재된 바와 같이 항-hsIL-6R 항체-F760(침묵 Fc)과 -SG1간에 그다지 현저하지 않았다. hsIL-6R은 단량체성 항원이므로, 항체-hsIL-6R 복합체는 오직 1 Fc만을 함유한다. 따라서, WO 2013/125667에서의 결과는 1 Fc를 갖는 항체-항원 복합체가 세포에 의한 면역 복합체의 흡수를 가속화할 만큼 생체내에서 Fc 감마 R에 그다지 결합하지 않음을 암시하였다. 다른 한편으로, 다량체성 항원(예를 들어 마이오스타틴)의 경우, 항체는 큰 면역 복합체를 만들 수 있으며, 상기 항체-항원 복합체는 2개 초과의 Fc를 함유한다. 따라서, 혈장 항원 농도간의 현저한 차이가 Fc 감마 R에 대한 강한 결합활성 결합으로 인해 F760과 SB1 사이에서 관찰될 수 있다. 상기 결과는 MST1032가 마이오스타틴과 함께 2개 초과의 항체를 함유하는 큰 면역 복합체를 형성할 수 있음을 암시한다.

[0660] [실시예 14]

[0661] 마우스에서 비-pH 의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체와 pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체간의 혈장 총 마이오스타틴 농도의 비교

[0662] C.B-17 SCID 마우스를 사용하는 생체내 시험

[0663] 내인성 마우스 마이오스타틴의 생체내 축적을 실시예 13에 기재된 바와 같이 C.B-17 SCID 마우스(인 비보스, 싱가포르 소재)에서 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 투여 후 평가하였다. 상기 사용된 항-잠복성 마이오스타틴 항체는 MS1032LO01-SG1 및 MS1032LO01-F760이었다.

[0664] ECL에 의한 혈장 중 총 마이오스타틴 농도의 측정

[0665] 마우스 혈장 중 총 마이오스타틴의 농도를 실시예 13에 기재된 바와 같이 ECL에 의해 측정하였다. 상기 방법에 의해 측정된 바와 같은 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 정맥내 투여 후 혈장 총 마이오스타틴 농도의 시간 과정을 도 11에 나타낸다.

[0666] 생체내 마이오스타틴 축적에 대한 pH-의존성 마이오스타틴 결합의 효과

[0667] pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체(MS1032LO01-SG1 및 MS1032LO01-F760)를 생체내에서 시험하고 혈장 총 마이오스타틴 농도의 비교를 수행하였다. 실시예 13에 기재된 MS1032LO00-SG1 및 MS1032LO00-F760의 투여 후 총 마이오스타틴 농도 측정 결과를 또한 도 11에 나타낸다. MS1032LO00는 비 pH-의존성 항체이며 MS1032LO01은 pH-의존성 항체이다. 도 11에 나타낸 바와 같이, MS1032LO01-F760 투여 후 총 마이오스타틴 농도는 pH-의존성 결합으로 인해 MS1032LO00-F760에 비해 감소되었다. 더욱이, MS1032LO01-SG1 투여 후 총 마이오스타틴 농도는 pH-의존성 결합 및 Fc 감마 R 결합에 의한 증가된 세포 흡수로 인해 MS1032LO00-SG1의 경우에 비해 대단히 감소되었다. MS1032LO01-SG1는 "일소(sweeping) 항체"로서 혈장으로부터 마이오스타틴의 클리어런스를 증대시키는 우수한 성질을 갖는 것으로 예상된다.

[0668] [실시예 15]

[0669] 인간 및 마우스 잠복성 GDF11의 발현 및 정제

[0670] N-말단상에 플래그-태그를 갖는 인간 GDF11(또한 본 명세서에서 플래그-hGDF11, 인간 잠복성 GDF11, hGDF11, 또는 인간 GDF11, 서열번호 85로서 기재됨)을 프리스타일293-F 세포(써모 피셔)를 사용하여 일시적으로 발현시켰다. 플래그-hGDF11을 발현하는 순화배지를 항-플래그 M2 친화성 수지(시그마)로 충전된 컬럼에 적용하고 플래그 펩타이드(시그마)로 용출시켰다. 플래그-hGDF11을 함유하는 분획들을 모으고 후속으로 1xPBS로 평형화된 슈퍼덱스 200 젤 여과 컬럼(지이 헬쓰케어)에 가하였다. 이어서 상기 플래그-hGDF11을 함유하는 분획들을 모으고 -80 ℃에서 보관하였다.

[0671] [실시예 16]

[0672] 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 특성 규명(ELISA)

[0673] 코팅되지 않은 ELISA 플레이트(넝크-임뮤노 플레이트 맥시솝 표면, 날게 넝크 인터내셔널)를 20 ㎕의 50 nM 스트렙트아비딘(젠스크립트)으로 실온에서 2시간 동안 코팅하였다. 이어서 플레이트를 PBST로 3회 세척하고 50 ㎕ 20% 블로킹 원(나칼라이 테스크)으로 차단하였다. 다음날, 상기 플레이트의 각 웰을 비오틴화된 인간 잠복성 마이오스타틴 2 nM/웰/20 ㎕ 또는 비오틴화된 인간 잠복성 GDF11 20 nM/웰/20 ㎕와 함께 2시간 동안 배양하였다. 세척 후에, 20 ㎕의 항체 샘플을 상기 웰에 가하고 상기 플레이트를 1시간 동안 방치하였다. 상기 플레이트를 세척하고 HEPES-완충된 염수 중에서 희석된 20 ㎕의 항-인간 IgG-양고추냉이 퍼옥시다제(HRP)(아브캠)를 가하고, 상기 플레이트를 추가로 1시간 동안 방치하였다. 상기 플레이트를 다시 세척하고, 이어서 50 ㎕의 ABTS(KPL)를 각 웰에 가하고, 상기 플레이트를 1시간 동안 배양하였다. 비색측정 플레이트 판독기에서 405 nm에서 신호가 검출되었다. 상기 결합 실험의 결과를 도 12에 나타낸다. MST1032-G1m은 잠복성 마이오스타틴(즉 성숙한 마이오스타틴 및 프로펩타이드의 비-공유 복합체)에 결합하였지만, hGDF11에는 결합하지 않았다. 이러한 결과는 MST1032-G1m이 상기 마이오스타틴에는 특이적으로 결합하지만, hGDF11에는 결합하지 않음을 보인다.

[0674] [실시예 17]

[0675] 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 특성 규명(HKE 블루 분석(BMP1 및 자발적인 활성화))

[0676] 리포터 유전자 분석을 사용하여 시험관내에서 활성 GDF11의 생물학적 활성을 평가하였다. Smad3/4-결합 요소(SBE)-유도성 SEAP 리포터 유전자를 발현하는 HEK-블루(상표) TGF-베타 세포(인비보젠)는, 액티빈 1형 및 2형 수용체의 활성화를 모니터함으로써 생물활성 GDF11의 검출을 허용한다. 활성 GDF11은 세포 상등액내로의 SEAP의 생성 및 분비를 자극한다. 이어서 상기 분비된 SEAP의 양을 콴티블루(상표)(인비보젠)를 사용하여 평가한다.

[0677] HEK-블루(상표) TGF-베타 세포를, 10% 소 태아 혈청, 50 μg/㎖ 스트렙토마이신, 50 U/㎖ 페니실린, 100 μg/㎖ 노르모신(상표), 30 μg/㎖의 블라스티시딘, 200 μg/㎖의 하이그로골드(상표) 및 100 μg/㎖의 제오신(상표)이 보충된 DMEM 배지(깁코)에서 유지시켰다. 상기 기능 분석 동안, 세포는 분석 배지(0.1% 소 혈청 알부민, 스트렙토마이신, 페니실린 및 노르모신(상표)을 갖는 DMEM)를 교환하였으며, 96-웰 플레이트에 시딩되었다. 인간 GDF11을 재조합 인간 BMP1(칼바이오켐(Calbiochem)) 및 항-잠복성 항체(MST1032-G1m)의 존재 및 부재하에서 37℃에서 밤새 배양하였다. 상기 샘플 혼합물을 세포로 옮겼다. 24-시간 배양 후에, 상기 세포 상등액을 콴티블루(상표)와 혼합하고 620 nm에서의 광학 밀도를 비색측정 플레이트 판독기에서 측정하였다. 도 13으로서 나타낸 바와 같이, MST1032-G1m은 인간 GDF11의 프로테아제-매개되거나 자발적인 활성화를 방지하지 않았으며 따라서 SEAP의 분비를 억제하지 못했다.

[0678] [실시예 18]

[0679] 일소 효과를 증대시키기 위한 MS1032 변이체의 추가적인 최적화

[0680] pH 의존성 항체로서, MS1032LO01-SG1은 마우스에서 우수한 효능을 나타내었기 때문에, pH 의존성을 증가시키기고, 세포내로의 흡수를 증대시키며, 안정성을 증가시키는 등을 위해 상기 항체 CDR에 돌연변이를 도입시키거나 프레임워크 영역을 교환함으로써 추가적인 최적화를 수행하였다. 1000개 초과의 변이체를 상술한 바와 같은 비아코어(등록상표) 및/또는 HEK 블루 분석에서 평가하였으며, MS1032LO06-SG1, MS1032LO07-SG1, MS1032LO10-SG1, MS1032LO11-SG1, MS1032LO12-SG1, MS1032LO18-SG1, MS1032LO19-SG1, MS1032LO21-SG1, MS1032LO23-SG1, MS1032LO24-SG1, MS1032LO25-SG1, 및 MS1032LO26-SG1을 생성시켰다. 이렇게 생성된 항체들의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열을 표 11에 나타낸다.

[0681] [표 11a]

MS1032 변이체들 및 그들의 DNA 및 아미노산 서열들(서열번호로서 나타냄)

항체명	약어	가변 영역				불변 영역			
		중쇄		경쇄		중쇄		경쇄	
		DNA	단백질	DNA	단백질	DNA	단백질	DNA	단백질
MS_M103205H795-SG1/M103202L889-SK1	MS1032LO06-SG1	100	86	110	96	052	009	054	010
MS_M103205H1004-SG1/M103202L889-SK1	MS1032LO07-SG1	101	87	110	96	052	009	054	010
MS_M103205H1046-SG1/M103202L889-SK1	MS1032LO10-SG1	102	88	110	96	052	009	054	010
MS_M103205H1047-SG1/M103202L889-SK1	MS1032LO11-SG1	103	89	110	96	052	009	054	010
MS_M103205H1057-SG1/M103202L889-SK1	MS1032LO12-SG1	104	90	110	96	052	009	054	010
MS_M103205H1186-SG1/M103202L889-SK1	MS1032LO18-SG1	105	91	110	96	052	009	054	010
MS_M103240H795-SG1/M103202L1045-SK1	MS1032LO19-SG1	106	92	111	97	052	009	054	010
MS_M103245H795-SG1/M103202L1045-SK1	MS1032LO21-SG1	107	93	111	97	052	009	054	010
MS_M103245H1233-SG1/M103202L1045-SK1	MS1032LO23-SG1	108	94	111	97	052	009	054	010
MS_M103205H795-SG1/M103202L1060-SK1	MS1032LO24-SG1	100	86	112	98	052	009	054	010
MS_M103240H1246-SG1/M103202L1045-SK1	MS1032LO25-SG1	109	95	111	97	052	009	054	010
MS_M103240H795-SG1/M103209L1045-SK1	MS1032LO26-SG1	106	92	113	99	052	009	054	010

[0682]

[0683] [표 11b]

MS1032 변이체들의 HVR 아미노산 서열들(서열번호로서 나타냄)

항체명	약어	고기능 영역 (HVR)					
		H1	H2	H3	L1	L2	L3
MS_M1032O5H795-SG1/M1032O2L889-SK1	MS1032LO06-SG1	114	58	63	122	71	74
MS_M1032O5H1004-SG1/M1032O2L889-SK1	MS1032LO07-SG1	114	116	121	122	71	74
MS_M1032O5H1046-SG1/M1032O2L889-SK1	MS1032LO10-SG1	57	117	63	122	71	74
MS_M1032O5H1047-SG1/M1032O2L889-SK1	MS1032LO11-SG1	57	118	63	122	71	74
MS_M1032O5H1057-SG1/M1032O2L889-SK1	MS1032LO12-SG1	57	119	63	122	71	74
MS_M1032O5H1186-SG1/M1032O2L889-SK1	MS1032LO18-SG1	114	118	63	122	71	74
MS_M1032O4H795-SG1/M1032O2L1045-SK1	MS1032LO19-SG1	114	58	63	123	71	74
MS_M1032O5H795-SG1/M1032O2L1045-SK1	MS1032LO21-SG1	114	58	63	123	71	74
MS_M1032O5H1233-SG1/M1032O2L1045-SK1	MS1032LO23-SG1	115	58	63	123	71	74
MS_M1032O5H795-SG1/M1032O2L1060-SK1	MS1032LO24-SG1	114	58	63	124	125	74
MS_M1032O4H1246-SG1/M1032O2L1045-SK1	MS1032LO25-SG1	115	120	63	123	71	74
MS_M1032O4H795-SG1/M1032O9L1045-SK1	MS1032LO26-SG1	114	58	63	123	71	74

[0684]

[0685] pH 7.4 및 pH 5.8에서 인간, 시노몰구스 원숭이(시노) 또는 마우스 잠복성 마이오스타틴에 대한 MS1032 변이체 결합의 친화성을 비아코어(등록상표) T200 장비(지이 헬쓰케어)를 사용하여 37 ℃에서 측정하여 항원 결합에 대한 pH의 효과를 평가하였다. 프로A/G(피어스)를 아민 커플링 키트(지이 헬쓰케어)를 사용하여 CM4 칩의 모든 유동 세포상에 고정화시켰다. 모든 항체 및 분석물을 20 mM ACES, 150 mM NaCl, 1.2 mM $CaCl_2$, 0.05% 트윈 20, 0.005% NaN_3를 함유하는 ACES pH 7.4 또는 pH 5.8 완충제 중에서 제조하였다. 각각의 항체를 프로A/G에 의해 상기 센서 표면상에 포획하였다. 항체 포획 수준은 전형적으로 130 내지 240 공명 단위(RU)였다. 인간, 시노 또는 마우스 잠복성 마이오스타틴을 2배 연속 희석에 의해 제조된 3.125 내지 50 nM로 주사한 다음, 해리시켰다. 상기 센서 표면을 각 주기에 10 mM 글리신 HCl pH 1.5로 재생시켰다. 결합 친화성을 비아코어(등록상표) T200 평가 소프트웨어, 버전 2.0(지이 헬쓰케어)을 사용하여 상기 데이터를 처리하고 1:1 결합 모델에 적합시킴으로써 측정하였다.

[0686] pH 7.4 및 pH 5.8에서 인간, 시노몰구스 원숭이(시노) 및 마우스 잠복성 마이오스타틴에 대한 MST1032 변이체의 친화성(KD)을 표 12에 나타낸다. 모든 변이체는 5 이상의 KD 비((pH 5.8에서 KD)/(pH 7.4에서 KD))를 나타내었으며, 이는 잠복성 마이오스타틴에 대한 pH 의존성 결합을 가리킨다.

[0687] [표 12]

MS1032 변이체의 동역학적 매개변수들

Ab 명칭	가변 영역의 명칭		인간 잠복성 마이오스타틴			시노 잠복성 마이오스타틴			마우스 잠복성 마이오스타틴		
	중쇄	경쇄	KD pH 7.4 (M)	KD pH 5.8 (M)	5.8/pH 7.4에서의 KD의 비	KD pH 7.4 (M)	KD pH 5.8 (M)	5.8/pH 7.4에서의 KD의 비	KD pH 7.4 (M)	KD pH 5.8 (M)	5.8/pH 7.4에서의 KD의 비
MS1032LO06-SG1	M103205H795	M103202L889	2.85E-10	3.40E-08	119	3.43E-10	2.59E-08	76	2.99E-10	2.26E-08	76
MS1032LO07-SG1	M103205H1004	M103202L889	2.75E-10	4.62E-08	168	3.39E-10	3.47E-08	102	3.19E-10	3.08E-08	97
MS1032LO10-SG1	M103205H1046	M103202L889	3.51E-10	4.38E-08	125	4.19E-10	1.61E-08	38	3.14E-10	1.09E-08	35
MS1032LO11-SG1	M103205H1047	M103202L889	4.19E-10	1.43E-07	341	5.02E-10	4.35E-08	87	3.62E-10	2.92E-08	81
MS1032LO12-SG1	M103205H1057	M103202L889	4.07E-10	8.49E-08	209	4.92E-10	3.58E-08	73	4.13E-10	2.48E-08	60
MS1032LO18-SG1	M103205H1186	M103202L889	3.29E-10	n.d.	n.d.	3.54E-10	8.09E-08	229	2.72E-10	n.d.	n.d.
MS1032LO19-SG1	M103240H795	M103202L1045	2.73E-10	4.58E-08	168	3.26E-10	3.56E-08	109	2.71E-10	2.87E-08	106
MS1032LO21-SG1	M103245H795	M103202L1045	2.57E-10	5.23E-08	204	3.09E-10	3.10E-08	100	2.61E-10	2.94E-08	113
MS1032LO23-SG1	M103245H1233	M103202L1045	2.60E-10	1.61E-08	62	2.99E-10	7.71E-09	26	2.66E-10	6.40E-09	24
MS1032LO24-SG1	M103205H795	M103202L1060	1.64E-10	1.52E-09	9	1.89E-10	9.29E-10	5	1.76E-10	1.02E-09	6
MS1032LO25-SG1	M103240H1246	M103202L1045	2.76E-10	2.55E-08	92	3.40E-10	1.41E-08	41	2.59E-10	9.88E-09	38

n.d.: 측정 안됨

[0688]

[0689] [실시예 19]

[0690] HEK 블루 분석에서 추가의 최적화된 변이체들의 중화 활성의 평가

[0691] 우리는 실시예 3에 기재된 바와 같은 인간 잠복성 마이오스타틴에 대한 MS1032LO06-SG1, MS1032LO07-SG1, MS1032LO10-SG1, MS1032LO11-SG1, MS1032LO12-SG1, MS1032LO18-SG1, MS1032LO19-SG1, MS1032LO21-SG1, MS1032LO23-SG1 및 MS1032LO25-SG1의 중화 활성을 평가하였다. 도 14에 나타낸 바와 같이, 모든 변이체는 MS1032LO01-SG1에 필적하는 활성을 나타내었다.

[0692] [실시예 20]

[0693] 마우스에서 비-pH 의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체 및 상이한 pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체간의 혈장 총 마이오스타틴 농도의 비교

[0694] C.B-17 SCID 마우스를 사용하는 생체내 시험

[0695] 내인성 마이오스타틴의 축적을 C.B-17 SCID 마우스(인 비보스, 싱가포르 소재)에서 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 투여 시 생체내에서 평가하였다. 항-잠복성 마이오스타틴 항체(3 mg/mℓ)를 10 mℓ/kg의 단일 용량으로 경정맥내로 투여하였다. 혈액을 투여후 5분, 7시간, 1일, 2일, 3일, 7일, 14일, 21일 및 28일째에 수집하였다. 상기 수집된 혈액을 14,000 rpm에서 4 ℃에서 10분 동안 즉시 원심분리시켜 혈장을 분리시켰다. 상기 분리된

혈장을 측정시까지 -80 ℃ 이하에서 보관하였다. 상기 시험된 항-잠복성 마이오스타틴 항체는 MS1032LO00-SG1, MS1032LO01-SG1, MS1032LO06-SG1, MS1032LO11-SG1, MS1032LO18-SG1, MS1032LO19-SG1, MS1032LO21-SG1 및 MS1032LO25-SG1이었다.

[0696] 전기화학발광(ECL)에 의한 혈장 중 총 마이오스타틴 농도의 측정

[0697] 마우스 혈장 중 총 마이오스타틴의 농도를 ECL에 의해 측정하였다. 항-성숙한 마이오스타틴-고정화된 플레이트를, 멀티 어레이 96-웰 스트렙트아비딘 플레이트(메소 스케일 디스커버리)상에 항-성숙한 마이오스타틴 항체 RK35(WO 2009/058346에 기재된 바와 같다)를 분배함으로써 제조하고 실온에서 2시간 동안 차단 완충제 중에서 배양하였다. 40배 이상 희석된 성숙한 마이오스타틴 검정 곡선 샘플 및 마우스 혈장 샘플을 제조하였다. 상기 샘플들을 산성 용액(0.2 M 글리신-HCl, pH 2.5) 중에서 혼합하여 그의 결합 단백질(예를 들어 프로펩타이드)로부터 성숙한 마이오스타틴을 해리시켰다. 후속으로, 상기 샘플들을 항-성숙한 마이오스타틴-고정화된 플레이트 상에 가하고 실온에서 1시간 결합시킨 후에 세척하였다. 이어서 설포 태그 표지된 항-성숙한 마이오스타틴 항체 RK22(WO 2009/058346에 기재된 바와 같다)를 가하고 상기 플레이트를 실온에서 1시간 동안 배양한 후 세척하였다. 판독 완충제 T(x4)(메소 스케일 디스커버리)를 상기 플레이트에 즉시 가하고 신호를 섹터 이미저 2400(메소 스케일 디스커버리)에 의해 검출하였다. 상기 성숙한 마이오스타틴 농도를 분석 소프트웨어 소프트맥스 프로(몰레큘라 디바이시즈(Molecular Devices))를 사용하여 상기 검정 곡선의 응답을 근거로 계산하였다. 상기 방법에 의해 측정된 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 정맥내 투여후 혈장 중 총 마이오스타틴 농도의 시간 과정을 도 15에 나타낸다.

[0698] 생체내 연구에서 마우스에서 마이오스타틴 축적에 대한 pH-의존성 마이오스타틴 결합의 효과

[0699] 마우스에서 마이오스타틴 축적에 대한 pH-의존성의 효과를 비 pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체(MS1032LO00-SG1) 및 상이한 pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체((MS1032LO01-SG1, MS1032LO06-SG1, MS1032LO11-SG1, MS1032LO18-SG1, MS1032LO19-SG1, MS1032LO21-SG1 및 MS1032LO25-SG1)를 사용하여 비교하였다. pH-의존성의 도입은 SCID 마우스 혈장으로부터 마이오스타틴 클리어런스를 현저하게 촉진한다. 도 15에 나타낸 바와 같이, pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체(MS1032LO01-SG1, MS1032LO06-SG1, MS1032LO11-SG1, MS1032LO18-SG1, MS1032LO19-SG1, MS1032LO21-SG1 및 MS1032LO25-SG1)는 28일째에 비 pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체(MS1032LO00-SG1)에 비해 마이오스타틴 축적을 감소시킬 수 있었다.

[0700] [실시예 21]

[0701] 시노몰구스 원숭이에서 pH- 및 Fc 공학을 모두 갖는 비-pH 의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체와 항-잠복성 마이오스타틴 항체간의 혈장 총 마이오스타틴 농도의 비교

[0702] 시노몰구스 원숭이를 사용하는 생체내 시험

[0703] 내인성 마이오스타틴의 축적을 캄보디아의 2 내지 4년 된 필리핀 원숭이(시노몰구스 원숭이)(신 니폰 바이오메디칼 레보라토리즈 리미티드(Shin Nippon Biomedical Laboratories Ltd.), 일본 소재)에서 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 투여시 생체내에서 평가하였다. 30 ㎎/㎏의 용량 수준을 일회용 주사기, 연장 튜브, 내재 바늘, 및 주입 펌프를 사용하여 팔뚝의 요측피정맥에 주사하였다. 상기 투여 속도는 바디당 30분이었다. 혈액을 투여 개시전 및 투여 종료 후 5분, 7시간 및 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 및 56일째 또는 투여 종료 후 5분 및 2, 4 및 7시간 및 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 및 56일째에 수집하였다. 혈액을 헤파린 나트륨을 함유하는 주사기로 대퇴부 정맥으로부터 채혈하였다. 상기 혈액을 즉시 얼음상에서 냉각시키고, 혈장을 4 ℃, 1700 x g에서 10분 동안 원심분리에 의해 수득하였다. 상기 혈장 샘플을 측정시까지 초저온 냉동고(허용 범위: -70 ℃ 이하)에서 보관하였다. 상기 사용된 항-잠복성 마이오스타틴 항체는 MS1032LO00-SG1, MS1032LO06-SG1012, MS1032LO06-SG1016, MS1032LO06-SG1029, MS1032LO06-SG1031, MS1032LO06-SG1033, 및 MS1032LO06-SG1034(여기에서 SG1012, SG1016, SG1029, SG1031, SG1033, 및 SG1034는 하기에 기재되는 바와 같은 SG1을 토대로 제조된 중쇄 불변 영역이다)였다.

[0704] 항-잠복성 마이오스타틴 항체 MS1032LO19-SG1079, MS1032LO19-SG1071, MS1032LO19-SG1080, MS1032LO19-SG1074, MS1032LO19-SG1081, 및 MS1032LO19-SG1077(여기에서, SG1079, SG1071, SG1080, SG1074, SG1081, 및 SG1077은 하기에 기재되는 바와 같은 SG1을 토대로 제조된 중쇄 불변 영역이다)에 대해 2 ㎎/㎏의 용량 수준을 일회용 주사기 및 내재하는 바늘을 사용하여 팔뚝의 요측피정맥 또는 복재정맥내에 투여하였다. 혈액을 투여 개시전 및 투여 종료 후 5분 및 2, 4, 및 7시간 및 1, 2, 3, 7, 14일째에 수집하였다. 상기 혈액을 상술한 바와 같이 처리하였다. 혈장 샘플을 측정시까지 초저온 냉동고(허용 범위: -70 ℃ 이하)에서 보관하였다.

[0705] 전기화학발광(ECL)에 의한 혈장 중 총 마이오스타틴 농도의 측정

[0706] 원숭이 혈장 중 총 마이오스타틴의 농도를 실시예 20에 기재된 바와 같이 ECL에 의해 측정하였다. 상기 방법에 의해 측정된 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 정맥내 투여후 혈장 중 총 마이오스타틴 농도의 시간 과정을 도 16에 나타낸다.

[0707] 전기화학발광(ECL)을 사용하는 원숭이 혈장 중 ADA의 측정

[0708] 비오틴화된 약물을 멀티 어레이 96-웰 스트렙트아비딘 플레이트(메소 스케일 디스커버리)상에 코팅하고 실온에서 2시간 동안 저 교차 완충제(칸도르(Candor))에서 배양하였다. 원숭이 혈장 샘플을 상기 플레이트에 가하기 전에 저 교차 완충제 중에서 20배 희석하였다. 샘플을 4 ℃에서 밤새 배양하였다. 다음날, 상기 플레이트를 설포 태그 표지된 항 원숭이 IgG 2차 항체(써모 피셔 사이언티픽)의 첨가 전에 세척 완충제로 3회 세척하였다. 실온에서 1시간 배양 후, 상기 플레이트를 세척 완충제로 3회 세척하였다. 판독 완충제 T(x4)(메소 스케일 디스커버리)를 상기 플레이트에 즉시 가하고 섹터 이미저 2400(메소 스케일 디스커버리)을 사용하여 신호를 검출하였다.

[0709] 생체내에서 원숭이에서 마이오스타틴 축적에 대한 pH-의존성 및 Fc 공학의 효과

[0710] 시노몰구스 원숭이에서, 비 pH-의존성 항체(MS1032LO00-SG1)의 투여는 28일에 기준선으로부터 마이오스타틴 농도의 적어도 60배 증가를 생성시켰다. 28일에, pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체 MS1032LO06-SG1012 및 MS1032LO06-SG1033은 각각 기준선으로부터 3배 및 8배 증가를 생성시켰다. 상기 강한 일소는 주로 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb에 대한 친화성의 증가가 원인이었다. 28일에, pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체 MS1032LO06-SG1029, MS1032LO06-SG1031 및 MS1032LO06-SG1034는 기준선 이하로 항원을 일소할 수 있었다. MS1032LO06-SG1029, MS1032LO06-SG1031 및 MS1032LO06-SG1034의 강한 일소의 이유는 항체의 양전하 클러스터의 증가로 인한 세포 중 비-특이성 흡수의 증가 및 Fc 감마 R에 대한 증대된 결합으로 인한 Fc 감마 R-매개된 세포 흡수의 증가이다.

[0711] pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체 MS1032LO19-SG1079, MS1032LO19-SG1071, MS1032LO19-SG1080, MS1032LO19-SG1074, MS1032LO19-SG1081 및 MS1032LO19-SG1077의 투여는 시노몰구스 원숭이에서 마이오스타틴 농도를 1일로부터 검출 한계(<0.25 ng/㎖) 아래로 감소시켰다. 14일에, 상기 마이오스타틴의 농도는 MS1032LO19-SG1079 및 MS1032LO19-SG1071의 경우 검출 한계 위로 증가한 반면 MS1032LO19-SG1080, MS1032LO19-SG1074, MS1032LO19-SG1081 및 MS1032LO19-SG1077의 경우 상기 마이오스타틴의 농도는 검출 한계 아래로 남아 있었다. MS1032LO19-SG1079 및 MS1032LO19-SG1071의 보다 약한 억제는 pI 돌연변이의 차이에 기인할 수 있었다.

[0712] 상기 데이터는 상기 혈장으로부터의 마이오스타틴의 강한 일소가 Fc 감마 RIIb에 대한 결합을 증가시키는 돌연변이, 또는 항체의 양전하를 증가시키고 Fc 감마 RIIb에 대한 결합을 증가시키는 복합 돌연변이에 의해 성취될 수 있었다. 마이오스타틴의 강한 일소는 항체의 양전하를 증가시키고 Fc 감마 RIIb에 대한 결합을 증가시키는 복합 돌연변이에 의해 인간에서 성취될 수 있을 것으로 예상되었다.

[0713] [실시예 22]

[0714] 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 에피토프 지도화

[0715] 추가적인 항-인간 잠복성 마이오스타틴 항체를 그의 상응하는 결합 에피토프의 지도화를 위해 생성시켰다. 2마리의 NZW 토끼를 실시예 2에 기재된 바와 같이 면역시키고 수확하였다. 식별된 1760 항체 생산 B-세포주를 인간 잠복성 마이오스타틴의 BMP1 매개된 활성화를 차단하는 그의 능력에 대해 추가로 선별하였다. 간단히, 분비된 항체를 함유하는 B-세포 상등액을 재조합 인간 BMP1(R&D 시스템스)의 존재하에서 37 ℃에서 밤새 인간 잠복성 마이오스타틴과 함께 배양하였다. 이어서 50 ㎕의 상기 반응 혼합물을 항-성숙한 마이오스타틴 항체 RK35(WO 2009/058346에 기재된 바와 같다)로 코팅된 메소 스케일 디스커버리 멀티 어레이 96-웰 플레이트로 옮겼다. 실온에서 진탕하면서 1시간 배양 후에, 상기 플레이트를 비오틴화된 항-성숙한 마이오스타틴 항체 RK22(WO 2009/058346에 기재된 바와 같다)에 이어서 설포-태그된 스트렙트아비딘과 함께 배양하였다. 이어서 판독 완충제 T(x4)(메소 스케일 디스커버리)를 상기 플레이트에 가하고 ECL 신호를 섹터 이미저 2400(메소 스케일 디스커버리)에 의해 검출하였다. 상이한 수준의 중화 활성을 나타내는 94개 주를 하류 분석(MST1495-MST1588)을 위해 선택하였다. 이들 선택된 주들의 가변 영역을, 중쇄 불변 영역 F1332m 서열(서열번호 193)을 갖는 발현 벡터를 사용함을 제외하고, 실시예 2에 기재된 바와 같이 클로닝하였다.

[0716] 인간 잠복성 마이오스타틴 활성화에 대한 억제 활성을 7개의 항-잠복성 마이오스타틴 항체(MST1032, MST1504, MST1538, MST1551, MST1558, MST1572, 및 MST1573; 이들 항체의 아미노산 서열에 대한 서열 식별자를 표 13에 나타낸다)의 패널에 대해서 추가로 평가하였다. 도 17에 나타낸 바와 같이, 상기 항체들은 모두 인간 잠복성 마이오스타틴의 BMP1 매개된 활성화를 용량-의존적인 방식으로 억제할 수 있었다.

[0717] [표 13]

항-잠복성 마이오스타틴 항체의 아미노산 서열

	서열번호							
항체	VH	VL	HVR-H1	HVR-H2	HVR-H3	HVR-L1	HVR-L2	HVR-L3
MST1032	12	14	55	58	61	65	70	73
MST1504	145	151	157	163	169	175	181	187
MST1538	146	152	158	164	170	176	182	188
MST1551	147	153	159	165	171	177	183	189
MST1558	148	154	160	166	172	178	184	190
MST1572	149	155	161	167	173	179	185	191
MST1573	150	156	162	168	174	180	186	192

[0718]

[0719] 웨스턴 블럿팅에서 잘 작용하는 4개의 항체를 에피토프 지도화를 위해 선택하였다. 인간 잠복성 마이오스타틴의 영역을 암호화하는 N-말단 프로펩타이드의 단편을 100 아미노산 각각의 GST 태그된 프로펩타이드 단편을 생성시키기 위해서 pGEX4.1 벡터내로 클로닝하였으며, 이때 80개 아미노산은 중복된다(도 18a). 단백질 발현을 오버나이트 익스프레스 오토인덕션 시스템(Overnight Express Autoinduction System)(머크 밀리포어(Merck Millipore))으로 형질전환된 BL21 수용성 세포에서 유도하고 단백질을 버그버스터(BugBuster) 단백질 추출 시약(노바젠(Novagen))을 사용하여 추출하였다. 약 37 kDa에서 목적하는 단백질 단편의 발현을 실시예 6에 기재된 바와 같이 웨스턴 블럿팅 분석에 의해 확인하였다(항-GST 항체(아브캠))(도 18b). 도 18c에 나타낸 바와 같이, 항-인간 잠복성 마이오스타틴 항체로 시험시, 4개의 항체 모두 잠복성 마이오스타틴 활성화를 유도할 수 있었지만, 이들은 인간 잠복성 마이오스타틴상의 상이한 에피토프를 인식하였다. MST1032 항체는 처음 5개의 단편을 검출할 수 있었으며, 아미노산 81-100(서열번호 78)의 제거 후에 밴드는 검출되지 않았다. MST1538 및 MST1572 항체는 모두 오직 처음 3개의 단편에만 결합하고, 서열번호 78의 아미노산 41-60의 부재하에서 밴드는 검출되지 않았다. 항체 MST1573만이 처음 2개 단편에 강하게 결합하였으며, 이는 그의 에피토프가 서열번호 78의 아미노산 21-40내에 있음을 암시한다(도 18d).

[0720] [실시예 23]

[0721] 신규의 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체의 개발

[0722] 본 실시예에서, 마이오스타틴 클리어런스를 증대시키는 Fc 공학을 예시한다.

[0723] 용해성 항원의 클리어런스는 Fc 감마 RIIb에 대해 증가된 친화성을 나타내는 Fc 도메인을 포함하는 항원-결합 분자의 투여에 의해 증대될 수 있음이 WO 2013/125667에 입증되었다. 더욱 또한, 인간 Fc 감마 RIIb에 대해 증대된 결합을 나타낼 수 있는 Fc 변이체는 WO 2012/115241 및 WO 2014/030728에 예시되었다. 또한, 이들 Fc 변이체가 인간 Fc 감마 RIIb에 대해 선택적으로 증대된 결합 및 다른 활성 Fc 감마 R에 대해 감소된 결합을 나타낼 수 있음이 예시되었다. Fc 감마 RIIb 결합의 이러한 선택적인 증대는 용해성 항원의 클리어런스뿐만 아니라 바람직하지 못한 효과기 기능 및 면역 반응의 위험을 감소시키는데도 이로울 수 있다.

[0724] 항체 약물의 개발을 위해서, 효능, 약동학 및 안전성을, 상기 약물이 약물학적으로 활성인 비-인간 동물에서 평가해야 한다. 상기 약물이 오직 인간에서만 활성인 경우, 또 다른 접근법, 예를 들어 대용 항체의 사용을 고려해야 한다(문헌[Int. J. Tox. 28:230-253(2009)]). 그러나, 대용 항체를 사용하여 인간에서 Fc 영역과 Fc 감마 R간의 상호작용의 효과를 정확하게 예견하는 것은 용이하지가 않을 수 있는데, 그 이유는 비-인간 동물에서 Fc 감마 R의 발현 패턴 및/또는 기능이 항상 인간에서와 동일하지는 않기 때문이다. 항체 약물의 Fc 영역이 비-인간 동물, 특히 인간에 대해 가까운 Fc 감마 R의 발현 패턴 및 기능을 갖는 시노몰구스 원숭이에 대해 교차-반응성을 갖고, 따라서 비-인간 동물에서 획득된 결과를 인간에 외삽할 수 있는 것이 바람직할 수 있다.

[0725] 따라서, 인간 및 시노 Fc 감마 R에 대해 교차-반응성을 나타내는 Fc 변이체가 본 연구에서 개발되었다.

[0726] 인간 및 원숭이 Fc 감마 R에 대한 기존 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체의 친화성 측정

[0727] WO 2012/115241에 개시된 인간 Fc 감마 RIIb 증대된 변이체(여기에서 "Fc 감마 RIIb 증대된"은 "증대된 Fc 감마 RIIb-결합 활성을 갖는"을 의미한다)의 중쇄 유전자를, EU 넘버링에서 238번 위치의 Pro를 MS1032LO06-SG1의

중쇄(상기는 M103205H795-SG1(VH, 서열번호 86; CH, 서열번호 9)이라 명명된다) 중의 Asp로 치환시킴으로써 생성시켰다. 상기 생성된 중쇄를 M103205H795-MY009(VH, 서열번호 86; CH, 서열번호 252)로서 지칭한다. 항체 경쇄로서, M103202L889-SK1(VL, 서열번호 96; CL, 서열번호 10)이 사용되었다. 상기 재조합 항체를 실시예 30에 나타낸 방법에 따라 발현시켰다.

[0728] Fc 감마 R의 세포외 도메인을 하기의 방식으로 제조하였다. 인간 Fc 감마 R의 세포외 도메인에 대한 유전자들의 합성을 NCBI에 등록된 정보를 토대로 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법으로 수행하였다. 구체적으로, Fc 감마 RIIa는 NCBI 수납 # NM_001136219.1의 서열을 기본으로 하고, Fc 감마 RIIb는 NM_004001.3을 기본으로 하며, Fc 감마 RIIIa는 NM_001127593.1을 기본으로 하였다. Fc 감마 RIIa 및 Fc 감마 RIIIa의 알로타입을 각각 Fc 감마 RIIa(문헌[J. Exp. Med. 172:19-25 (1990)]) 및 Fc 감마 RIIIa(문헌[J. Clin. Invest. 100(5):1059-1070 (1997)])에 대한 다형성에 관한 보고서에 따라 제조하였다. 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 R의 세포외 도메인에 대한 유전자의 합성을 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법을 사용하여 시노몰구스 원숭이로부터의 각각의 Fc 감마 R의 cDNA의 클로닝에 의해 수행하였다. 상기 제조된 Fc 감마 R의 세포외 도메인의 아미노산 서열을 서열 목록에 나타내었다: (인간 Fc 감마 RIIaR의 경우 서열번호 210, 인간 Fc 감마 RIIaH의 경우 서열번호 211, 인간 Fc 감마 RIIb의 경우 서열번호 214, 인간 Fc 감마 RIIIaF의 경우 서열번호 217, 인간 Fc 감마 RIIIaV의 경우 서열번호 218, 시노 Fc 감마 RIIa1의 경우 서열번호 220, 시노 Fc 감마 RIIa2의 경우 서열번호 221, 시노 Fc 감마 RIIa3의 경우 서열번호 222, 시노 Fc 감마 RIIb의 경우 서열번호 223, 시노 Fc 감마 RIIIaS의 경우 서열번호 224). 이어서 His-태그를 이들의 C-말단에 가하고 획득된 각각의 유전자를 포유동물 세포 발현을 위해 설계된 발현 벡터내에 삽입하였다. 상기 발현 벡터를 인간 배신장 세포-유래된 프리스타일 293 세포(인비트로젠)에 도입시켜 상기 표적 단백질을 발현시켰다. 배양 후, 생성되는 배양 상등액을 여과하고 원칙적으로 하기 4개의 단계에 의해 정제하였다. SP 세파로스 FF를 사용하는 양이온 교환 크로마토그래피를 제1 단계로서, His-태그(HisTrap HP)에 대한 친화성 크로마토그래피를 제2 단계로서, 젤 여과 컬럼 크로마토그래피(슈퍼덱스(Superdex)200))를 제3 단계로서, 및 멸균 여과를 제4 단계로서 수행하였다. 상기 정제된 단백질의 280 nm에서의 흡광도를 분광광도계를 사용하여 측정하였으며, 상기 정제된 단백질의 농도를 PACE의 방법(문헌[Protein Science 4:2411-2423(1995)])에 의해 계산된 소광 계수를 사용하여 측정하였다.

[0729] 이들 항체와 Fc 감마 R간의 상호작용의 동역학적 분석을 비아코어(등록상표) T200 또는 비아코어(등록상표) 4000(지이 헬쓰케어)을 사용하여 수행하였다. HBS-EP+(지이 헬쓰케어)를 실행 완충제로서 사용하였으며, 측정 온도는 25 ℃로 설정하였다. 아민-커플링 방법에 의해 시리즈 S 센서 칩 CM4 또는 CM5(지이 헬쓰케어)상에 단백질 A, 단백질 A/G 또는 마우스 항-인간 IgG 카파 경쇄(BD 바이오사이언시즈)를 고정화시킴으로써 생성된 칩을 사용하였다. 관심 항체를 상기 칩상에 포획하여, 상기 실행 완충제로 희석시킨 각각의 Fc 감마 R과 상호작용시키고, 상기 항체에 대한 결합을 측정하였다. 상기 측정 후에, 상기 칩상에 포획된 항체를, 상기 칩이 반복해서 재생되고 사용되도록 10 mM 글리신-HCl, pH 1.5 및 25 mM NaOH와 반응시킴으로써 세척하였다. 상기 측정 결과로서 획득된 센서그램을 비아코어(등록상표) 평가 소프트웨어를 사용하여 1:1 랭뮤어 결합 모델에 의해 분석하여 결합 속도 상수 ka(L/mol/s) 및 해리 속도 상수 kd(1/s)를 계산하고, 이들 값으로부터 해리상수 KD(mol/L)를 계산하였다. 인간 Fc 감마 RIIaH, 인간 Fc 감마 RIIIaV 및 시노Fc 감마 RIIIaS에 대한 MS1032LO06-MY009의 결합은 약하기 때문에, KD와 같은 동역학적 매개변수를 상기 언급한 분석 방법으로부터 계산할 수 없었다. 상기와 같은 상호작용에 관하여, KD 값을 비아코어(등록상표) T100 소프트웨어 핸드북 BR1006-48 에디션 AE에 기재된 하기의 1:1 결합 모델을 사용하여 계산하였다.

[0730] 상기 비아코어(등록상표) 상의 1:1 결합 모델에 따른 분자들의 상호작용 양상을 식 1: Req = C x R max/(KD + C) + RI(여기에서 Req는 분석물 농도에 대한 정상상태 결합 수준의 플롯이고, C는 농도이고, RI는 샘플 중 벌크 굴절률 분담금이고, Rmax는 상기 표면의 분석물 결합 능력이다)에 의해 기재할 수 있다. 상기 식을 재배열하는 경우, KD를 식 2: KD = C x Rmax/(Req - RI) - C로서 나타낼 수 있다. KD는 Rmax, RI 및 C의 값을 식 1 또는 식 2에 대입하여 계산할 수 있다. 현재 측정 조건으로부터, RI = 0, C = 2 μmol/L를 사용할 수 있다. 더욱 또한, 각 Fc 감마 R과 IgG1의 상호작용을 상기 1:1 랭뮤어 결합 모델을 사용하여 분석한 결과로서 획득된 센서그램을 전체적으로 적합시켜 획득된 Rmax 값을 포획된 SG1의 양으로 나누고, 여기에 포획된 MY009의 양을 곱하고, 생성되는 값을 Rmax로서 사용하였다. 상기 계산은 SG1에 의해 결합될 수 있는 각 Fc 감마 R의 제한량이 Sg1에 돌연변이를 도입시켜 생성된 모든 변이체에 대해 변하지 않은 채로 있고 측정시 상기 Rmax가 상기 칩상에 결합된 항체의 양에 비례한다는 가정을 기본으로 한다. Req는 측정시 관찰된 센서 칩상의 각 변이체에 대한 각 Fc 감마 R의 결합량으로서 정의되었다.

[0731] 표 14는 인간 및 시노Fc 감마 R에 대한 SG1 및 MY009의 동역학적 분석의 결과를 나타낸다. 회색으로 색칠된 셀

중의 KD 값을 [식 2]를 사용하여 계산하였는데, 그 이유는 친화성이 동역학적 분석에 의해 정확하게 측정하기에는 너무 약하였기 때문이다. KD 배수 값을, SG1의 KD 값을 각 Fc 감마 R에 대한 변이체의 KD 값으로 나누어 계산하였다.

[0732] 표 14에 나타낸 바와 같이, 인간 Fc 감마 RIIb-증대된 변형 MY009는 시노Fc 감마 RIIb에 대해 증대된 결합을 나타내지 않고 인간 Fc 감마 RIIb에 대해 증대된 결합을 나타낸다. 시노 Fc 감마 RIIb에 대한 그의 친화성은 SG1에 비해 오히려 0.4배만큼 감소되었으며, 이는 인간 Fc 감마 RIIb-증대된 변형 MY009가 시노Fc 감마 R에 대해 교차-반응성을 갖지 않음을 암시한다.

[0733] 인간 및 시노Fc 감마 RIIb 모두에 대해 증대된 결합을 나타내는 신규 Fc 변이체의 개발

[0734] 이상적으로, 신규의 Fc 변이체는 인간 및 시노Fc 감마 RIIb 모두에 대해 선택적으로 증대된 결합 및 다른 활성 Fc 감마 R에 대해 감소된 결합을 가져야 한다. 그러나, 시노Fc 감마 RIIb에서 추정적인 Fc 결합 잔기는 시노Fc 감마 RIIa의 어느 한 알로타입과 완벽하게 동일하기 때문에(도 19), 시노Fc 감마 RIIa에 비해 시노Fc 감마 RIIb 결합의 선택적인 증대를 성취하는 것은 이론적으로 불가능하다. 따라서, 신규의 Fc 변이체는 인간 Fc 감마 RIIb, 시노Fc 감마 RIIb 및 시노Fc 감마 RIIa에 대해 선택적으로 증대된 결합을 가져야 한다.

[0735] 인간 및 시노 Fc 감마 RIIb 모두에 대해 선택적으로 증대된 결합을 나타내는 신규의 Fc 변이체를 획득하기 위해서, WO 2012/115241에서 수행된 포괄적인 변이도입 연구의 결과를 사용하였다. 상기 포괄적인 변이도입 연구에서, IgG1 항체 중 Fc 감마 R 결합 영역의 모든 위치에 포괄적인 돌연변이를 도입시키고 각각의 Fc 감마 R에 대한 결합을 하기의 과정에 나타낸 바와 같이 포괄적으로 분석하였다.

[0736] [표 14]

시노**FcγR**에 대한 인간 **FcγRIIb**-증대된 변이체의 교차 반응성

항체명	시료	FcgRIIa	KD (M)	시노 FcgRIIa	FcgRIIb	KD (M)	인간 FcgRIIb	FcgRIIIa	KD (M)	시노 FcgRIIIa	FcgRIIIaF	KD (M)	시노 FcgRIIIaF
MT1022(GH705-SG1	1	2.72E-06	2.26E-06	1.31E-06	1.43E-06	1.13E-07	6.31E-08	1.45E-06	2.30E-06	1.14E-06	5.58E-08	1.45E-06	2.30E-06
MT1022(GH705-WT008	0.238D	2.55E-06	2.61E-06	3.81E-06	4.39E-06	1.39E-07	7.75E-08	1.45E-06	2.30E-06	1.14E-06	5.58E-08	1.45E-06	2.30E-06

항체명	시료	시노 FcgRIIa H형 KD 배수 (GD1 = 1)	시노 FcgRIIa R형 KD 배수 (GD1 = 1)	FcgRIIb KD 배수 (GD1 = 1)	시노 FcgRIIIa KD 배수 (GD1 = 1)	시노 FcgRIIIaF KD 배수 (GD1 = 1)
MT1022(GH705-SG1	1	0.2	0.3	0.5	0.4	0.1	3.3	0.002
MT1022(GH705-WT008	0.238D	0.2	0.3	0.5	0.004	0.01	3.3	0.002

[0737]

[0738] WO 2009/041062에 개시된 개선된 혈장 동역학을 갖는 항-글리피칸 3 항체인 GpH7의 CDR을 포함하는 글리피칸 3 항체의 가변 영역을 항체 중쇄 가변 영역(GpH7: 서열번호 225)으로서 사용하였다. 유사하게, 항체 경쇄의 경우, WO 2009/041062에 개시된 개선된 혈장 동역학을 갖는 글리피칸 3 항체의 GpL16-k0(서열번호 226)을 사용하였다. 더욱 또한, K439E 돌연변이가, IgG1의 C 말단 Gly 및 Lys를 제거함으로써 생성된 G1d(서열번호 227)내로 도입된 B3(서열번호 228)를 항체 H 쇄 불변 영역으로서 사용하였다. GpH7 및 B3을 융합시킴으로써 제조된 상기 중쇄를 GpH7-B3(VH, 서열번호 225; CH, 서열번호 228)이라 칭한다.

[0739] GpH7-B3에 관하여, Fc 감마 R 결합 및 주변 아미노산 잔기(EU 넘버링에 따른, 234 내지 239, 265 내지 271, 295, 296, 298, 300 및 324 내지 337번 위치)에 관련되는 것으로 생각되는 아미노산 잔기들을 각각 원래 아미노산 잔기 및 Cys를 제외한 18개 아미노산 잔기로 치환시켰다. 이들 Fc 변이체를 B3 변이체라 칭한다. B3 변이체를 발현시키고, 각 Fc 감마 R(Fc 감마 RIIa H형, Fc 감마 RIIa R형, Fc 감마 RIIb 및 Fc 감마 RIIIaF)에 대한 단백질-A 정제된 항체의 결합을 하기와 같이 포괄적으로 평가하였다. 각각의 변경된 항체와 상기 언급한 바와 같이 제조된 Fc 감마 수용체간의 상호작용의 분석을 비아코어(등록상표) T100(지이 헬쓰케어), 비아코어(등록상표) T200(지이 헬쓰케어), 비아코어(등록상표) A100, 또는 비아코어(등록상표) 4000을 사용하여 수행하였다. HBS-EP+(지이 헬쓰케어)를 실행 완충제로서 사용하였으며, 측정 온도를 25 ℃로 설정하였다. 아민-커플링 방법에 의해 시리즈 S 센서 칩 CM4 또는 CM5(지이 헬쓰케어)에 단백질 A(써모 사이언티픽), 단백질 A/G(써모 사이언티픽) 또는 단백질 L(액티젠(ACTIGEN) 또는 바이오 비젼(Bio Vision))을 고정화시킴으로써 생성

된 칩을 사용하였다. 관심 항체를 상기 센서 칩상에 포획한 후에, 상기 실행 완충제로 희석시킨 Fc 감마 수용체를 상호작용시키고, 상기 항체에 결합된 양을 측정하였다. 그러나, 상기 결합된 Fc 감마 수용체의 양은 상기 포획된 항체의 양에 따라 변하기 때문에, 상기 결합된 Fc 감마 수용체의 양을 상기 포획된 각 항체의 양으로 나누어 보정된 값들을 획득하고, 상기 값들을 비교하였다. 더욱 또한, 상기 칩상에 포획된 항체를 10 mM 글리신-HCl, pH 1.5에 의해 세척하고, 상기 칩을 반복해서 재생시키고 사용하였다. 각 B3 변이체의 Fc 감마 R 결합량의 값을 모 B3 항체(EU 넘버링에 따른, 234 내지 239, 265 내지 271, 295, 296, 298, 300 및 324 내지 337번 위치에 천연 인간 IgG1의 서열을 갖는 항체)의 Fc 감마 R 결합량의 값으로 나누었다. 상기 값에 100을 곱하여 획득된 값을 각 변이체의 상대적인 Fc 감마 R-결합 활성의 지표로서 사용하였다.

[0740] 표 15는 하기의 기준을 근거로 선택된 유망한 치환의 결합 프로파일을 나타낸다(모 B3 항체의 경우에 비해, 인간 Fc 감마 RIIb에 대해 40% 초과, 인간 Fc 감마 RIIaR 및 Fc 감마 RIIaH에 대해 100% 미만, 인간 Fc 감마 RIIIaF에 대해 100% 미만).

[0741] [표 15]

인간 FcγR에 대한 선택된 치환의 결합 프로파일

	인간 FcgR에 대한 결합(모 B3 = 100)			
돌연변이	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV
G236N	54	81	75	8
G237Y	77	4	85	0
G237D	74	0	95	0
P238E	21	2	97	1
P238Y	93	9	114	3
P238M	86	9	97	2
P238Q	19	4	43	-1
S239P	49	4	61	-1
V266F	91	8	88	2
S267H	27	3	42	1
S267L	63	3	112	2
N325L	93	13	116	0
N325E	49	13	40	4
N325I	76	8	97	1
N325F	65	6	72	-1
A327I	37	12	46	8

[0742]

[0743] 다음 단계에서, 시노Fc 감마 R에 대한 이들 치환의 교차-반응성을 평가하였다. 이들 16개 돌연변이를 M103205H795-SG1내로 도입시켰다. 상기 변이체들을 경쇄로서 M103202L889-SK1을 사용하여 발현시키고 시노Fc 감마 RIIa1, IIa2, IIa3, IIb, IIIaS에 대한 그들의 친화성을 분석하였다.

[0744] 표 16은 시노Fc 감마 R에 대한 이들 16개 변이체의 결합 프로파일을 나타낸다. Fc 감마 R 결합량의 값은 결합된 Fc 감마 R의 양을 포획된 각 항체의 양으로 나누어 획득하였다. 상기 값을 100으로서 SG1에 대한 값을 사용하여 추가로 표준화하였다.

[0745] [표 16]

시노FcγR에 대한 선택된 치환의 결합 프로파일

		시노FcgR에 대한 결합 (SG1 = 100)				
CH 명칭	치환	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS
SG1		100	100	100	100	100
MY001	G236N	83	86	62	85	15
SG165	G237Y	18	17	30	30	7
SG166	G237D	10	10	17	8	5
SG167	P238Y	18	14	38	22	14
SG168	P238E	21	16	30	28	13
SG169	P238M	17	16	32	22	22
SG170	P238Q	16	15	21	18	12
SG171	S239P	17	20	18	20	8
SG172	V266F	14	17	27	16	31
SG173	S267L	13	14	21	12	24
SG174	S267H	13	16	20	11	15
SG175	N325F	13	13	17	14	8
SG176	N325I	14	15	19	16	20
SG177	N325L	15	15	25	18	21
SG178	N325E	22	21	29	26	36
SG179	A327I	19	17	28	19	48

[0746]

[0747] 선택된 16개 Fc 변이체 중, 오직 MY001만이 SG1에 비해 시노Fc 감마 RIIb에 대한 결합을 85%만큼 유지하였다. 추가로 MY001은 시노Fc 감마 RIIIaS에 대해 감소된 결합을 나타내었고 시노Fc 감마 RIIa1, IIa2 및 IIa3에 대한 그의 결합을 유지하였다. 그 결과, G236N 돌연변이는 인간 및 시노Fc 감마 R 모두에 대해 유사한 결합 프로파일을 나타내는 독특한 치환이다.

[0748] G236N 치환은 인간 및 시노 Fc 감마 R 모두에 대해 교차-반응성을 나타내지만, Fc 감마 RIIb에 대한 그의 친화성은 SG1보다 낮다(각각 인간 Fc 감마 RIIb의 경우 75% 및 시노Fc 감마 RIIb의 경우 85%). Fc 감마 RIIb에 대한 그의 친화성을 증가시키기 위해서, 추가적인 치환들을 평가하였다. 구체적으로, 인간 Fc 감마 RIIa에 비해 인간 Fc 감마 RIIb에 대해 증가된 결합, 인간 Fc 감마 RIIIa에 대해 감소된 결합 및 인간 Fc 감마 RIIb에 대해 증가된 선택성을 나타낸 치환을 포괄적인 변이도입 연구의 결과를 근거로 선택하였다(표 17)

[0749] [표 17]

인간 FcγR에 대한 추가적으로 선택된 치환의 결합 프로파일

	인간 FcgR에 대한 결합(모 B3 = 100			
돌연변이	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV
L234W	64	63	90	36
L234Y	38	50	55	63
L235W	136	128	130	40
G236D	109	91	212	25
G236A	165	168	94	65
G236E	142	131	117	33
G236S	147	161	87	33
S239N	99	80	124	111
S239I	82	75	108	47
S239V	79	71	107	48
S267A	176	125	283	145
H268D	173	142	307	220
H268E	169	132	283	205
P271G	152	130	252	93
P271D	94	55	110	85
P271E	90	51	105	87
Q295L	128	148	156	135
S298L	99	71	114	51
K326T	138	127	195	164
A327N	95	48	123	32
L328T	156	135	179	53
A330R	116	123	92	73
A330K	121	127	96	86
P331E	96	67	100	46
I332D	129	139	198	235
K334I	169	137	174	187
K334V	172	132	184	176
K334Y	157	131	160	188
K334M	151	127	148	183
K334D	97	72	108	155

[0750]

[0751] 상기 치환 중에서, L234W 및 L234Y가 인간 Fc 감마 RIIa에 비해 인간 Fc 감마 RIIb에 대한 선택성을 증가시키기 위해 선택되었다. 또 G236A, G236S, A330R, A330K 및 P331E가 인간 Fc 감마 RIIIa에 대한 결합을 감소시키기 위해 선택되었다. 모든 다른 치환은 인간 Fc 감마 RIIb에 대한 결합을 증가시키기 위해 선택되었다. 시노Fc 감마 R에 대한 상기 선택된 치환의 교차-반응성을 평가하였다. 또한, 3개의 치환, P396M, V264I 및 E233D를 또한 평가하였다. 상기 치환들을 M103205H795-SG1에 도입시키고 변이체들을 경쇄로서 M103202L889-SK1을 사용하여 발현시켰다.

[0752] 표 18은 인간 및 시노Fc 감마 R 모두에 대한 G236N을 포함한 선택된 치환의 동역학적 분석을 나타낸다. 구체적으로, 치환을 M103205H795-SG1에 도입시켰다. 상기 변이체들을 경쇄로서 M103202L889-SK1을 사용하여 발현시키고 시노Fc 감마 RIIa1, IIa2, IIa3, IIb, IIIaS에 대한 그들의 친화성을 분석하였다.

[0753] 회색으로 색칠된 셀 중의 KD 값을 [식 2]를 사용하여 계산하였는데, 그 이유는 이들의 친화성이 동역학적 분석에 의해 정확하게 측정하기에는 너무 약하였기 때문이다. KD 배수 값을, SG1의 KD 값을 각 Fc 감마 R에 대한 변이체의 KD 값으로 나누어 계산하였다.

[0754] G236N은 SG1에 필적하는 시노Fc 감마 RIIa1, 시노Fc 감마 RIIa2, 시노Fc 감마 RIIa3 및 시노Fc 감마 RIIb에 대한 결합 친화성을 나타내었다. 인간 Fc 감마 RIIb에 대한 친화성은 0.6배로 감소하지만, 인간 Fc 감마 RIIaH

및 인간 Fc 감마 RIIaR에 대한 친화성은 각각 0.2배 및 0.1배로 감소하며, 이는 상기 치환이 인간 Fc 감마 RIIa에 비해 인간 Fc 감마 RIIb에 높은 선택성을 가짐을 암시한다. 더욱 또한, 시노Fc 감마 RIIIaS 및 인간 Fc 감마 RIIIaV에 대한 그의 친화성은 각각 0.03배 및 0.04배이며, 이는 ADCC 활성의 제거에 이로울 수 있다. 상기 결과를 근거로, G236N은 인간 및 시노Fc 감마 R에 대해 거의 이상적인 교차-반응성을 나타내었지만, 인간 및 시노Fc 감마 RIIb 모두에 대한 그의 친화성은 증대되어야 한다.

[0755] 평가된 추가적인 치환들 중에서, S298L, G236A, P331E, E233D, K334Y, K334M, L235W, S239V, K334I, L234W, K328T, Q295L, K334V, K326T, P396M, I332D, H268E, P271G, S267A 및 H268D는 인간 및 시노Fc 감마 RIIb 모두에 대해 증가된 결합을 나타내었다. 구체적으로, H268D는 가장 큰 효과(인간 Fc 감마 RIIb의 경우 7배 및 시노Fc 감마 RIIb의 경우 5.3배)를 나타내었다. Fc 감마 RIIIa 결합에서 감소 효과에 관하여, G236S, A330K, 및 G236D는 SG1에 비해 0.5배 미만의 친화성을 나타내었다.

[0756] MY001의 인간 및 시노Fc 감마 RIIb에 대한 친화성을 증대시키기 위해서, 표 18에 나열된 치환들의 조합을 평가하였다. 구체적으로, 치환을 M103205H795-SG1에 도입시켰다. 변이체들을 경쇄로서 M103202L889-SK1을 사용하여 발현시키고 그들의 친화성을 분석하였다. 표 19는 인간 및 시노Fc 감마 R에 대한 동역학적 분석의 결과를 나타낸다. 회색으로 색칠된 셀 중의 KD 값을 [식 2]를 사용하여 계산하였는데, 그 이유는 그들의 친화성이 동역학적 분석에 의해 정확하게 측정하기에는 너무 약하였기 때문이다. KD 배수 값을, SG1의 KD 값을 각 Fc 감마 R에 대한 변이체의 KD 값으로 나누어 계산하였다.

[0757] [표 18]

인간 및 시노FcγR에 대한 변이체들의 동역학적 분석

조합체명	치환	KD (M) 시노						KD (M) 인간						인간FcgRIIa 대한 KD 배수 (SG1 = 1)						인간FcgRIIb 대한 KD 배수 (SG1 = 1)					
		FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIaS	FcgRIIaR	FcgRIIaS	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIaV	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIaV
M103205H795-SG1		3.2E-06	5.1E-06	1.7E-05	1.8E-06	3.6E-07	6.9E-07	1.1E-06	4.6E-06	8.1E-07	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.00	1.0	1.0	1.0	1.00
M103205H795-MY016	E233D	2.9E-06	3.4E-06	1.7E-06	2.3E-06	8.5E-07	9.4E-07	2.9E-06	3.7E-07	1.1	1.5	5.3	1.1	1.57	0.8	1.2	1.6	2.19		
M103205H795-MY006	L234W	2.0E-06	1.9E-06	3.6E-06	9.2E-07	3.2E-07	1.8E-06	2.3E-06	7.3E-07	1.6	2.7	4.7	2.0	1.13	0.5	0.6	2.0	1.11		
M103205H795-MY013	L234Y	4.5E-06	4.7E-06	5.3E-05	2.0E-06	3.3E-07	2.6E-06	5.1E-06	3.7E-06	4.1E-07	0.7	1.1	0.3	1.09	0.2	1.2	1.2	1.98		
M103205H795-MY070	L235W	2.3E-06	2.8E-06	4.7E-06	1.2E-06	4.9E-07	5.0E-07	7.4E-07	2.6E-06	7.0E-07	1.4	1.8	1.1	1.16	0.6	1.8	1.8	1.16		
M103205H795-MY001	G236N	2.9E-06	3.6E-06	1.5E-05	1.8E-06	1.2E-05	3.2E-06	8.2E-06	7.7E-06	1.8E-05	1.1	1.4	1.0	1.03	0.2	1.4	1.4	1.04		
M103205H795-MY061	G236D	6.5E-06	6.8E-06	1.8E-05	4.2E-06	3.4E-06	1.4E-06	1.3E-06	2.5E-06	3.0E-06	0.5	0.8	0.9	0.4	0.11	0.5	0.8	1.8	0.27	
M103205H795-MY071	G236E	5.0E-06	3.7E-06	9.2E-06	2.5E-06	2.8E-07	4.0E-07	4.5E-07	3.1E-06	5.1E-07	0.6	1.4	1.8	1.29	0.7	1.7	2.4	1.5	1.59	
M103205H795-MY074	G236A	2.0E-06	2.3E-06	6.2E-06	1.1E-06	2.7E-07	9.2E-08	2.1E-07	3.6E-06	5.6E-07	1.6	2.2	2.7	1.33	1.6	7.5	5.2	1.3	1.45	
M103205H795-MY124	G236S	2.8E-06	3.1E-06	1.2E-05	2.2E-06	1.3E-06	1.4E-07	3.2E-07	9.2E-06	5.2E-06	1.2	1.6	1.4	0.28	0.8	4.9	2.1	0.5	0.16	
M103205H795-MY008	S239V	4.2E-06	3.7E-06	2.4E-05	1.7E-06	1.6E-06	1.8E-06	2.6E-06	6.3E-07	1.1	1.4	0.7	1.1	0.97	0.4	0.6	1.8	1.29		
M103205H795-MY037	S239N	3.8E-06	4.5E-06	9.6E-06	2.4E-06	2.0E-07	1.1E-06	9.1E-07	2.6E-06	3.7E-07	0.8	1.1	0.8	1.80	0.6	1.2	1.8	2.19		
M103205H795-MY038	S239I	3.9E-06	4.5E-06	1.1E-05	1.9E-06	3.1E-07	1.2E-06	1.5E-06	2.6E-06	5.5E-07	0.8	1.1	0.9	1.16	0.5	0.7	1.8	1.47		
M103205H795-MY010	V264I	3.5E-06	5.0E-06	1.6E-05	2.0E-06	2.2E-07	1.2E-06	1.8E-06	5.1E-06	2.2E-07	0.9	1.0	1.1	1.64	0.6	0.6	0.9	3.68		
M103205H795-MY011	S267A	2.3E-06	2.8E-06	9.9E-06	1.0E-06	1.5E-07	4.9E-07	1.7E-07	6.6E-07	3.4E-07	1.2	1.8	1.7	2.40	1.4	6.5	7.0	2.38		
M103205H795-MY017	H268E	2.7E-06	2.9E-06	3.5E-06	6.8E-07	9.9E-08	4.5E-07	2.8E-07	9.4E-07	1.4E-07	2.3	3.4	3.1	3.67	1.5	3.9	4.9	5.79		
M103205H795-MY063	H268D	1.4E-06	1.5E-06	2.0E-06	3.4E-07	6.7E-08	2.7E-07	2.1E-07	6.6E-07	1.6E-07	2.3	3.4	8.5	5.37	2.6	5.2	7.0	5.06		
M103205H795-MY012	P271G	2.1E-06	2.3E-06	7.9E-06	1.1E-06	2.0E-07	4.4E-07	2.3E-07	9.0E-07	4.8E-07	1.5	2.2	3.9	0.57	0.4	0.9	1.5	1.33		
M103205H795-MY040	P271D	5.5E-06	1.1E-05	4.4E-06	3.5E-06	3.7E-07	1.8E-06	1.2E-06	3.0E-06	6.1E-07	0.6	0.5	3.9	0.57	0.4	0.9	1.5	1.33		
M103205H795-MY041	P271E	4.0E-06	4.1E-06	7.4E-06	3.5E-06	2.6E-07	1.7E-07	1.2E-06	3.1E-06	4.8E-07	0.8	1.2	2.3	0.97	0.5	1.38	0.4	2.3	1.69	
M103205H795-MY073	Q295L	1.2E-06	1.3E-06	5.1E-06	6.7E-07	1.7E-07	2.4E-07	5.0E-07	2.0E-06	3.4E-07	2.7	3.9	3.3	2.12	2.7	2.12	2.9	2.38		
M103205H795-MY042	S298L	5.1E-07	3.1E-06	8.0E-06	1.6E-06	4.4E-07	1.0E-06	9.8E-07	4.0E-06	5.3E-07	6.3	1.6	2.1	0.82	1.1	0.7	1.1	1.53		
M103205H795-MY069	K326T	1.6E-06	1.6E-06	6.5E-06	7.3E-07	8.6E-08	4.4E-07	3.5E-07	1.6E-06	2.4E-07	2.0	3.2	2.6	4.19	2.3	1.6	2.9	3.38		
M103205H795-MY043	A327N	5.8E-06	6.1E-05	1.8E-05	4.4E-06	8.4E-07	2.9E-06	1.5E-06	3.0E-06	1.2E-06	0.1	0.1	0.9	0.43	0.4	0.2	0.7	0.68		
M103205H795-MY066	I338T	2.1E-06	2.7E-06	5.7E-06	1.0E-06	5.8E-07	3.7E-07	5.2E-07	2.1E-06	1.4E-06	1.5	1.9	3.0	0.62	1.8	0.59	1.1	0.58		
M103205H795-MY014	A330R	2.5E-06	2.5E-06	1.2E-05	1.5E-06	3.2E-07	9.6E-07	4.8E-06	6.9E-07	1.3	2.0	1.4	1.2	0.59	0.8	1.3	1.4	1.17		
M103205H795-MY196	A330K	2.5E-06	3.0E-06	2.3E-05	2.4E-06	6.0E-07	4.8E-07	1.3E-06	6.2E-06	2.2E-06	1.3	1.7	0.7	0.80	0.3	1.4	1.4	0.37		
M103205H795-MY044	P331E	3.2E-06	3.5E-06	5.2E-05	1.6E-06	4.7E-07	1.2E-06	9.2E-07	3.3E-06	9.0E-07	1.0	1.5	0.3	1.1	1.1	0.77	1.2	0.90		
M103205H795-MY072	I332D	1.0E-06	1.2E-06	2.6E-06	4.8E-07	5.3E-08	2.5E-07	4.8E-07	1.5E-06	1.2E-07	3.2	4.3	6.5	3.8	6.79	2.8	2.3	3.1	6.75	
M103205H795-MY045	K334D	5.7E-06	4.0E-06	6.8E-06	2.2E-06	1.4E-07	1.6E-06	1.6E-06	2.9E-06	2.4E-07	0.6	1.3	2.9	0.8	2.57	0.4	0.7	1.6	3.38	
M103205H795-MY064	K334I	2.4E-06	2.6E-06	6.9E-06	1.1E-06	1.2E-07	5.0E-07	6.8E-07	2.4E-06	2.2E-07	1.3	2.0	2.5	1.6	3.09	1.4	1.6	1.9	3.69	
M103205H795-MY065	K334V	2.3E-06	2.8E-06	4.2E-06	1.3E-06	1.1E-07	5.2E-07	5.1E-07	1.9E-06	2.3E-07	1.4	1.8	4.0	1.3	3.27	1.3	2.2	2.4	3.52	
M103205H795-MY066	K334Y	2.1E-06	2.6E-06	6.7E-06	1.4E-06	1.6E-07	6.4E-07	9.7E-07	2.8E-06	2.9E-07	1.5	2.0	2.5	2.25	1.1	1.1	1.6	2.79		
M103205H795-MY067	K334M	2.1E-06	2.3E-06	6.7E-06	1.1E-06	1.0E-07	5.3E-07	7.6E-07	2.8E-06	2.0E-07	1.5	2.2	3.6	1.6	3.60	1.3	1.4	1.6	4.05	
M103205H795-MY015	P396M	1.3E-06	1.5E-06	6.7E-07	6.0E-07	1.0E-07	3.3E-07	3.2E-07	1.6E-06	2.4E-07	2.5	3.4	3.6	3.0	3.60	2.1	3.4	2.9	3.38	

[0758]

[0759] [표 19]

G236N 및 추가적인 치환들로 구성된 변이체들의 동역학적 분석

조성사항		KD (M) 시노 FcgRIIa	FcgRIIa	FcgRIIb	FcgRIIIaF	FcgRIIIaV	KD (M) 인간 FcgRIIa	FcgRIIb	FcgRIIIaF	FcgRIIIaV	시노Fc RIIIa 대 인간 KD 비율	FcgRIIa	FcgRIIb	FcgRIIIaF	FcgRIIIaV	시노Fc RIIIa 대 인간 KD 비율 (SG1=1)	FcgRIIa	FcgRIIb	FcgRIIIaF	FcgRIIIaV
모체사항	치환																			
M103205H795-SG1		3.2E-08	1.1E-06	1.7E-05	1.8E-08	3.6E-07	9.9E-07	1.1E-04	6.6E-06	8.1E-07	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.00	1.0	1.0	1.0	1.00
M103205H795-MY001	G236N	2.9E-08	3.5E-06	1.5E-05	1.8E-08	1.2E-08	3.2E-08	2.2E-06	7.7E-08	3.8E-08	2.1	1.4	1.1	1.0	1.0	1.00	0.2	0.1	0.4	0.04
M103205H795-MY047	G236N/P271G	4.8E-08	3.4E-06	2.4E-05	2.6E-08	7.6E-08	2.8E-06	3.8E-05	7.7E-07	2.7E-06	0.7	1.5	0.7	0.7	0.05	0.05	0.2	0.3	1.2	0.11
M103205H795-MY048	G236N/P396M	1.4E-08	1.7E-06	7.0E-06	9.1E-09	1.2E-08	1.1E-06	1.2E-05	1.2E-07	1.2E-07	1.3	3.0	2.4	2.0	0.07	0.07	0.6	0.4	1.4	0.07
M103205H795-MY049	G236N/H268E	2.7E-08	3.3E-06	1.6E-05	6.6E-08	5.9E-08	5.4E-08	1.1E-06	3.1E-06	1.2E-06	0.7	1.2	0.9	1.3	0.21	0.21	0.3	0.7	6.1	0.23
M103205H795-MY050	G236N/S267A/H268E	4.3E-08	4.2E-06	1.9E-05	1.4E-08	1.7E-08	2.1E-06	1.5E-05	1.5E-07	3.3E-06	0.7	1.2	0.9	1.3	0.21	0.21	0.3	0.7	6.1	0.23
M103205H795-MY051	G236N/H268E/P271G	4.6E-06	4.8E-06	1.8E-05	1.4E-06	2.1E-06	2.2E-06	2.8E-06	2.0E-06	7.4E-06	0.7	1.1	0.9	0.9	0.17	0.17	0.3	0.4	2.3	0.11
M103205H795-MY052	G236N/H268E/P396M	1.4E-08	1.5E-06	3.9E-06	4.5E-07	1.5E-08	8.3E-07	1.4E-07	1.2E-07	4.6E-06	2.3	3.4	4.7	4.7	0.24	0.18	0.8	6.4	9.4	0.18
M103205H795-MY101	G236N/H268E/A330K/P396M	1.1E-08	1.2E-06	3.6E-06	3.5E-08	1.5E-08	7.8E-07	1.2E-07	2.5E-07	4.5E-06	2.9	4.9	4.7	5.1	0.11	0.11	1.4	1.3	9.4	0.07
M103205H795-MY103	G236N/H268E/A330R/P396M	1.4E-08	1.5E-06	3.6E-06	3.8E-07	2.5E-08	4.1E-07	1.2E-07	2.5E-07	4.5E-06	2.3	3.9	4.7	4.7	0.14	0.14	1.7	0.9	6.4	0.18
M103205H795-MY105	G236N/S239V/H268E/P396M	1.2E-08	9.0E-07	1.3E-06	1.5E-08	1.5E-08	1.3E-07	1.4E-07	1.5E-07	5.5E-08	2.7	5.7	13.1	4.9	0.28	0.28	0.5	0.8	8.1	0.14
M103205H795-MY107	G236N/S239V/H268E/A330R/P396M	9.0E-07	7.3E-07	1.2E-06	2.8E-07	2.0E-08	2.5E-07	1.4E-07	1.5E-07	5.8E-08	3.6	7.0	14.2	6.0	0.15	0.15	0.7	0.8	9.2	0.14
M103205H795-MY109	G236N/S239V/H268E/A330K/P396M	8.7E-07	7.1E-07	1.2E-06	2.8E-07	2.0E-08	2.4E-07	1.3E-07	1.5E-07	4.2E-08	3.7	7.2	14.2	6.4	0.18	0.18	0.7	0.8	8.4	0.19
M103205H795-MY111	L234W/G236N/H268E/A330R/P396M	1.7E-08	1.8E-08	4.2E-08	5.5E-07	2.3E-08	4.7E-07	2.0E-06	1.5E-08	3.1E-06	1.9	2.8	4.0	3.3	0.16	3.5	0.6	4.2	0.26	
M103205H795-MY113	L234W/G236N/H268E/A330R/P396M	1.6E-08	1.7E-08	4.0E-08	5.0E-07	2.0E-08	4.5E-07	1.8E-06	1.4E-08	3.0E-06	2.0	3.0	4.3	3.6	0.18	0.5	0.6	4.2	0.22	
M103205H795-MY115	G236N/S267A/H268E/P396M	2.3E-08	2.7E-06	1.6E-05	1.6E-07	8.5E-07	1.0E-06	1.2E-05	1.4E-07	1.2E-06	1.4	1.9	2.2	2.3	0.43	0.7	1.7	1.7	7.7	0.13
M103205H795-MY117	L234V/G236N/S267A/H268E/P396M	2.6E-08	2.5E-06	1.9E-05	1.0E-07	1.0E-06	1.2E-06	1.6E-06	1.0E-07	1.9E-06	1.2	1.6	1.9	2.2	0.38	0.3	1.7	1.7	7.7	0.13
M103205H795-MY141	G236N/S267A/P396M	2.2E-08	2.8E-06	2.0E-05	1.8E-08	4.7E-08	1.2E-06	1.8E-06	1.6E-08	7.9E-08	2.1	2.5	2.9	2.9	0.43	0.7	1.7	1.7	7.7	0.13
M103205H795-MY144	G236N/H268D/P396M	8.9E-07	8.9E-07	3.8E-06	4.6E-07	2.3E-08	5.5E-07	1.3E-06	7.4E-07	7.7E-06	3.6	5.7	4.5	4.4	0.16	0.16	1.1	0.8	9.4	0.11
M103205H795-MY145	G236N/H268E/P331E/P396M	1.9E-08	2.4E-06	1.0E-05	1.0E-07	3.6E-08	1.8E-06	3.3E-06	1.2E-08	9.1E-06	1.7	2.1	1.7	1.9	0.10	0.10	0.4	0.5	3.8	0.09
M103205H795-MY146	G236N/H268E/S298L/P396M	1.7E-07	1.8E-06	4.8E-06	8.8E-08	5.5E-07	3.1E-06	2.2E-06	1.1E-06	8.8E-06	18.8	2.8	3.5	2.1	0.12	0.12	0.3	0.5	5.2	0.09
M103205H795-MY147	L235V/G236N/H268E/P396M	2.1E-08	2.5E-06	6.6E-06	9.6E-07	5.5E-06	1.2E-06	1.1E-06	8.3E-07	1.1E-05	1.5	2.3	2.6	1.9	0.07	0.07	0.6	1.0	5.1	0.07
M103205H795-MY198	G236N/S239V/H268D/A330K/P396M	5.8E-07	5.6E-07	1.4E-06	1.7E-07	2.1E-06	3.6E-07	7.1E-07	5.9E-07	1.0E-05	5.5	9.1	12.1	10.6	0.17	0.17	1.9	1.5	11.8	0.08
M103205H795-MY199	G236N/H268E/A330K	4.4E-07	3.3E-07	1.4E-06	1.4E-07	2.7E-06	5.8E-07	5.0E-07	4.2E-07	6.9E-06	7.3	15.5	32.1	7.5	0.13	0.13	1.2	1.4	11.9	0.12
M103205H795-MY200	G236N/S239V/H268E/A330K	2.7E-08	1.5E-06	5.0E-06	1.0E-08	1.2E-06	1.1E-06	2.8E-06	1.9E-06	1.3E-05	1.7	2.6	1.4	1.6	0.09	0.09	0.6	0.4	2.4	0.06
M103205H795-MY201	G236N/H268D/A330K	1.4E-08	2.0E-06	3.9E-06	4.3E-07	5.7E-08	4.1E-06	1.1E-06	2.8E-06	1.9E-06	2.9	3.6	4.4	4.2	0.05	0.05	0.8	0.6	4.2	0.05
M103205H795-MY202	G236N/S239V/H268D/A330K	8.6E-07	6.4E-07	2.2E-06	4.6E-07	4.0E-06	1.2E-06	1.2E-06	1.2E-07	9.4E-06	3.7	8.0	7.7	3.9	0.09	0.09	0.6	0.9	6.5	0.09
M103205H795-MY203	G236N/S239V/H268E/Q295L/A330K	1.3E-08	1.4E-06	3.9E-06	3.9E-08	3.5E-08	1.1E-06	1.2E-06	2.8E-08	1.3E-06	2.5	3.6	3.3	2.2	0.10	0.10	0.4	0.4	3.5	0.07
M103205H795-MY204	G236N/S239V/H268D/Q295L/A330K	9.0E-07	1.1E-06	3.0E-06	2.5E-07	6.0E-08	4.7E-07	1.3E-05	5.6E-07	1.3E-05	3.6	4.6	5.7	7.3	0.06	0.06	1.5	0.8	8.2	0.06
M103205H795-MY205	G236N/S239V/H268D/Q295L/A330K	8.1E-07	9.1E-07	3.0E-06	3.3E-08	1.0E-08	1.4E-06	9.0E-07	1.8E-06	8.1E-06	4.0	5.5	5.7	4.0	0.11	0.11	0.7	0.8	5.1	0.10
M103205H795-MY207	G236N/H268D	1.5E-08	1.4E-06	3.9E-06	3.9E-08	2.5E-07	4.1E-08	1.3E-06	2.8E-08	1.6E-08	2.1	3.6	2.5	2.2	0.09	0.09	0.5	0.4	2.9	0.10
M103205H795-MY208	G236N/H268D/Q295L	1.2E-08	1.3E-06	3.7E-06	3.8E-08	2.8E-08	3.8E-07	1.1E-06	2.8E-08	1.6E-08	2.3	3.4	2.5	2.2	0.09	0.09	0.5	0.4	2.9	0.10
M103205H795-MY209	G236N/H268D/Q295L/A330R	6.5E-07	6.9E-07	2.8E-06	3.7E-07	3.8E-07	3.8E-07	1.0E-06	3.1E-07	3.4E-06	5.1	7.2	6.9	5.9	0.13	0.13	1.3	0.8	5.9	0.13
M103205H795-MY210	G236N/H268D/Q295L/A330K	9.5E-07	8.4E-07	2.7E-06	3.8E-07	3.0E-06	1.1E-06	1.3E-06	3.2E-07	3.8E-06	3.2	6.1	6.3	3.8	0.15	0.15	0.8	0.8	5.9	0.17
M103205H795-MY212	G236N/H268D/N325R/A330K	8.4E-07	7.7E-07	2.5E-06	3.8E-07	3.0E-06	1.1E-06	1.3E-06	3.2E-07	3.8E-06	3.2	6.1	6.3	3.8	0.15	0.15	0.8	0.8	5.9	0.17
M103205H795-MY211	G236N/S239V/H268D/N325R/A330K	9.5E-07	8.4E-07	2.7E-06	3.8E-07	3.0E-06	1.1E-06	1.3E-06	3.2E-07	3.8E-06	3.2	6.1	6.3	3.8	0.15	0.15	0.8	0.8	5.9	0.17
M103205H795-MY212	G236N/S239V/H268D/N325R/A330K	7.5E-07	6.9E-07	2.5E-06	3.8E-07	2.6E-06	1.3E-06	1.2E-06	2.7E-07	3.4E-06	3.5	5.7	5.5	3.4	0.14	0.14	0.9	0.8	7.3	0.12
M103205H795-MY213	G236N/S239V/H268D/Q295L/N325R/A330K	7.5E-07	6.9E-07	2.5E-06	3.8E-07	2.6E-06	1.3E-06	1.2E-06	2.7E-07	3.4E-06	3.5	5.7	5.5	3.4	0.14	0.14	0.9	0.8	7.3	0.12
M103205H795-MY214	G236N/S239V/H268D/Q295L/K326T/A330K	7.5E-07	6.9E-07	2.5E-06	3.8E-07	2.6E-06	1.3E-06	1.2E-06	2.7E-07	3.4E-06	3.5	5.7	5.5	3.4	0.14	0.14	0.9	0.8	7.3	0.12
M103205H795-MY215	G236N/Q295L	1.5E-08	1.0E-06	2.1E-05	1.3E-08	1.5E-08	4.4E-08	1.2E-05	1.6E-08	8.8E-08	2.1	2.5	2.9	1.5	0.03	0.03	0.5	0.1	0.9	0.01
M103205H795-MY288	G236N/A330K/P396M	1.3E-08	1.5E-06	8.6E-06	7.4E-08	8.3E-07	5.5E-06	1.9E-06	9.5E-06	7.7E-06	2.5	3.4	2.0	2.4	0.07	0.8	0.3	1.5	6.9	0.11
M103205H795-MY350	G236N/Q295L	1.5E-08	1.5E-06	8.6E-06	8.4E-08	8.3E-07	5.5E-06	1.9E-06	9.5E-06	7.7E-06	2.5	3.4	2.0	2.4	0.07	0.8	0.3	1.5	6.9	0.11
M103205H795-MY434	L235W/G236N/H268E/A330K/P396M	2.1E-08	2.2E-06	4.7E-06	4.8E-07	4.6E-07	1.2E-05	1.6E-06	1.2E-07	1.2E-05	1.5	2.3	3.6	3.0	0.05	0.05	0.7	1.3	6.9	0.07
M103205H795-MY440	L235W/G236N/H268D/Q295L/A330K	2.9E-08	2.4E-06	4.8E-06	4.8E-07	4.6E-07	1.1E-05	1.6E-06	1.2E-07	1.2E-05	1.1	2.1	2.7	2.4	0.03	0.03	0.4	0.6	3.9	0.05
M103205H795-MY518	L235W/G236N/H268D/Q295L/K326T/A330K	1.6E-08	1.8E-06	4.8E-06	4.4E-07	4.6E-07	9.3E-06	1.1E-06	1.2E-07	1.2E-05	2.0	2.8	3.5	3.9	0.04	0.8	1.0	1.5	5.8	0.03
		8.9E-07	9.0E-07	2.4E-06	4.4E-06	6.6E-07	4.2E-06	8.5E-07	6.7E-07	4.8E-07	3.6	5.7	7.1	6.9	0.09	0.8	1.6	9.6	9.6	0.04

[0760]

[0761] 상기 변이체들은 모두 인간 Fc 감마 RIIIaV에 대한 친화성을 SG1에 비해 0.26배 미만만큼, 시노Fc 감마 RIIIaS에 대해 0.42배 미만만큼 억제하였다. 더욱 또한, MY047, MY051, 및 MY141을 제외한 변이체들은 MY001에 비해 인간 및 시노Fc 감마 RIIb 모두에 대해 증대된 결합을 성공적으로 나타내었고 그들의 인간 Fc 감마 RIIa 결합은 SG1에 비해 2배 미만으로 유지되었다. 이들 중에서 MY201, MY210, MY206, MY144, MY103, MY212, MY105, MY205, MY109, MY107, MY209, MY101, MY518, MY198 및 MY197은 SG1에 비해, 인간 및 시노Fc 감마 RIIb 모두에 대해 4배 초과만큼 증대된 결합을 나타내었다. 특히, MY205, MY209, MY198, 및 MY197은 인간 및 시노Fc 감마 RIIb 결합 모두에 대해 7배 초과만큼 증대된 결합을 나타내었다.

[0762] CH3 도메인 중 396번 위치의 치환은 인간 Fc 감마 RIIb에 대한 친화성을 증대시키는 것으로 WO2014030728에 예시되었다. 포괄적인 변이도입을 M103205H795-MY052(G236N/H268E/P396M 치환을 함유한다)의 396번 위치에 도입시켰다. 생성되는 변이체들을 경쇄로서 M103202L889-SK1을 사용하여 발현시키고 인간 및 시노Fc 감마 R에 대한 그들의 친화성을 평가하였다(표 20). KD 배수의 값을, SG1의 KD 값을 각각의 Fc 감마 R에 대한 상기 변이체의 KD 값으로 나누어 계산하였다.

[0763] 시험된 치환 중에서 P396I, P396K 및 P396L은 SG1에 비해 5배 초과만큼 인간 Fc 감마 RIIb 결합을 유지하였고 오직 P396L 치환만이 MY052에 비해 인간 Fc 감마 RIIb에 대한 친화성을 증대시켰다. 시노Fc 감마 RIIb에 대한 결합에 대해서, 모 MY052는 SG1으로부터 3.9배 증가인 가장 높은 친화성을 나타내었다.

[0764] G236N은 인간 및 시노Fc 감마 R에 대해 이상적인 교차-반응성을 나타내었기 때문에, 선행 실시예들에서 평가되지 않은 236번 위치의 다른 치환들을 시험하였다. 구체적으로, M103205H795-MY201 중 Asn을 Met, His, Val, Gln, Leu, Thr, 및 Ile로 치환시켰다. 생성된 변이체들을 경쇄로서 M103202L889-SK1을 사용하여 발현시키고 인간 및 시노Fc 감마 R에 대한 그들의 친화성을 평가하였다(표 21). 회색으로 색칠된 셀 중의 KD 값을 [식 2]를 사용하여 계산하였는데, 그 이유는 그들의 친화성이 동역학적 분석에 의해 정확하게 측정하기에는 너무 약하였기 때문이다. KD 배수 값을, SG1의 KD 값을 각 Fc 감마 R에 대한 변이체의 KD 값으로 나누어 계산하였다.

[0765] [표 20]

MY052로부터 유래된 P396 변이체들의 동역학적 분석

중쇄명	시험	KD (M) 시노 FcgRs						KD (M) 인간 FcgRs						시노FcgR에 대한 KD 배수 (SG1=1)						시노FcgR에 대한 KD 배수 (SG1=1)					
		FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIaV	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIaV
M103205H795-SG1		3.2E-06	5.1E-06	1.7E-05	1.8E-06	3.6E-07	6.9E-07	1.1E-06	4.6E-06	8.1E-07	1.0	1.0	1.0	1.0	1.00	1.0	1.0	1.0	1.00
M103205H795-MY052	G236N/H268E/P396M	1.4E-06	1.5E-06	3.9E-06	4.6E-07	1.5E-06	8.3E-07	1.4E-06	7.2E-07	1.3E-06	2.3	3.4	4.4	3.9	0.24	0.8	0.8	0.8	0.54
M103205H795-MY168	G236N/H268E/P396A	2.2E-06	2.5E-06	1.0E-05	1.2E-06	4.5E-06	1.6E-06	2.8E-06	1.7E-06	8.1E-06	1.5	2.0	1.7	1.5	0.08	0.4	0.4	2.7	0.10
M103205H795-MY169	G236N/H268E/P396D	2.3E-06	2.3E-06	9.0E-06	1.0E-06	3.5E-06	1.2E-06	2.5E-06	1.3E-06	6.2E-06	1.4	2.2	1.7	1.8	0.10	0.6	0.4	3.5	0.13
M103205H795-MY170	G236N/H268E/P396E	2.3E-06	2.4E-06	1.2E-05	1.2E-06	2.9E-06	1.7E-06	2.5E-06	1.6E-06	6.3E-06	1.4	2.1	1.4	1.5	0.12	0.4	0.4	2.9	0.13
M103205H795-MY171	G236N/H268E/P396F	2.3E-06	2.3E-06	9.2E-06	9.8E-07	3.3E-06	1.2E-06	2.1E-06	1.2E-06	5.9E-06	1.4	2.2	1.8	1.8	0.11	0.5	0.5	3.8	0.14
M103205H795-MY172	G236N/H268E/P396G	2.7E-06	2.8E-06	1.1E-05	1.2E-06	3.3E-06	1.7E-06	3.1E-06	1.8E-06	6.5E-06	1.2	1.8	1.5	1.5	0.11	0.4	0.4	2.6	0.12
M103205H795-MY173	G236N/H268E/P396H	1.7E-06	1.8E-06	7.8E-07	3.1E-06	1.0E-06	1.0E-06	1.9E-06	7.0E-06	1.2E-06	1.9	2.8	2.3	0.71	0.12	0.7	0.6	4.6	0.22
M103205H795-MY174	G236N/H268E/P396K	1.5E-06	1.6E-06	6.4E-06	6.3E-07	2.5E-06	8.1E-07	1.4E-06	8.3E-07	6.8E-06	2.1	3.2	2.7	2.8	0.14	0.9	0.8	5.4	0.12
M103205H795-MY175	G236N/H268E/P396R	1.4E-06	1.5E-06	7.5E-06	7.1E-07	2.6E-06	8.6E-07	1.5E-06	8.3E-07	7.6E-06	2.3	3.4	2.3	2.5	0.14	0.8	0.7	5.5	0.11
M103205H795-MY176	G236N/H268E/P396L	1.3E-06	1.4E-06	6.0E-06	6.1E-07	2.2E-06	7.0E-07	1.3E-06	7.0E-07	6.2E-06	2.5	3.6	2.8	3.0	0.16	1.0	0.8	6.6	0.13
M103205H795-MY177	G236N/H268E/P396N	1.9E-06	1.8E-06	8.1E-06	8.3E-07	2.9E-06	1.0E-06	2.0E-06	1.1E-06	6.2E-06	1.7	2.6	2.1	2.2	0.12	0.7	0.6	4.2	0.13
M103205H795-MY178	G236N/H268E/P396Q	2.0E-06	2.1E-06	8.7E-06	9.5E-07	3.0E-06	1.2E-06	2.3E-06	1.3E-06	4.5E-06	1.6	2.4	2.0	1.9	0.12	0.6	0.5	3.5	0.18
M103205H795-MY179	G236N/H268E/P396R	1.9E-06	2.0E-06	7.9E-06	9.8E-07	2.7E-06	1.1E-06	2.1E-06	1.2E-06	5.9E-06	1.7	2.6	2.2	1.8	0.13	0.6	0.5	3.8	0.14
M103205H795-MY180	G236N/H268E/P396S	2.6E-06	2.7E-06	1.2E-05	1.3E-06	3.1E-06	1.7E-06	3.0E-06	1.9E-06	5.9E-06	1.2	1.9	1.4	1.4	0.12	0.4	0.4	2.4	0.14
M103205H795-MY181	G236N/H268E/P396T	2.3E-06	2.3E-06	9.2E-06	1.0E-06	4.1E-06	1.3E-06	2.5E-06	1.4E-06	7.3E-06	1.4	2.2	1.8	1.8	0.09	0.5	0.4	3.3	0.11
M103205H795-MY182	G236N/H268E/P396V	2.1E-06	2.2E-06	7.8E-06	9.6E-07	3.6E-06	1.3E-06	2.1E-06	1.2E-06	7.0E-06	1.5	2.3	2.2	1.9	0.10	0.5	0.5	3.8	0.12
M103205H795-MY183	G236N/H268E/P396W	2.1E-06	2.0E-06	8.4E-06	9.7E-07	3.5E-06	1.3E-06	2.1E-06	1.1E-06	7.2E-06	1.5	2.6	2.0	1.9	0.10	0.6	0.5	4.2	0.11
M103205H795-MY184	G236N/H268E/P396Y	1.9E-06	2.0E-06	8.4E-06	9.0E-07	3.3E-06	1.1E-06	2.0E-06	1.1E-06	6.8E-06	1.7	2.6	2.0	2.0	0.11	0.6	0.6	4.2	0.12

[0766]

[0767] [표 21]

MY201로부터 유래된 **G236** 변이체들의 동역학적 분석

항체명	지정	KD (M) 시노몰구스 FcgRIIa1	KD (M) 시노몰구스 FcgRIIa2	KD (M) 시노몰구스 FcgRIIa3	KD (M) 시노몰구스 FcgRIIb	KD (M) 시노몰구스 FcgRIIaS	KD (M) 인간 FcgRIIaH	KD (M) 인간 FcgRIIaR	KD (M) 인간 FcgRIIb	KD (M) 인간 FcgRIIaV	시노몰구스 FcgRIIa1 대비 KD 배수 (SG1 = 1)	시노몰구스 FcgRIIa2 대비 KD 배수 (SG1 = 1)	시노몰구스 FcgRIIa3 대비 KD 배수 (SG1 = 1)	시노몰구스 FcgRIIb 대비 KD 배수 (SG1 = 1)	시노몰구스 FcgRIIaS 대비 KD 배수 (SG1 = 1)	인간 FcgRIIaH 대비 KD 배수 (SG1 = 1)	인간 FcgRIIaR 대비 KD 배수 (SG1 = 1)	인간 FcgRIIb 대비 KD 배수 (SG1 = 1)	인간 FcgRIIaV 대비 KD 배수 (SG1 = 1)
M10320H795-SG1		3.2E-06	5.1E-06	1.7E-05	1.8E-06	3.6E-07	6.9E-07	1.1E-06	4.6E-06	8.1E-07	1.0	1.0	1.0	1.00	0.06	0.8	0.6	4.2	0.03
M10320H795-MY201	G236N/H268D/A330K	1.4E-06	1.4E-06	3.9E-06	4.3E-07	5.7E-06	9.1E-07	1.9E-06	1.1E-06	2.4E-05	2.3	3.6	4.4	4.2	0.06	0.8	0.6	4.2	0.03
M10320H795-MY260	G236N/H268D/A330K	4.5E-06	3.7E-06	1.4E-05	1.6E-06	6.5E-07	9.1E-07	1.8E-06	6.1E-06	3.0E-06	1.4	1.4	1.2	1.1	0.55	0.8	0.6	0.8	0.27
M10320H795-MY261	G236H/H268D/A330K	3.7E-06	4.0E-06	5.5E-06	1.5E-06	2.4E-06	2.4E-07	1.1E-06	5.3E-06	1.1E-05	0.9	1.3	3.1	1.2	0.15	2.9	1.0	0.9	0.07
M10320H795-MY262	G236V/H268D/A330K	1.9E-06	1.7E-06	8.0E-06	5.6E-07	2.8E-06	1.4E-07	7.1E-07	6.0E-06	5.0E-06	1.7	3.0	2.1	3.2	0.13	4.9	1.5	0.8	0.16
M10320H795-MY263	G236Q/H268D/A330K	3.2E-06	3.0E-06	7.3E-06	1.0E-06	7.8E-07	3.2E-07	7.1E-07	3.5E-06	2.3E-06	1.0	1.7	2.3	1.8	0.46	2.2	1.5	1.3	0.35
M10320H795-MY264	G236L/H268D/A330K	5.6E-06	5.5E-06	1.6E-05	2.6E-06	3.2E-06	1.5E-06	2.3E-06	1.2E-05	6.4E-05	0.6	0.9	1.1	0.7	0.10	0.5	0.5	0.4	0.01
M10320H795-MY265	G236T/H268D/A330K	2.2E-06	1.9E-06	4.8E-06	5.9E-07	2.0E-06	2.1E-07	4.4E-07	2.2E-06	5.4E-06	1.5	2.7	3.5	3.1	0.18	3.3	2.5	2.1	0.15
M10320H795-MY267	G236I/H268D/A330K	2.4E-06	2.0E-06	7.3E-06	8.4E-07	2.7E-06	2.0E-07	7.1E-07	5.7E-06	1.5E-05	1.3	2.6	2.3	2.1	0.13	3.5	1.5	0.8	0.05

[0768]

[0769] [표 22]

MY265로부터 유래된 변이체들의 동역학적 분석

조성물	차원	KD(M) 시노 FcgRIIa	FcgRIIa	FcgRIIb	FcgRIIIa	KD(M) 인간 FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV	시노FcgRIIA 대한 KD 배수 (SG1=1) FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV	시노FcgRIIA 대한 KD 배수 (SG1=1) FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV
M103205H795-SG1	G236T/H268D/A330K	3.1E-08	5.1E-08	1.7E-05	1.8E-06	3.6E-07	6.9E-07	1.1E-06	4.8E-06	8.1E-07	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
M103205H795-MY265	G236T/H268D/A330K	2.2E-06	1.9E-06	4.8E-05	5.9E-07	2.0E-06	2.1E-07	4.8E-06	2.7E-06	5.4E-06	1.5	2.7	3.5	3.3	2.5	2.1	0.2
M103205H795-MY459	A231G/G236T/H268D/A330K	5.0E-06	4.7E-06	7.5E-05	1.1E-05	3.2E-06	3.9E-07	5.6E-07	2.5E-06	8.7E-06	0.6	1.1	2.3	1.6	0.1	1.8	0.2
M103205H795-MY460	A231S/G236T/H268D/A330K	3.1E-06	3.1E-06	5.5E-05	4.7E-07	2.6E-06	2.5E-07	3.4E-07	1.7E-06	5.4E-06	1.0	1.6	3.1	2.3	0.1	2.7	0.1
M103205H795-MY461	A231F/G236T/H268D/A330K	1.8E-06	1.8E-06	3.5E-05	4.7E-07	2.1E-06	1.8E-07	3.4E-07	1.7E-06	5.4E-06	1.8	2.8	4.9	3.8	0.2	3.8	0.2
M103205H795-MY462	A231G/G236T/H268D/A330K	1.9E-06	1.8E-06	4.2E-05	4.7E-07	1.8E-06	2.4E-07	1.9E-06	1.7E-06	5.4E-06	1.7	3.2	4.0	3.8	0.2	3.8	0.2
M103205H795-MY463	A231H/G236T/H268D/A330K	2.1E-06	1.8E-06	4.4E-05	5.8E-07	1.6E-06	2.2E-07	5.1E-07	2.9E-06	4.8E-06	1.9	2.8	3.9	3.1	0.2	3.1	0.2
M103205H795-MY464	A231I/G236T/H268D/A330K	1.9E-06	1.5E-06	3.9E-05	5.0E-07	1.7E-06	1.7E-07	2.6E-07	1.6E-06	4.4E-06	1.7	3.4	4.4	3.6	0.2	4.4	0.2
M103205H795-MY465	A231K/G236T/H268D/A330K	2.0E-06	2.8E-06	5.2E-05	6.3E-07	1.9E-06	2.5E-07	6.0E-07	2.8E-06	5.5E-06	1.5	1.8	3.3	2.9	0.2	2.8	0.2
M103205H795-MY466	A231L/G236T/H268D/A330K	1.9E-06	1.8E-06	4.4E-05	5.1E-07	1.8E-06	1.7E-07	3.6E-07	2.0E-06	4.8E-06	1.7	2.8	3.9	3.5	0.2	4.1	0.2
M103205H795-MY467	A231M/G236T/H268D/A330K	1.9E-06	1.9E-06	4.7E-05	5.1E-07	1.7E-06	1.8E-07	3.6E-07	2.0E-06	4.8E-06	1.7	2.7	3.6	3.5	0.2	3.8	0.2
M103205H795-MY468	A231N/G236T/H268D/A330K	2.8E-06	2.5E-06	5.2E-05	6.5E-07	2.3E-06	2.8E-07	4.7E-07	2.6E-06	6.8E-06	1.1	2.0	3.9	2.8	0.2	2.5	0.1
M103205H795-MY469	A231P/G236T/H268D/A330K	2.1E-06	2.1E-06	4.9E-05	6.1E-07	2.2E-06	2.0E-07	4.3E-07	2.4E-06	5.9E-06	1.5	2.4	3.5	3.0	0.2	3.5	0.2
M103205H795-MY470	A231Q/G236T/H268D/A330K	2.2E-06	1.8E-06	4.9E-05	5.5E-07	1.7E-06	1.8E-07	3.5E-07	2.1E-06	5.1E-06	1.3	2.4	3.8	3.3	0.2	3.3	0.2
M103205H795-MY471	A231K/G236T/H268D/A330K	2.6E-06	2.1E-06	4.5E-05	7.0E-07	1.8E-06	2.3E-07	4.7E-07	2.5E-06	5.3E-06	1.4	2.8	3.5	2.6	0.2	3.0	0.2
M103205H795-MY472	A231S/G236T/H268D/A330K	2.4E-06	2.1E-06	5.1E-05	6.6E-07	2.3E-06	2.5E-07	4.9E-07	2.5E-06	6.2E-06	1.3	2.4	3.3	2.7	0.2	2.8	0.2
M103205H795-MY473	A231T/G236T/H268D/A330K	1.6E-06	2.6E-06	5.5E-05	5.8E-07	1.7E-06	2.2E-07	4.9E-07	2.2E-06	4.6E-06	2.0	3.1	3.1	3.1	0.2	3.4	0.2
M103205H795-MY474	A231V/G236T/H268D/A330K	2.0E-06	1.8E-06	4.8E-05	5.0E-07	1.6E-06	1.7E-07	3.4E-07	2.0E-06	4.6E-06	1.6	2.8	3.5	3.2	0.2	3.3	0.2
M103205H795-MY475	A231W/G236T/H268D/A330K	1.0E-06	1.3E-06	2.3E-05	2.7E-07	1.7E-06	9.0E-08	2.1E-07	1.1E-06	5.0E-06	3.2	5.1	7.4	6.7	0.2	7.7	0.2
M103205H795-MY476	A231Y/G236T/H268D/A330K	1.4E-06	1.3E-06	2.6E-05	3.9E-07	2.0E-06	1.4E-07	2.5E-07	1.2E-06	5.5E-06	2.3	3.9	6.5	4.6	0.2	4.9	0.2
M103205H795-MY441	A231A/G236T/H268D/A330K	3.9E-06	3.3E-06	8.0E-05	8.8E-07	2.6E-06	3.6E-07	6.0E-07	2.8E-06	8.1E-06	0.8	1.5	2.1	2.0	0.2	2.5	0.2
M103205H795-MY442	A231D/G236T/H268D/A330K	4.4E-06	4.2E-06	6.8E-05	1.1E-06	2.1E-06	4.6E-07	4.2E-07	1.8E-06	4.7E-06	0.7	1.2	2.5	1.6	0.2	1.5	0.1
M103205H795-MY443	A231E/G236T/H268D/A330K	4.8E-06	5.0E-06	8.8E-05	1.2E-06	2.6E-06	5.3E-07	6.4E-07	2.8E-06	5.9E-06	0.7	1.0	1.9	1.5	0.1	1.3	0.1
M103205H795-MY444	A231F/G236T/H268D/A330K	1.2E-06	1.1E-06	1.9E-05	3.0E-07	1.6E-06	1.1E-07	1.4E-07	7.4E-07	5.2E-06	2.7	4.6	8.9	6.0	0.2	6.3	0.2
M103205H795-MY445	A231G/G236T/H268D/A330K	5.6E-06	5.5E-06	1.4E-04	1.4E-06	3.5E-06	5.6E-07	1.1E-06	4.2E-06	9.5E-06	0.6	0.9	1.2	1.3	0.1	1.2	0.1
M103205H795-MY446	A231H/G236T/H268D/A330K	2.5E-06	2.3E-06	4.7E-05	6.3E-07	2.9E-06	2.6E-07	4.8E-07	2.6E-06	7.1E-06	1.3	2.3	3.6	2.9	0.1	2.7	0.2
M103205H795-MY447	A231I/G236T/H268D/A330K	9.8E-07	8.8E-07	1.5E-05	2.3E-07	9.7E-08	9.8E-08	4.4E-07	4.0E-06	1.9E-06	3.2	5.8	11.3	7.8	0.3	7.1	0.3
M103205H795-MY448	A231L/G236T/H268D/A330K	9.6E-06	7.9E-06	2.1E-04	2.3E-06	9.3E-07	9.3E-08	2.1E-06	8.4E-06	1.9E-05	0.3	0.6	0.9	0.8	0.1	0.7	0.1
M103205H795-MY449	A231W/G236T/H268D/A330K	8.7E-07	9.4E-07	1.5E-05	2.3E-07	1.0E-06	9.8E-08	7.4E-08	2.9E-07	3.7E-06	3.7	5.4	11.3	7.8	0.4	7.0	14.9
M103205H795-MY450	P232M/G236T/H268D/A330K	1.3E-06	1.1E-06	2.5E-05	2.8E-07	1.3E-06	1.3E-07	1.2E-07	4.7E-07	4.0E-06	2.5	4.6	7.7	6.4	0.3	5.5	9.2
M103205H795-MY451	P232N/G236T/H268D/A330K	3.6E-06	4.2E-06	6.7E-05	1.0E-06	2.7E-06	4.1E-07	6.4E-07	3.0E-06	7.1E-06	0.9	1.2	2.5	1.8	0.1	1.7	1.7
M103205H795-MY452	P232Q/G236T/H268D/A330K	3.4E-06	3.1E-06	6.5E-05	9.2E-07	2.8E-06	3.6E-07	6.2E-07	2.9E-06	6.1E-06	0.9	1.6	2.6	2.0	0.1	1.9	0.1
M103205H795-MY453	P232R/G236T/H268D/A330K	6.2E-06	9.9E-06	2.1E-05	2.1E-06	6.5E-06	7.5E-07	1.6E-06	6.5E-06	1.4E-05	0.5	0.5	0.8	0.5	0.1	0.4	0.1
M103205H795-MY454	P232S/G236T/H268D/A330K	3.8E-06	3.1E-06	7.6E-05	1.0E-06	2.8E-06	4.1E-07	7.6E-07	3.1E-06	5.9E-06	0.8	1.6	2.2	1.8	0.1	1.7	0.1
M103205H795-MY455	P232T/G236T/H268D/A330K	3.1E-06	2.9E-06	5.4E-05	9.2E-07	2.8E-06	3.1E-07	4.8E-07	2.2E-06	6.6E-06	1.0	1.8	3.1	2.0	0.1	2.2	2.5
M103205H795-MY456	P232V/G236T/H268D/A330K	1.9E-06	1.7E-06	3.4E-05	5.2E-07	2.0E-06	1.7E-07	2.9E-07	1.1E-06	5.3E-06	1.7	3.0	5.0	3.5	0.2	3.8	4.2
M103205H795-MY457	P232W/G236T/H268D/A330K	8.1E-07	8.4E-07	1.2E-05	2.0E-07	1.1E-06	1.2E-07	7.3E-08	3.3E-07	3.6E-06	4.1	6.1	14.2	9.0	0.3	5.8	15.1
M103205H795-MY458	P232Y/G236T/H268D/A330K	1.8E-06	1.6E-06	3.0E-05	4.3E-07	1.9E-06	1.6E-07	1.7E-07	9.9E-07	5.3E-06	1.8	3.2	5.7	4.2	0.2	4.3	4.8

[0770]

[0771] 상기 모든 변이체는 모 MY201에 비해 인간 및 시노Fc 감마 RIIb 모두에 대해 감소된 친화성을 나타내었지만, MY265(MY201의 236번 위치에서 Asn을 Thr로 치환시킴으로써 생성된다)는 SG1에 비해, 각각 인간 Fc 감마 RIIb의 경우 2.1배 및 시노Fc 감마 RIIb의 경우 3.1배만큼 증대된 결합을 유지하였다. MY265는 또한 인간 및 시노Fc 감마 RIIIa 모두에 대해 감소된 결합을 유지하였다. G236T는, 인간 Fc 감마 RIIaH 및 Fc 감마 RIIaR에 대한 친화성을 SG1에 비해 2.5배 초과만큼 증대시켰지만, 236번 위치의 제2의 이로운 치환이다.

[0772] 인간 Fc 감마 RIIb에 대한 MY265의 선택성 및 친화성을 개선시키기 위해서, 231 및 232번 위치내로의 포괄적인 변이도입 연구를 수행하였다. 구체적으로 M103205H795-MY265의 231 및 232번 위치를, 원래 아미노산 및 Cys를 제외하고 18개 아미노산 잔기로 치환시켰다. 생성되는 변이체들을 경쇄로서 M103202L889-SK1을 사용하여 발현시키고 인간 및 시노Fc 감마 R에 대한 그들의 친화성을 평가하였다(표 22). KD 배수의 값을, SG1의 KD 값을 각각의 Fc 감마 R에 대한 상기 변이체의 KD 값으로 나누어 계산하였다.

[0773] Fc 감마 RIIb에 대한 친화성에 관하여, A231T, A231M, A231V, A231G, A231F, A231I, A231L, A231, A231W, P232V, P232Y, P232F, P232M, P232I, P232W, P232L의 부가는 모 MY265에 비해 인간 및 시노Fc 감마 RIIb 모두에 대한 결합을 증가시켰다. 특히, A231T 및 A231G의 부가는 MY265에 비해 인간 Fc 감마 RIIaR 결합을 감소시켰다.

[0774] 선행 실시예들에서 평가되지 않은 치환들의 조합을 평가하였다. 상기 시험되고 유망한 것으로 밝혀진 치환들을

조합하여 M103205H795-SG1에 도입시켰다. 생성된 변이체들을 경쇄로서 M103202L889-SK1을 사용하여 발현시키고 인간 및 시노Fc 감마 R에 대한 그들의 친화성을 평가하였다. 표 23은 상기 결과를 나타내며 회색으로 색칠된 셀 중의 KD 값을 [식 2]를 사용하여 계산하였는데, 그 이유는 그들의 친화성이 동역학적 분석에 의해 정확하게 측정하기에는 너무 약하였기 때문이다. KD 배수 값을, SG1의 KD 값을 각 Fc 감마 R에 대한 변이체의 KD 값으로 나누어 계산하였다. 표 19에서 유망한 변이체로서 선택된 MY209에 대한 값들을 다시 비교를 위해 나타내었다.

[0775] 시험된 변이체들 중에서, 오직 MY213만이 MY209에 비해 인간 및 시노Fc 감마 RIIb 모두에 대해 더 높은 결합 친화성을 나타내었다. 그러나, 인간 Fc 감마 RIIaH 및 인간 Fc 감마 RIIaR에 대한 MY213의 친화성은 MY209의 경우보다 더 높다.

[0776] [표 23A]

다른 조합들의 동역학적 분석

줄세워	지원	KD (M) 시노						인간						KD 배수 (SG1 = 1)						시노 FcgRIII (대한 KD 배수 (SG1 = 1)					
		FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIa1	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIa1
M103205H795-SG1	G236N/H268D/Q295L/K326T/A330K	3.2E-06	5.1E-06	1.7E-05	1.8E-06	3.6E-07	6.9E-07	1.1E-06	4.6E-06	8.1E-07	1.0	1.0	1.0	1.0	1.00	1.0	1.0	1.00	1.00	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.00
M103205H795-MY209	G236N/H268D/Q295L/K326T/A330K	6.3E-07	6.9E-07	1.9E-06	1.9E-07	2.2E-06	5.7E-07	8.8E-07	5.0E-07	1.4E-05	5.1	7.4	8.9	9.5	0.16	1.2	1.3	9.2	0.06						
M103205H795-MY142	G236E/H268E/P396M	4.1E-06	4.9E-06	2.5E-05	1.8E-06	1.4E-06	1.9E-07	1.7E-07	9.5E-07	5.8E-07	0.8	1.0	0.7	1.0	2.57	3.6	6.5	4.8	1.40						
M103205H795-MY143	G238S/H268E/P396M	1.1E-06	1.3E-06	2.9E-06	4.6E-07	2.8E-07	3.7E-08	8.3E-08	6.8E-07	1.6E-06	2.9	3.9	5.9	3.9	1.29	18.6	13.3	6.8	0.51						
M103205H795-MY269	G236M/H268D/A330K/P396K	2.3E-06	2.6E-06	6.4E-06	6.5E-07	2.2E-07	7.2E-07	2.1E-06	1.1E-06	2.1E-06	1.4	2.0	2.7	2.8	1.64	2.8	1.5	2.3	0.74						
M103205H795-MY270	G236H/H268D/A330K/P396K	1.8E-06	2.1E-06	2.6E-06	3.3E-07	1.1E-06	7.3E-08	3.7E-07	2.6E-06	3.7E-06	1.8	2.4	6.5	3.4	0.33	9.5	3.0	1.8	0.22						
M103205H795-MY271	G235Y/H268D/A330K/P396K	7.9E-07	7.6E-07	3.1E-06	1.9E-07	8.7E-07	4.4E-08	2.3E-07	2.1E-06	2.3E-06	4.2	7.3	5.5	3.4	0.43	15.7	4.8	2.2	0.25						
M103205H795-MY272	G236Q/H268D/A330K/P396K	1.7E-06	1.9E-06	6.2E-06	4.3E-07	2.5E-07	9.2E-08	2.5E-07	1.2E-06	8.7E-07	3.9	2.7	2.7	4.2	1.24	7.5	4.4	3.8	0.33						
M103205H795-MY273	G236J/H268D/A330K/P396K	3.7E-05	3.5E-06	1.1E-05	1.2E-06	1.7E-06	5.1E-07	1.0E-06	5.0E-06	9.7E-06	0.9	1.5	1.5	1.5	0.21	1.4	1.1	0.9	0.08						
M103205H795-MY274	G236S/H268D/A330K/P396K	8.8E-07	8.0E-07	2.0E-06	2.3E-07	6.2E-07	8.1E-08	1.7E-07	9.5E-07	2.5E-06	3.6	6.4	8.5	7.8	0.58	8.5	6.5	4.8	0.32						
M103205H795-MY276	G236J/H268D/A330K/P396K	1.1E-06	1.1E-06	4.5E-06	3.1E-07	1.2E-06	5.3E-08	2.5E-07	2.4E-06	5.7E-06	2.9	4.6	3.8	5.8	0.30	13.0	4.4	1.9	0.14						
M103205H795-MY278	G236M/H268D/Q295L/A330K	3.0E-06	3.6E-06	1.0E-05	1.1E-06	7.4E-07	5.3E-07	1.5E-06	4.4E-06	3.4E-06	1.5	1.4	1.7	1.6	0.49	1.3	0.7	1.0	0.24						
M103205H795-MY279	G236H/H268D/Q295L/A330K	2.8E-06	3.3E-06	4.7E-06	9.1E-07	2.4E-06	1.4E-07	7.2E-07	4.6E-06	7.0E-06	1.1	1.5	3.6	2.0	0.15	4.9	1.5	1.0	0.12						
M103205H795-MY280	G236V/H268D/Q295L/A330K	1.9E-06	1.2E-06	4.6E-06	3.3E-07	1.8E-06	8.1E-08	4.5E-07	2.9E-06	4.8E-06	3.2	4.3	3.7	5.5	0.20	8.5	2.4	1.6	0.18						
M103205H795-MY281	G236Q/H268D/Q295L/A330K	1.9E-06	2.5E-06	9.1E-06	6.2E-07	7.4E-07	1.3E-07	3.9E-07	1.6E-06	2.1E-06	1.7	2.0	1.9	2.3	0.49	5.3	2.0	2.6	0.39						
M103205H795-MY285	G236J/H268D/Q295J/A330K	1.6E-06	1.7E-06	6.8E-06	5.8E-07	2.9E-06	1.1E-07	5.6E-07	3.9E-06	1.6E-05	2.0	3.0	2.5	3.1	0.12	6.3	2.0	2.6	0.05						
M103205H795-MY213	G236N/H268D/A330K/P396K	5.3E-07	5.2E-07	1.3E-06	1.1E-06	1.9E-06	3.5E-07	6.9E-07	3.6E-07	1.1E-05	6.0	9.8	13.1	11.3	0.19	2.0	1.6	12.8	0.07						
M103205H795-MY242	P238J/H268D/A330K/P396K	4.5E-06	4.2E-06	5.9E-06	1.1E-06	5.3E-07	8.2E-07	6.3E-07	1.9E-06	3.2E-06	0.7	1.2	2.9	1.6	0.68	0.8	1.7	2.4	0.25						
M103205H795-MY219	G237Y/H268D/A330K	3.5E-06	4.0E-06	5.5E-06	1.3E-05	6.2E-06	2.8E-06	1.6E-07	3.4E-07	9.1E-05	0.9	1.3	3.1	1.4	0.06	6.9	6.9	13.5	0.01						
M103205H795-MY227	G237Y/H268D/A330K/P396K	1.9E-06	2.5E-06	2.5E-06	5.1E-07	3.9E-06	1.3E-06	6.2E-08	1.3E-07	1.8E-05	1.7	2.0	6.8	3.5	0.09	0.5	12.7	35.4	0.04						
M103205H795-MY228	G237Y/H268D/Q295L/A330K	3.6E-06	3.1E-06	3.6E-06	1.1E-05	9.7E-06	2.2E-06	1.6E-07	3.0E-07	1.4E-04	1.1	1.6	4.7	1.6	0.04	0.3	6.9	15.3	0.01						
M103205H795-MY229	G237Y/H268D/Q295L/A330K/P396K	1.8E-06	2.2E-06	1.9E-06	4.7E-07	4.2E-06	9.8E-07	8.1E-08	1.5E-07	3.2E-05	2.0	2.3	8.9	3.8	0.09	0.7	13.6	30.7	0.02						
M103205H795-MY292	G237Y/H268D/Q295L/A330K/P396M	1.5E-06	2.6E-06	2.2E-06	4.5E-07	4.0E-06	9.5E-07	7.6E-08	1.4E-07	2.8E-05	2.1	2.0	7.7	4.0	0.09	0.7	14.5	32.9	0.02						
M103205H795-MY293	G237Y/H268E/Q295L/A330K/P396K	2.8E-05	3.3E-06	3.9E-06	8.6E-07	4.2E-06	1.3E-06	7.3E-08	1.5E-07	3.9E-05	1.1	1.5	4.4	2.1	0.09	0.5	15.1	30.7	0.02						
M103205H795-MY308	G236T/H268E/A330K	3.3E-06	4.6E-06	1.1E-05	1.5E-06	2.1E-06	4.5E-07	8.6E-07	4.1E-06	8.8E-06	1.0	1.1	1.5	1.2	0.16	1.5	1.3	1.1	0.09						
M103205H795-MY309	G236T/H268E/A330K/P396M	2.5E-06	2.5E-06	7.0E-06	7.1E-07	1.2E-06	1.4E-07	2.6E-07	1.6E-06	4.3E-06	1.3	2.0	2.4	2.5	0.30	4.9	4.2	2.9	0.19						
M103205H795-MY310	G236T/H268E/K326T/A330K	3.0E-06	2.9E-06	7.2E-06	9.5E-07	1.8E-06	4.0E-07	5.5E-07	2.9E-06	6.9E-06	1.1	1.8	2.4	1.9	0.20	1.7	2.0	1.6	0.12						
M103205H795-MY311	G236T/H268E/Q295L/A330K	2.3E-06	3.4E-06	8.6E-06	7.8E-07	2.4E-06	2.0E-07	4.5E-07	2.1E-06	7.1E-06	1.4	1.5	2.0	2.3	0.15	3.5	2.4	2.2	0.11						
M103205H795-MY312	G236J/H268E/K326T/A330K/P396M	1.4E-06	1.5E-06	3.7E-06	4.0E-07	1.7E-07	1.1E-07	1.7E-07	1.1E-06	2.8E-06	2.3	3.4	4.5	3.4	0.55	6.3	6.5	4.2	0.29						
M103205H795-MY316	G236J/H268E/Q295L/A330K/P396K	5.1E-06	8.6E-06	2.2E-05	2.0E-06	2.4E-06	4.4E-07	1.1E-06	4.0E-06	1.7E-05	0.6	0.9	0.8	0.9	0.15	1.9	1.0	1.2	0.05						
M103205H795-MY318	G236J/H268E/K326T/A330K/P396M	7.9E-06	7.7E-06	3.2E-05	2.2E-06	1.5E-06	1.1E-06	1.3E-06	4.8E-06	8.7E-06	0.4	0.7	0.5	0.8	0.24	0.9	0.8	1.0	0.09						
M103205H795-MY321	G236H/H268D/A330K/P396M	2.3E-05	2.2E-06	2.9E-06	6.4E-07	1.1E-06	7.1E-08	3.8E-07	2.6E-06	3.4E-06	1.4	2.3	5.9	2.8	0.33	9.7	2.9	1.8	0.24						
M103205H795-MY325	G236D/H268D/A330K	4.0E-06	4.4E-06	5.8E-06	9.8E-07	4.0E-06	5.1E-07	3.0E-07	2.6E-07	8.1E-06	0.8	1.2	2.9	1.8	0.09	1.4	3.7	17.7	0.10						
M103205H795-MY327	G236D/H268E/Q295L/A330K	3.4E-06	4.8E-06	5.3E-06	1.0E-06	4.9E-06	3.5E-07	2.0E-07	1.7E-07	9.9E-06	0.9	1.1	3.2	1.8	0.08	2.0	5.5	27.1	0.09						
M103205H795-MY329	G236D/H268D/Q295L/A330K	1.9E-06	3.1E-06	3.7E-06	5.9E-07	2.3E-06	2.7E-07	2.1E-07	1.6E-07	6.4E-06	1.7	1.6	4.6	3.1	0.16	2.6	5.2	28.8	0.13						

[0777]

[0778] [표 23B]

다른 조합들의 동역학적 분석

중쇄명	지칭	KD (M) 시노 FcgRIIa	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	KD (M) 인간 FcgRIIa	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	시노FcgRIIa 대한 KD 배수 (SG1 = 1)	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	시노FcgRIIa 대한 KD 배수(SG1 = 1)	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb
M1032059k795-SG1	-	3.2E-06	5.1E-06	1.7E-05	1.8E-06	3.6E-07	6.9E-07	1.1E-06	4.6E-06	1.0	1.0	1.0	1.00	1.0	1.0	1.0	1.00
M1032059k795-MY209	G236N/H268D/Q295L/K326T/A330K	6.3E-07	6.9E-07	1.9E-06	1.9E-07	2.2E-06	5.7E-07	8.8E-07	5.0E-07	5.1	7.4	8.9	9.5	0.16	1.4	1.3	9.2	0.06
M1032059k795-MY340	G236L/H268D/Q295L/A330K/P396K	4.3E-06	4.9E-06	2.3E-05	1.1E-06	2.3E-06	3.1E-07	8.3E-07	3.3E-06	0.7	1.0	0.7	1.6	0.16	2.2	1.3	1.4	0.05
M1032059k795-MY341	G236L/H268D/Q295L/K326T/A330K/P396K	2.6E-06	2.9E-06	8.8E-06	6.0E-07	9.4E-07	2.6E-07	4.2E-07	1.8E-06	1.2	1.8	1.9	3.0	0.38	2.7	2.6	2.6	0.12
M1032059k795-MY342	G236L/H268D/Q295L/A330K/P396M	5.1E-06	8.5E-06	5.1E-05	1.3E-06	2.6E-06	3.7E-07	1.0E-06	3.9E-06	0.6	0.6	0.3	1.4	0.14	1.9	1.1	1.2	0.03
M1032059k795-MY283	G236T/H268D/Q295L/A330K	3.4E-06	1.6E-06	4.4E-06	4.2E-07	2.2E-06	1.4E-07	3.5E-07	1.8E-06	2.3	3.2	3.9	4.3	0.16	4.9	3.1	2.6	0.14
M1032059k795-MY339	G236L/H268D/K326T/A330K/P396K	3.4E-06	3.0E-06	9.8E-06	7.5E-07	7.6E-07	4.1E-07	6.3E-07	2.8E-06	0.9	1.7	1.7	2.4	0.47	1.7	1.7	1.6	0.14
M1032059k795-MY280	G236N/H268E/A330K/P396K	9.3E-07	1.0E-06	3.3E-06	2.9E-07	2.8E-06	4.5E-07	8.5E-07	4.8E-07	3.4	5.1	5.2	6.2	0.13	1.5	1.3	9.5	0.06
M1032059k795-MY386	G236L/H268D/Q295L/K326T/A330K	5.2E-06	5.6E-06	1.6E-05	1.6E-06	2.5E-06	8.1E-07	1.7E-06	4.6E-06	1.5	0.9	1.1	2.4	0.23	2.1	1.4	1.0	0.03
M1032059k795-MY388	G236T/S239V/H268D/A330K	2.2E-06	1.7E-06	1.3E-06	7.6E-07	1.6E-06	3.3E-07	2.3E-06	1.5E-06	0.5	3.0	13.1	2.4	0.23	2.1	4.9	3.4	0.19
M1032059k795-MY389	G236T/S239V/H268D/A330K	2.0E-06	1.9E-06	1.4E-06	7.0E-07	1.5E-06	2.7E-07	1.9E-07	1.1E-06	1.6	3.2	12.1	2.6	0.24	2.8	5.8	4.2	0.23
M1032059k795-MY400	G236T/H268D/A330K/P331E	1.8E-06	2.2E-06	3.8E-06	6.3E-07	2.4E-06	4.2E-07	7.4E-07	2.5E-06	1.3	2.3	4.3	2.9	0.15	1.9	1.5	3.8	0.10
M1032059k795-MY392	G236T/H268D/S298L/A330K	3.0E-07	2.3E-06	3.9E-06	7.0E-07	4.0E-06	4.3E-07	4.1E-07	1.7E-06	10.7	2.2	4.4	2.6	0.09	1.6	2.7	2.7	0.09
M1032059k795-MY387	G236T/S239V/H268D/A330K	2.3E-06	1.9E-06	1.4E-06	8.3E-07	2.5E-06	2.4E-07	2.0E-07	1.6E-06	1.4	2.7	12.1	2.3	0.14	2.9	5.5	2.9	0.17
M1032059k795-MY314	G236T/S239V/H268D/S298L/A330K	2.6E-07	1.6E-06	1.5E-06	7.6E-07	4.4E-06	3.5E-07	1.6E-07	6.9E-07	12.3	3.2	11.3	2.4	0.09	2.0	6.9	6.7	0.09
M1032059k795-MY515	G236T/H268D/Q295L/S298L/A330K	1.4E-07	1.6E-06	2.9E-06	3.9E-07	3.8E-06	2.2E-07	2.6E-07	1.2E-06	22.9	3.2	5.9	4.6	0.09	3.1	4.2	3.8	0.09
M1032059k795-MY516	G236T/S239V/H268D/Q295L/S298L/A330K	1.5E-07	1.3E-06	7.9E-07	4.5E-07	3.0E-06	2.2E-07	8.5E-08	5.1E-07	21.3	3.9	21.5	4.0	0.12	3.1	12.9	9.0	0.12
M1032059k795-MY520	P232D/G236T/S239V/H268D/Q295L/A330K	2.5E-06	2.3E-06	2.1E-06	9.6E-07	2.0E-06	4.9E-07	3.4E-07	1.4E-06	3.5E-06	1.3	2.2	8.1	1.9	0.18	1.4	3.2	0.23
M1032059k795-MY521	P232D/G236T/H268D/Q295L/A330K	2.5E-06	3.3E-06	4.4E-06	8.0E-07	2.2E-06	2.9E-07	3.0E-07	1.5E-06	5.1E-06	1.3	1.5	3.9	2.3	0.16	2.4	3.7	0.16
M1032059k795-MY522	A231G/G236T/S239V/H268D/A330K	1.7E-06	1.2E-06	9.3E-07	5.3E-07	1.9E-06	2.4E-07	1.7E-07	1.1E-06	5.7E-06	1.9	4.3	18.3	3.4	0.19	2.9	6.5	4.2	0.14
M1032059k795-MY523	A231G/G236T/S239V/H268D/Q295L/A330K	1.4E-06	1.3E-06	1.1E-06	4.8E-07	2.1E-06	2.1E-07	1.1E-06	5.5E-06	2.3	3.9	15.5	3.8	0.17	3.6	5.2	4.2	0.15
M1032059k795-MY524	A231G/G236T/H268D/Q295L/A330K	1.0E-06	1.1E-06	2.7E-06	3.1E-07	2.0E-06	1.1E-07	2.8E-07	1.0E-06	4.5E-06	3.2	4.6	6.3	5.8	0.18	6.3	3.9	4.6	0.18
M1032059k795-MY525	A231T/G236T/S239V/H268D/A330K	1.6E-06	1.1E-06	1.1E-06	5.1E-07	1.4E-06	2.1E-07	1.6E-07	1.2E-06	4.3E-06	2.0	4.6	15.5	3.5	0.26	3.3	6.9	3.8	0.19
M1032059k795-MY526	A231T/G236T/S239V/H268D/Q295L/A330K	1.3E-06	1.2E-06	1.3E-06	4.6E-07	1.6E-06	1.7E-07	2.1E-07	1.2E-06	4.3E-06	2.5	4.3	13.1	3.9	0.23	4.1	5.3	3.8	0.15
M1032059k795-MY527	A231T/G236T/H268D/Q295L/A330K	1.1E-06	1.3E-06	3.4E-06	3.4E-07	1.5E-06	1.1E-07	2.9E-07	1.4E-06	4.5E-06	2.3	3.9	5.0	5.3	0.24	6.3	3.9	3.3	0.18
M1032059k795-MY528	L234W/G236T/H268D/A330K	1.4E-06	1.5E-06	3.2E-06	4.1E-07	2.0E-06	3.5E-07	5.6E-07	2.2E-06	4.2E-06	2.3	3.4	5.3	4.4	0.18	2.0	2.0	2.3	0.15
M1032059k795-MY529	L234W/G236T/H268D/Q295L/A330K	1.0E-06	1.4E-06	3.2E-06	3.0E-07	2.2E-06	2.3E-07	5.3E-07	1.4E-06	4.0E-06	3.2	3.6	5.3	6.0	0.16	3.0	2.1	3.3	0.20
M1032059k795-MY530	G236T/H268D/K326T/A330K	1.3E-06	1.1E-06	2.5E-06	3.2E-07	8.6E-07	1.7E-07	2.7E-07	1.6E-06	3.6E-06	2.5	4.6	6.8	5.6	0.42	4.1	4.1	2.9	0.23
M1032059k795-MY531	L234W/G236T/H268D/K326T/A330K	1.1E-06	9.2E-07	2.2E-06	2.7E-07	1.0E-06	2.9E-07	4.1E-07	1.5E-06	2.9E-06	2.9	5.5	7.7	6.7	0.36	2.4	2.7	3.1	0.28
M1032059k795-MY532	L234W/G236T/S239V/H268D/A330K	7.7E-07	6.0E-07	7.4E-07	2.3E-07	8.6E-07	2.1E-07	1.9E-07	8.3E-07	1.7E-06	4.2	8.5	23.0	7.8	0.42	3.3	5.8	5.5	0.48
M1032059k795-MY533	L234W/G236T/S239V/H268D/Q295L/A330K	8.0E-07	7.3E-07	1.2E-06	2.5E-07	1.1E-06	2.1E-07	2.0E-07	9.5E-07	1.8E-06	4.0	7.0	14.2	7.2	0.33	3.3	5.5	4.8	0.45
M1032059k795-MY534	G236T/S239V/H268D/Q295L/A330K	1.3E-06	1.3E-06	4.2E-07	1.7E-06	1.7E-07	1.9E-07	1.2E-06	4.3E-06	2.5	3.9	14.2	4.3	0.22	4.1	5.8	3.8	0.19
M1032059k795-MY535	A231G/L234W/G236T/H268D/A330K	1.5E-06	1.4E-06	3.0E-06	4.1E-07	2.1E-06	3.9E-07	6.4E-07	1.9E-06	5.2E-06	2.1	3.6	5.7	4.4	0.17	1.8	1.7	2.4	0.16
M1032059k795-MY536	A231G/L234W/G236T/S239V/H268D/A330K	1.2E-06	1.1E-06	9.8E-07	4.0E-07	1.6E-06	2.9E-07	2.2E-07	9.9E-07	2.7E-06	2.7	4.6	17.3	4.5	0.23	4.6	4.6	4.6	0.30
M1032059k795-MY537	A231G/L234W/G236T/S239V/H268D/Q295L/A330K	1.2E-06	1.1E-06	1.4E-06	3.2E-07	1.5E-06	2.8E-07	3.7E-07	1.0E-06	3.3E-06	2.7	4.6	12.1	5.6	0.24	2.5	3.0	4.6	0.22
M1032059k795-MY538	A231G/L234W/G236T/H268D/Q295L/A330K	9.6E-07	1.1E-06	3.0E-06	2.8E-07	2.4E-06	2.5E-07	6.2E-07	1.3E-06	5.7E-06	3.3	4.6	5.7	6.4	0.15	2.8	1.8	3.5	0.14

[0779]

[0780] [표 24]

모든 인간 **FcγR** 트랜스제닉 마우스에서 시험된 변이체들의 결합 프로파일

중쇄명	CH	서열번호	치환	KD (M) 인간 FcgRs						KD (M) 시노 FcgRs						KD 대 인간 FcgRIIb 대 FcgRIIa	KD 대 시노 FcgRIIb 대 FcgRIIa	인간 FcgRIIb 대 FcgRIIa KD 배수 (SG1 = 1)	시노 FcgRIIb 대 FcgRIIa KD 배수 (SG1 = 1)
				FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIa	FcgRIIIb	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIa	FcgRIIIb				
M1032O5H795-SG1	SG1	9	-	3.2E-08	5.1E-08	1.7E-05	1.8E-06	3.6E-07	6.9E-07	1.1E-06	4.6E-06	8.1E-07	1.1E-05	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.00
M1032O5H795-MY101	MY101	229	S236W/H268E/A330K/P396M	1.1E-08	1.2E-08	3.6E-06	3.5E-07	3.2E-06	4.9E-07	8.7E-07	4.9E-07	1.1E-05	2.3	4.3	4.7	5.1	0.11	1.4	1.3	9.4	0.07
M1032O5H795-PK2	PK2	230	S236W/H268E/A330K/P396M/S400R/D413K	1.3E-08	1.3E-08	3.8E-06	3.8E-07	3.9E-06	5.7E-07	1.1E-06	5.9E-07	1.3E-05	2.3	3.9	4.3	4.7	0.09	1.2	1.0	7.8	0.08
M1032O5H795-MY201	MY201	231	S236W/H268D/A330K	1.4E-08	1.4E-08	3.9E-06	4.3E-07	5.7E-06	9.1E-07	1.9E-06	1.1E-06	2.4E-05	2.3	3.6	4.4	4.2	0.06	0.8	0.6	4.2	0.03
M1032O5H795-MY351	MY351	232	S236W/H268D/Q311R/A330K/D413K	9.2E-07	7.6E-07	1.9E-04	3.5E-05	5.2E-04	1.0E-04	1.6E-04	1.2E-04	1.4E-03	3.5	6.7	8.9	5.1	0.07	0.7	0.7	3.8	0.09
M1032O5H795-MY205	MY205	233	S236W/H268D/Q295L/A330K	9.0E-07	1.1E-06	3.0E-04	2.5E-05	6.0E-04	4.7E-07	1.3E-06	5.8E-07	1.3E-05	3.6	5.7	7.2	0.06	1.5	0.8	8.2	0.09
M1032O5H795-MY344	MY344	234	S236W/H268D/Q295L/Q311R/A330K/D413K	8.9E-07	1.1E-06	2.2E-04	3.1E-05	4.9E-04	6.7E-07	1.2E-06	7.3E-07	1.9E-05	3.6	4.8	7.7	5.8	0.07	1.0	0.9	6.4	0.08
M1032O5H795-MY335	MY335	235	S236T/H268D/Q311R/A330K/D413K	2.0E-06	1.7E-06	2.7E-04	6.5E-07	1.3E-04	2.9E-07	2.9E-07	2.3E-06	5.0E-06	1.6	3.0	6.3	2.8	0.24	2.4	3.8	2.0	0.19

[0781]

[0782] [실시예 24]

[0783] 모든 인간 Fc 감마 R 트랜스제닉 마우스에서 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체를 사용하는 마이오스타틴 클리어런스의 평가

[0784] 실시예 23에서 제조된 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체에 의한 마이오스타틴의 클리어런스 효과를, 모든 마우스 Fc 감마 R이 결실되고 트랜스유전자로서 암호화된 인간 Fc 감마 R이 마우스 게놈내에 삽입된 마우스에서 평가하였다(문헌[Proc. Natl. Acad. Sci., 2012, 109, 6181]). 상기 마우스에서 모든 마우스 Fc 감마 R을, 용해성 항원의 클리어런스에 대한 인간 Fc 감마 RIIb에 대한 친화성 증대 효과를 마우스에서 평가할 수 있도록 인간의 것으로 치환시킨다. 더욱 또한, pI-증가 치환을 실시예 23에서 제조된 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체와 함께 평가하였다.

[0785] 시험된 변이체의 제조 및 프로파일

[0786] 시험된 8개 항체 및 그들의 결합 프로파일을 표 24에 요약한다. 중쇄, MS103205H795-PK2를, MS103205H795-MY101에 pI-증가 치환(S400R/D413K)을 도입시킴으로써 제조하였다. MS103205H795-MY351, MS103205H795-MY344, MS103205H795-MY335를 각각 MS103205H795-MY201, MS103205H795-MY205, MS103205H795-MY265 내에 또 다른 pI-증가 치환(Q311R/D413K)을 도입시킴으로써 제조하였다. 상기 모든 MS1032LO06 변이체를 실시예 23에 나타낸 방법에 따라 경쇄로서 M103202L889-SK1로 발현시키고 인간 및 시노Fc 감마 R에 대한 그들의 친화성을 실시예 23의

방법을 사용하여 평가하였다.

[0787] 표 24에 요약된 SPR 분석을 근거로, 상기 pI-증가 치환이 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체의 Fc 감마 R 결합에 영향을 미치지 않음을 확인하였다. MY101 및 PK2(MY101에 S400R/D413K를 도입시킴으로써 제조되었다)는 각각 9배 및 8배 증대된 인간 Fc 감마 RIIb 결합을 나타낸다. 인간 Fc 감마 RIIa에 대한 MY101 및 PK2의 친화성은 SG1에 필적하게 남아있다. 다른 인간 및 시노Fc 감마 R에 관하여, 이들은 거의 동일한 결합 프로파일을 나타낸다. 유사하게, MY351은 모 MY201과 유사한 결합 프로파일을 나타내었고, MY344는 모 MY205와, MY335는 모 MY265와 유사한 결합 프로파일을 각각 나타내었다(표 21). 이들 결과는 pI-증가 치환, S400R/D413K 및 Q311R/D413K 중 어느 한 쌍이 인간 및 시노Fc 감마 R에 대한 친화성에 영향을 미치지 않음을 암시한다.

[0788] 모든 인간 Fc 감마 R 트랜스제닉 마우스에서 PK 연구

[0789] 모든 인간 Fc 감마 R 트랜스제닉 마우스를 사용하는 생체내 시험

[0790] 마이오스타틴 및 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 제거를 모든 인간 Fc 감마 R 트랜스제닉 마우스에서 항-잠복성 마이오스타틴 항체 및 인간 잠복성 마이오스타틴의 동시-투여시 생체내에서 평가하였다(도 20 및 21). 항-잠복성 마이오스타틴 항체(0.3 mg/㎖) 및 잠복성 마이오스타틴(0.05 mg/㎖)을 경정맥에 10 ㎖/kg의 단일 용량으로 투여하였다. 항-CD 항체(1 mg/㎖)를 경정맥에 10 ㎖/kg의 용량으로 3회(10일마다) 투여하여 항-약물 항체를 억제하였다. 혈액을 투여 후 5분, 15분, 1시간, 4시간, 7시간, 1일, 2일, 7일, 14일, 21일, 및 28일째에 수집하였다. 상기 수집된 혈액을 15,000 rpm에서 4 ℃에서 5분 동안 즉시 원심분리시켜 혈장을 분리시켰다. 상기 분리된 혈장을 측정시까지 -20 ℃ 이하에서 보관하였다. 상기 사용된 항-잠복성 마이오스타틴 항체는 MS1032LO06-SG1, MS1032LO06-MY101, MS1032LO06-PK2, MS1032LO06-MY201, MS1032LO06-MY351, MS1032LO06-MY205, MS1032LO06-MY344 및 MS1032LO06-MY335이었다.

[0791] 전기화학발광(ECL)에 의한 혈장 중 총 마이오스타틴 농도의 측정

[0792] 마우스 혈장 중 총 마이오스타틴의 농도를 ECL에 의해 측정하였다. 항-성숙한 마이오스타틴 항체-고정화된 플레이트를, 멀티 어레이 96-웰 플레이트(메소 스케일 디스커버리)상에 항-성숙한 마이오스타틴 항체 RK35(WO 2009058346)를 분배함으로써 제조하고 4 ℃에서 밤새 배양하였다. 4배 이상 희석된 성숙한 마이오스타틴 검정 곡선 샘플 및 마우스 혈장 샘플을 제조하였다. 상기 샘플들을 산성 용액(0.2 M 글리신-HCl, pH 2.5) 중에서 혼합하여 그의 결합 단백질(예를 들어 프로펩타이드)로부터 성숙한 마이오스타틴을 해리시켰다. 후속으로, 상기 샘플들을 항-성숙한 마이오스타틴-고정화된 플레이트상에 가하고 실온에서 1시간 결합시킨 후에 세척하였다. 이어서 비오틴 태그 표지된 항-성숙한 마이오스타틴 항체 RK22(WO 2009/058346)를 가하고 상기 플레이트를 실온에서 1시간 동안 배양한 후 세척하였다. 이어서 설포 태그 표지된 스트렙트아비딘(메소 스케일 디스커버리)을 가하고 상기 플레이트를 실온에서 1시간 동안 배양 후 세척하였다. 판독 완충제 T(x4)(메소 스케일 디스커버리)를 상기 플레이트에 즉시 가하고 신호를 섹터 이미저 2400(메소 스케일 디스커버리)에 의해 검출하였다. 상기 성숙한 마이오스타틴 농도를 분석 소프트웨어 소프트맥스 프로(몰레큘라 디바이시즈)를 사용하여 상기 검정 곡선의 응답을 근거로 계산하였다. 상기 방법에 의해 측정된 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 정맥내 투여후 혈장 중 총 마이오스타틴 농도의 시간 과정을 도 20에 나타낸다.

[0793] 고성능 액체 크로마토그래피-전기분무 탠덤 질량 분광분석(LC/ESI-MS/MS)에 의한 혈장 중 항-잠복성 마이오스타틴 항체 농도의 측정

[0794] 마우스 혈장 중 항-잠복성 마이오스타틴 항체 농도를 LC/ESI-MS/MS에 의해 측정하였다. 교정 표준의 농도는 마우스 혈장에서 1.56 25, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 및 200 ㎍/㎖이었다. 3 ㎕의 상기 교정 표준 및 혈장 샘플을 50 ㎕의 Ab-캡처 Mag(프로테노바(ProteNova))에 가하고, 실온에서 2시간 동안 배양하였다. 그 후에, 상기 자기 비드를 샘플로부터 회수하고 0.05% 트윈20이 있는 10 mmol/L PBS 0.2 ㎖로 2회 세척하였다. 후속으로, 상기 자기 비드를 10 mmol/L PBS로 세척하여 트윈 20의 제거를 확실히 하였다. 세척 후에, 상기 자기 비드를 50 mmol/L 암모늄 바이카보네이트 중의 25 ㎕의 7.5 mol/L 유레아, 8 mmol/L 다이티오쓰레이톨 및 1 ㎍/㎖ 리소자임(치킨 난백) 중에 현탁시키고, 상기 현탁된 샘플을 56 ℃에서 45분 동안 배양하였다. 이어서, 2 ㎕의 500 mmol/L 요오도아세토아미드를 가하고 상기 샘플을 암실에서 37 ℃에서 30분간 배양하였다. 이어서, 150 ㎕의 0.67 ㎍/㎖의 생화학용 라이실 엔도펩티다제(와코)를 50 mmol/L 암모늄 바이카보네이트에 가하여 라이실 엔도펩티다제 절단을 수행하고 상기 샘플을 37 ℃에서 3시간 동안 배양하였다. 후속으로, 트립신 절단을, 10 ㎕의 10 ㎍/㎖ 서열분석 등급 변형 트립신(프로메가)을 50 mmol/L 암모늄 바이카보네이트에 가하여 수행하였다. 샘플들을 37 ℃에서 밤새 혼합 하에 절단하고, 5 ㎕의 10% 트라이플루오로아세트산을 가하여 급냉시켰다. 50

㎕의 절단 샘플을 LC/ESI-MS/MS에 의해 분석하였다. LC/ESI-MS/MS를 2D I-클래스 UPLC(워터스)가 구비된 제보(Xevo) TQ-S 트리플 사중극 장비(워터스)를 사용하여 수행하였다. 항-잠복성 마이오스타틴 항체 특이성 펩타이드 YAFGQGTK 및 라이소자임 특이성 펩타이드 GTDVQAWIR(내부 표준으로서)을 상기 선택된 반응 모니터링(SRM)에 의해 모니터하였다. SRM 전이는 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 경우 [M+2H]2+(m/z 436.2)에서 y8 이온(m/z 637.3)이고, 라이소자임의 경우 [M+2H]2+(m/z 523.3)에서 y8 이온(m/z 545.3)이다. 내부 검정 곡선을 농도에 대해 플롯팅된 피크 면적을 사용하여 칭량된 (1/x 또는 1/x2) 선형 회귀에 의해 작성하였다. 마우스 혈장 중 농도를 분석 소프트웨어 매스링스(Masslynx) Ver.4.1(워터스)을 사용하여 상기 검정 곡선으로부터 계산하였다. 상기 방법에 의해 측정된 항-잠복성 마이오스타틴 항체 및 잠복성 마이오스타틴의 정맥내 투여 후 혈장 중 항체 농도의 시간 과정을 도 21에 나타낸다.

[0795] 생체내 마이오스타틴 농도에 대한 pI 및 Fc 감마 R 결합의 효과

[0796] MS1032LO06-SG1의 투여 후, 7시간째의 혈장 총 마이오스타틴 농도는 5분째의 혈장 총 마이오스타틴 농도에 비해 5배 감소하였다. 대조적으로, MS1032LO06-MY101, MS1032LO06-MY201 및 MS1032LO06-MY205의 투여 후, 7시간째의 혈장 총 마이오스타틴 농도는 5분째의 혈장 총 마이오스타틴 농도에 비해 28 내지 200배 감소하였다. 더욱 또한, MS1032LO06-PK2, MS1032LO06-MY351, MS1032LO06-MY344 및 MS1032LO06-MY335의 투여 후, 7시간째의 혈장 총 마이오스타틴 농도는 5분째의 혈장 총 마이오스타틴 농도에 비해 361 내지 419배 감소하였다. 다른 한편으로, MS1032LO06-SG1에 비해 각 샘플링 시점에서 각 항체의 농도의 차이는 대략 2배 이내였으며, pI 변이체는 혈장으로부터 항체 제거를 증가시키지 않았다. 인간 Fc 감마 RIIb 결합 증대된 항체와 pI-증가 치환은 모두 마이오스타틴의 제거를 증가시켰으나, 항체는 그렇지 않았다.

[0797] 고 pI 변이체는 혈장에서 보다 많은 양전하를 갖는다. 상기 양전하는 음전하의 세포 표면과 상호작용하므로, 세포 표면에 더 가까운 고 pI 변이체의 항원-항체 면역 복합체는 고 pI 변이체의 항원-항체 면역 복합체의 세포 흡수를 증가시켰다.

[0798] [실시예 25]

[0799] 원숭이에서 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체를 사용하는 마이오스타틴 클리어런스의 평가

[0800] 마이오스타틴 일소에 대한 시노Fc 감마 RIIb에 대해 실시예 27에서 개발된 Fc 변이체의 증대된 결합의 효과를 시노몰구스 원숭이에서 평가하였다. 또 pI-증가 치환과의 복합 효과도 또한 평가하였다.

[0801] 시험된 변이체의 제조 및 프로파일

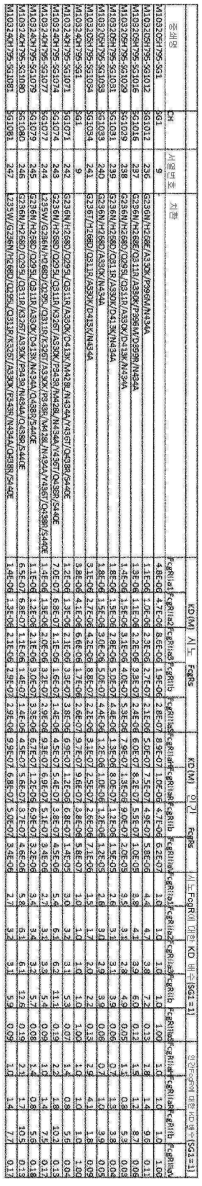
[0802] 시험된 14개 항체 및 그들의 결합 프로파일을 표 25에 요약한다. 산성 pH에서 FcRn에 대해 증대된 결합을 갖는 Fc 변이체는 생체내에서 항체 반감기를 개선시키는 것으로 보고되었다(문헌[J. Biol. Chem. 2006 281:23514-23524 (2006)]; 문헌[Nat. Biotechnol. 28:157-159 (2010)], 문헌[Clin Pharm. & Thera. 89(2):283-290 (2011)]). 류머티스성 인자에의 결합 없이 항체 반감기를 개선시키기 위해서 우리는 이들 치환을 Fc 감마 RIIb 증대된 및 pI-증가된 Fc 변이체들과 결합시켰다.

[0803] 중쇄, MS103205H795-SG1012, MS103205H795-SG1029, MS103205 H795-SG1031, MS103205H795-SG1033, MS103205H795-SG1034를, N434A 치환을 각각 MS103205H795-MY101, MS103205 H795-MY344, MS103205H795-MY351, MS103205H795-MY201, MS103205H795-MY335에 도입시킴으로써 제조하였다. MS103205H795-SG1016을 pI-증가 치환(Q311R/D399K)을 MS103205H795-SG1012에 도입시킴으로써 제조하였다. MS103240H795-SG1071 및 MS103240H795-SG1079를, M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E 치환 및 N434A/Q438R/S440E 치환을 각각 MS103240 H795-MY344(MS103240H795: VH, 서열번호 92)에 도입시킴으로써 제조하였다.

[0804] MS103240H795-SG1074 및 MS103240H795-SG1077을, pI-증가 치환 Q311R/P343R 및 M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E 치환을 각각 MS103240H795-MY209 및 MS103240H795-MY518에 도입시킴으로써 제조하였다. MS103240H795-SG1080 및 MS103240H795-SG1081을, pI-증가 치환 Q311R/P343R 및 N434A/Q438R/S440E 치환을 각각 MS103240H795-MY209 및 MS103240H795-MY518에 도입시킴으로써 제조하였다. MS103240H795-SG1071을, pI-증가 치환 Q311R/D413K 및 M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E 치환을 MS103240H795-MY205에 도입시킴으로써 제조하였다. MS103240H795-SG1079를, pI-증가 치환 Q311R/D413K 및 N434A/Q438R/S440E 치환을 MS103240H795-MY205에 도입시킴으로써 제조하였다. 이들 MS1032LO06 변이체 및 MS1032LO19 변이체를 실시예 30에 나타낸 방법에 따라 경쇄로서 각각 M103202L889-SK1 및 M103202L1045-SK1(M103202L1045: VL, 서열번호 97)로 발현시키고 인간 및 시노Fc 감마 R에 대한 그들의 친화성을 실시예 23의 방법을 사용하여 평가하였다. 본 실시예에서, 각 Fc 변이체에 대한 KD 배수 값을, 모 SG1의 KD 값을 각 Fc 감마 R에 대한 변이체의 KD 값으로

나누어 계산하였다. 예를 들어 MS1032LO06-SG1012 및 MS1032LO19-SG1071에 대한 KD 배수 값을, MS1032LO06-SG1 및 MS1032LO19-SG1의 KD 값을 각각 MS1032LO06-SG1012 및 MS1032LO19-SG1071의 KD 값으로 나누어 계산하였다.

[0805] [표 25]



[0806]

[0807] 상기 SPR 분석 결과를 표 25에 요약한다. 이들 변이체 중, SG1012, SG1016, SG1074 및 SG1080이 인간 Fc 감마 RIIb(이는 SG1에 비해 인간 Fc 감마 RIIb에 대해 10배 증대된 친화성을 갖는다)에 대해 가장 강한 친화성을 나타낸다.

[0808] 29.2. 원숭이에서 PK 연구

[0809] 시노몰구스 원숭이를 사용하는 생체내 시험

[0810] 내인성 마이오스타틴의 축적을 캄보디아의 2 내지 4년 된 필리핀 원숭이(시노몰구스 원숭이)(신 니폰 바이오메디칼 레보라토리즈 리미티드, 일본 소재)에서 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 투여시 생체내에서 평가하였다. 30 mg/kg의 용량 수준을 일회용 주사기, 연장 튜브, 내재 바늘, 및 주입 펌프를 사용하여 팔뚝의 요측피정맥에 주사하였다. 상기 투여 속도는 바디당 30분이었다. 혈액을 투여 개시전 및 투여 종료 후 5분, 7시간 및 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 및 56일째 또는 투여 종료 후 5분 및 2, 4 및 7시간 및 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 및 56일째에 수집하였다. 혈액을 헤파린 나트륨을 함유하는 주사기로 대퇴부 정맥으로부터 채혈하였다. 상기 혈액을 즉시 얼음상에서 냉각시키고, 혈장을 4 ℃, 1700 x g에서 10분 동안 원심분리에 의해

수득하였다. 상기 혈장 샘플을 측정시까지 초저온 냉동고(허용 범위: -70 ℃ 이하)에서 보관하였다. 상기 사용된 항-잠복성 마이오스타틴 항체는 MS1032LO00-SG1, MS1032LO06-SG1012, MS1032LO06-SG1016, MS1032LO06-SG1029, MS1032LO06-SG1031, MS1032LO06-SG1033, 및 MS1032LO06-SG1034(여기에서 SG1012, SG1016, SG1029, SG1031, SG1033, 및 SG1034는 하기에 기재되는 바와 같은 SG1을 토대로 제조된 중쇄 불변 영역들이다)였다.

[0811] 항-잠복성 마이오스타틴 항체 MS1032LO19-SG1079, MS1032LO19-SG1071, MS1032LO19-SG1080, MS1032LO19-SG1074, MS1032LO19-SG1081, 및 MS1032LO19-SG1077(여기에서, SG1079, SG1071, SG1080, SG1074, SG1081, 및 SG1077은 하기에 기재되는 바와 같은 SG1을 토대로 제조된 중쇄 불변 영역들이다)에 대해 2 ㎎/㎏의 용량 수준을 일회용 주사기 및 내재하는 바늘을 사용하여 팔뚝의 요측피정맥 또는 복재정맥내에 투여하였다. 혈액을 투여 개시전 및 투여 종료 후 5분 및 2, 4, 및 7시간 및 1, 2, 3, 7, 14일째에 수집하였다. 상기 혈액을 상술한 바와 같이 처리하였다. 혈장 샘플을 측정시까지 초저온 냉동고(허용 범위: -70 ℃ 이하)에서 보관하였다.

[0812] 전기화학발광(ECL)에 의한 혈장 중 총 마이오스타틴 농도의 측정

[0813] 원숭이 혈장 중 총 마이오스타틴의 농도를 실시예 20에 기재된 바와 같이 ECL에 의해 측정하였다. 상기 방법에 의해 측정된 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 정맥내 투여후 혈장 중 총 마이오스타틴 농도의 시간 과정을 도 22에 나타낸다.

[0814] 전기화학발광(ECL)을 사용하는 원숭이 혈장 중 ADA의 측정

[0815] 비오틴화된 약물을 멀티 어레이 96-웰 스트렙트아비딘 플레이트(메소 스케일 디스커버리)상에 코팅하고 실온에서 2시간 동안 저 교차 완충제(칸도르)에서 배양하였다. 원숭이 혈장 샘플을 상기 플레이트에 가하기 전에 저 교차 완충제 중에서 20배 희석하였다. 샘플을 4 ℃에서 밤새 배양하였다. 다음날, 상기 플레이트를 설포 태그 표지된 항 원숭이 IgG 2차 항체(써모 피셔 사이언티픽)의 첨가 전에 세척 완충제로 3회 세척하였다. 실온에서 1시간 배양 후, 상기 플레이트를 세척 완충제로 3회 세척하였다. 판독 완충제 T(x4)(메소 스케일 디스커버리)를 상기 플레이트에 즉시 가하고 섹터 이미저 2400(메소 스케일 디스커버리)을 사용하여 신호를 검출하였다.

[0816] 생체내에서 원숭이에서 마이오스타틴 축적에 대한 pH-의존성 및 Fc 공학의 효과

[0817] 시노몰구스 원숭이에서, 비 pH-의존성 항체(MS1032LO00-SG1)의 투여는 28일에 기준선으로부터 마이오스타틴 농도의 적어도 60배 증가를 생성시켰다. 28일에, pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체 MS1032LO06-SG1012 및 MS1032LO06-SG1033은 각각 기준선으로부터 3배 및 8배 증가를 생성시켰다. 상기 강한 일소는 주로 시노몰구스 원숭이 Fc 감마 RIIb에 대한 친화성의 증가가 원인이었다. 28일에, pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체 MS1032LO06-SG1029, MS1032LO06-SG1031 및 MS1032LO06-SG1034는 기준선 아래로 항원을 일소할 수 있었다. MS1032LO06-SG1029, MS1032LO06-SG1031 및 MS1032LO06-SG1034의 강한 일소의 이유는 항체의 양전하 클러스터의 증가로 인한 세포 중 비-특이성 흡수의 증가 및 Fc 감마 R에 대한 증대된 결합으로 인한 Fc 감마 R-매개된 세포 흡수의 증가이다.

[0818] pH-의존성 항-잠복성 마이오스타틴 항체 MS1032LO19-SG1079, MS1032LO19-SG1071, MS1032LO19-SG1080, MS1032LO19-SG1074, MS1032LO19-SG1081 및 MS1032LO19-SG1077의 투여는 시노몰구스 원숭이에서 마이오스타틴 농도를 1일로부터 검출 한계(<0.25 ng/㎖) 아래로 감소시켰다. 14일에, 상기 증가된 마이오스타틴의 농도는 MS1032LO19-SG1079 및 MS1032LO19-SG1071의 경우 검출 한계 위로 증가한 반면 MS1032LO19-SG1080, MS1032LO19-SG1074, MS1032LO19-SG1081 및 MS1032LO19-SG1077의 경우 상기 마이오스타틴의 농도는 검출 한계 아래에 남아 있었다. MS1032LO19-SG1079 및 MS1032LO19-SG1071의 보다 약한 억제는 pI 돌연변이의 차이에 기인할 수 있었다.

[0819] 상기 데이터는 상기 혈장으로부터의 마이오스타틴의 강한 일소가 Fc 감마 RIIb에 대한 결합을 증가시키는 돌연변이 또는 항체의 양전하를 증가시키고 Fc 감마 RIIb에 대한 결합을 증가시키는 복합 돌연변이에 의해 성취될 수 있었다. 마이오스타틴의 강한 일소는, 항체의 양전하를 증가시키고 Fc 감마 RIIb에 대한 결합을 증가시키는 복합 돌연변이에 의해 인간에서 성취될 수 있었다.

[0820] [실시예 26]

[0821] 마이오스타틴의 클리어런스를 증대시키기 위한 pI-증가된 치환의 선별

[0822] 마이오스타틴의 클리어런스를 증대시키기 위해서, 항체의 Fc 부분 중의 pI 증가된 치환을 본 실시예에서 평가하였다. pI를 증가시키기 위해서 항체 불변 영역에 아미노산 치환을 부가하는 방법은 특별히 제한되지 않으나, 예를 들어 상기를 WO 2014/145159에 기재된 방법에 의해 수행할 수 있다. 가변 영역의 경우에서와 같이, 상기

불변 영역내에 도입된 아미노산 치환은 바람직하게는 양으로 하전된 아미노산(예를 들어 아르기닌 및 리신)을 증가시키면서 음으로 하전된 아미노산(예를 들어 아스파트산 및 글루탐산)의 수는 감소시키는 것들이다. 더욱 또한, 아미노산 치환을 상기 항체 불변 영역 중의 임의의 위치에 도입시킬 수 있으며, 상기 치환은 단일 아미노산 치환 또는 다중 아미노산 치환의 조합일 수 있다. 특별히 제한되지 않으나, 아미노산 치환의 도입 부위는 바람직하게는 아미노산 측쇄가 항체 분자 표면상에 노출될 수 있는 위치들이다. 특히 바람직한 예는 상기 항체 분자 표면상에 노출될 수 있는 상기와 같은 위치에 다중 아미노산 치환의 조합을 도입시키는 방법을 포함한다. 한편으로, 여기에서 도입된 다중 아미노산 치환은 바람직하게는 상기 치환이 구조적으로 서로 가깝도록 위치한다. 더욱 또한, 특별한 제한은 없지만, 여기에서 도입된 다중 아미노산 치환은 바람직하게는 양으로 하전된 아미노산에 대한 치환이며, 따라서 바람직하게 상기는 다수의 양전하가 구조적으로 근접한 위치들에 존재하는 상태를 생성시킨다.

[0823] 시험된 변이체의 제조 및 프로파일

[0824] 상기 시험된 항체를 표 26에 요약한다. 중쇄, MS103205H795-SG141을, pI-증가 치환 Q311R/D399R을 MS103205H795-SG1에 도입시킴으로써 제조하였다. 다른 중쇄 변이체를 또한, 표 26에 나타낸 각각의 치환을 MS103205H795-SG1내에 도입시킴으로써 제조하였다. 상기 MS1032LO06 변이체를 모두 실시예 30에 나타낸 방법에 따라 경쇄로서 M103202L889-SK1으로 발현시켰다.

[0825] 비아코어(등록상표)를 사용하는 pI-증가된 Fc 변이체의 마우스 Fc 감마 RII-결합 분석

[0826] 상기 생성된 Fc 영역 변이체-함유 항체에 관하여, 용해성 마우스 Fc 감마 RII와 항원-항체 복합체간의 결합 분석을 비아코어(등록상표) T200(지이 헬쓰케어)을 사용하여 수행하였다. 용해성 마우스 Fc 감마 RII를 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법에 의해 His-태그된 분자의 형태로 생성시켰다. 적합한 양의 항-His 항체를, His 포획 키트(지이 헬쓰케어)를 사용하여 아민 커플링 방법에 의해 센서 칩 CM5(지이 헬쓰케어)상에 고정시켜 마우스 Fc 감마 RII를 포획하였다. 이어서, 항체-항원 복합체 및 실행 완충제(참조 용액으로서)를 주입하였으며, 상기 센서 칩상에 포획된 마우스 Fc 감마 RII와의 상호작용이 일어나게 하였다. pH 7.4에서 20 mM N-(2-아세트아미도)-2-아미노에탄설폰산, 150 mM NaCl, 1.2 mM $CaCl_2$, 및 0.05%(w/v) 트윈 20을 실행 완충제로서 사용하였으며, 각각의 완충제를 또한 상기 용해성 마우스 Fc 감마 RII를 희석하는데 사용하였다. 상기 센서 칩을 재생시키기 위해서, pH 1.5에서 10 mM 글리신-HCl을 사용하였다. 모든 측정을 25 ℃에서 수행하였다. 분석을 상기 측정에 의해 획득된 센서그램으로부터 계산된 결합(RU)에 근거하여 수행하였으며, SG1의 결합량을 1.00으로서 한정하였을 때의 상대적인 값을 나타낸다. 상기 매개변수들을 계산하기 위해서, 비아코어(등록상표) T100 평가 소프트웨어(지이 헬쓰케어)를 사용하였다.

[0827] 상기 SPR 분석 결과를 표 26에 요약한다. 몇몇 Fc 변이체는 상기 비아코어(등록상표) 센서칩상에 고정된 마우스 Fc 감마 RII에 대해 증대된 친화성을 갖는 것으로 나타났다.

[0828] 특정한 이론에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 상기 결과를 하기와 같이 설명할 수 있다. 상기 비아코어(등록상표) 센서칩은 음으로 하전되는 것으로 공지되어 있으며, 상기 하전된 상태를 세포막 표면을 닮은 것으로 간주할 수 있다. 보다 구체적으로, 음으로 하전된 비아코어(등록상표) 센서칩상에 고정된 마우스 Fc 감마 RII에 대한 항원-항체 복합체의 친화성은, 상기 항원-항체 복합체가 유사하게 음으로 하전된 세포막 표면상에 존재하는 마우스 Fc 감마 RII에 결합하는 방식을 닮은 것으로 추정된다.

[0829] [표 26]

pI-증가된 Fc 변이체들의 요약

중쇄명	치환	세포 흡수	비아코어 IC 결합
M103205H795-SG1		1.00	1.00
M103205H795-SG141	Q311R/D399R	4.42	1.64
M103205H795-P1875m	Q311R/D413K	3.43	1.21
M103205H795-P1878m	S400R/D413K	3.86	1.23
M103205H795-P1883m	Q311R/S400R/D413K	5.68	1.41
M103205H795-P1484m	Q311R/D312R	0.00	1.83
M103205H795-P1485m	Q311R/N315R	1.88	1.29
M103205H795-P1486m	Q311R/N315K	1.52	1.20
M103205H795-P1487m	Q311R/N384R	1.23	1.46
M103205H795-P1488m	Q311R/N384K	1.45	1.43
M103205H795-P1489m	Q311R/E318R	1.68	1.24
M103205H795-P1490m	Q311R/E318K	1.83	1.28
M103205H795-P1491m	Q311R/E333R	1.37	1.05
M103205H795-P1492m	Q311R/E333K	1.13	0.88
M103205H795-P1493m	Q311R/T335R	0.99	1.10
M103205H795-P1494m	Q311R/T335K	1.12	1.14
M103205H795-P1495m	Q311R/S337R	1.76	1.30
M103205H795-P1496m	Q311R/S337K	1.69	1.28
M103205H795-P1497m	Q311R/Q342R	1.38	1.49
M103205H795-P1498m	Q311R/Q342K	1.56	1.38
M103205H795-P1499m	Q311R/P343R	3.61	1.98
M103205H795-P1500m	Q311R/P343K	1.82	1.32
M103205H795-P1501m	Q311R/D413R	2.40	1.82
M103205H795-P1522m	Q311R/H285R	2.13	1.24
M103205H795-P1528m	Q311R/H285K	1.91	1.19
M103205H795-P1524m	Q311R/G341R	3.66	1.40
M103205H795-P1525m	Q311R/G341K	3.55	1.31
M103205H795-P1526m	Q311R/G385R	1.20	1.04
M103205H795-P1527m	Q311R/G385K	0.92	0.98
M103205H795-P1528m	Q311R/E388R	3.02	1.12
M103205H795-P1529m	Q311R/E388K	2.86	1.08
M103205H795-P1530m	Q311R/N390R	3.12	1.09
M103205H795-P1531m	Q311R/N390K	2.35	1.01
M103205H795-P1532m	Q311R/D401R	4.16	1.23
M103205H795-P1533m	Q311R/D401K	3.52	1.18
M103205H795-P1534m	Q311R/G402R	3.12	1.12
M103205H795-P1535m	Q311R/G402K	2.49	1.11
M103205H795-P1536m	Q311R/G420R	2.03	1.16
M103205H795-P1537m	Q311R/V422R	2.77	1.32
M103205H795-P1538m	Q311R/V422K	1.84	1.11
M103205H795-P1539m	Q311R/A431R	3.20	0.90
M103205H795-P1540m	D401R/D413K	7.64	1.73
M103205H795-P1541m	D401K/D413K	7.17	1.57
M103205H795-P1542m	G402R/D413K	3.32	1.21
M103205H795-P1543m	G402K/D413K	3.70	1.19
M103205H795-P1544m	Q311R/D401R/D413K	7.66	2.04
M103205H795-P1545m	Q311R/D401K/D413K	7.73	1.80
M103205H795-P1546m	Q311R/G402R/D413K	5.10	1.41
M103205H795-P1547m	Q311R/G402K/D413K	4.85	1.68
M103205H795-P1548m	Q311R/G385R/D401R	2.80	1.37
M103205H795-P1549m	Q311R/G385R/G402R	2.03	1.22
M103205H795-P1550m	Q311R/E388R/D401R	6.48	1.68
M103205H795-P1551m	Q311R/E388R/G402R	2.91	1.33
M103205H795-P1552m	G385R/D401R/D413K	4.44	2.19
M103205H795-P1553m	G385R/G402R/D413K	2.86	1.47
M103205H795-P1555m	E388R/G402R/D413K	3.71	2.01

[0830]

[0831] 여기에서, pI-증가 변형을 Fc 영역에 도입시킴으로써 생성된 항체는 상기 Fc 영역의 전하가 상기 변형의 도입전과 비교할 때 양성 쪽이 더 많은 항체이다. 따라서, 상기 Fc 영역(양전하)과 센서칩 표면(음전하)간의 쿨롬 상호작용은 상기 pI-증가 아미노산 변형에 의해 강화된 것으로 간주될 수 있다. 더욱 또한, 상기와 같은 효과는 동일한 음으로 하전된 세포막 표면상에서 유사하게 발생하는 것으로 예상되며; 따라서 상기와 같은 효과는 생체내에서 세포내로의 흡수 속도를 가속화하는 효과를 나타내는 것으로 예상된다.

[0832] SG1으로부터 2개의 아미노산 치환을 갖는 pI 증가된 Fc 변이체 중에서, SG141, P1499m, P1501m 및 P1540m에 의해 제조된 항원-항체 복합체는 인간 Fc 감마 RIIb에 대해 가장 높은 결합을 나타낸다. Q311R/D399R, Q311R/P343R, Q311R/D413R 및 D401R/D413K 상의 아미노산 치환은 상기 센서칩상의 인간 Fc 감마 RIIb에의 결합에 대해 강한 전하 효과를 갖는 것으로 추정된다.

[0833] pI-증가된 Fc 변이체의 세포 흡수

[0834] 인간 Fc 감마 RIIb-발현 세포주내로의 세포내 흡수속도를 평가하기 위해서, 하기의 분석을 수행하였다. 인간 Fc 감마 RIIb를 구성적으로 발현하는 MDCK(마딘-달비 개신장) 세포주를 공지된 방법에 의해 생성시켰다. 이들 세포를 사용하여, 항원-항체 복합체의 세포내 흡수를 평가하였다.

[0835] 구체적으로, pHrodoRed(라이프 테크놀로지스)를 확립된 프로토콜에 따라 사용하여 인간 잠복성 마이오스타틴(항원)을 표지하고, 항원-항체 복합체를 10 ㎎/㎖인 항체 농도 및 2.5 ㎎/㎖인 항원 농도로 배양 용액 중에 형성시

켰다. 상기 항원-항체 복합체를 함유하는 배양 용액을 상기 언급한 MDCK 세포(인간 Fc 감마 RIIb를 구성적으로 발현한다)의 배양 플레이트에 가하고, 1시간 동안 배양하고, 이어서 상기 세포내로 흡수된 항원의 형광 강도를 인셀 애널라이저(InCell Analyzer) 6000(지이 헬쓰케어)을 사용하여 정량분석하였다. 상기 흡수된 항원의 양을 SG1 값(1.00으로서 간주됨)에 대한 상대값으로서 나타내었다.

[0836] 상기 세포 흡수의 정량분석 결과를 표 26에 요약하였다. 상기 세포 중 항원으로부터 유래된 강한 형광이 다수의 Fc 변이체들에서 관찰되었다.

[0837] 특정한 이론에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 상기 결과를 하기와 같이 설명할 수 있다.

[0838] 상기 세포 배양 용액에 첨가된 항원 및 항체는 상기 배양 용액 중에서 항원-항체 복합체를 형성한다. 상기 항원-항체 복합체는 상기 항체 Fc 영역을 통해 상기 세포막상에서 발현된 인간 Fc 감마 RIIb에 결합하고, 상기 세포를 수용체-의존적인 방식으로 흡수한다. 본 실험에 사용된 항체는 pH-의존적인 방식으로 항원에 결합하며; 따라서 상기 항체는 상기 세포내부의 엔도솜(산성 pH 조건) 중의 항원으로부터 해리될 수 있다. 상기 해리된 항원은 앞서 기재한 바와 같이 pHrodoRed로 표지되기 때문에, 엔도솜에서 형광을 발한다. 따라서, 상기 세포내부의 강한 형광 강도는 상기 세포내로의 상기 항원-항체 복합체의 흡수가 보다 신속하거나 또는 보다 많은 양으로 일어남을 가리키는 것으로 생각된다.

[0839] SG1으로부터 2개의 아미노산 치환을 갖는 pI 증가된 Fc 변이체 중에서, SG141, P1375m, P1378m, P1499m, P1524m, P1525m, P1532m, P1533m, P1540m, P1541m 및 P1543m에 의해 제조된 항원-항체 복합체는 상기 세포내로의 보다 강한 항원 흡수를 나타낸다. Q311R/D399R, Q311R/D413K, S400R/D413K, Q311R/P343R, Q311R/G341R, Q311R/G341K, Q311R/D401R, Q311R/D401K, D401R/D413K, D401K/D413K 및 G402K/D413K상의 아미노산 치환은 상기 세포내로의 항원항체 복합체 흡수에 강한 전하 효과를 갖는 것으로 추정된다.

[0840] 인간 FcRn 트렌스제닉 마우스에서 PK 연구

[0841] 인간 FcRn 트랜스제닉 마우스를 사용하는 생체내 시험

[0842] 마이오스타틴 및 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 제거를, 마우스 FcRn이 인간 FcRn으로 치환된 인간 FcRn 트랜스제닉 마우스에서 항-잠복성 마이오스타틴 항체 및 잠복성 마이오스타틴의 동시-투여시 생체내에서 평가하였다. 항-잠복성 마이오스타틴 항체(0.1 ㎎/㎖) 및 마우스 잠복성 마이오스타틴(0.05 ㎎/㎖)을 실험 PK-2(도 23에 기재됨)에서 경정맥내로 10 ㎎/㎏의 단일 용량으로 투여하였다. 항-잠복성 마이오스타틴 항체(0.3 ㎎/㎖), 인간 잠복성 마이오스타틴(0.05 ㎎/㎖) 및 인간 정상 면역글로불린(CSL 베링(Behring) AG)(100 ㎎/㎖)을 실험 PK-4(도 24에 기재됨)에서 경정맥내로 10 ㎎/㎏의 단일 용량으로 투여하였다. 혈액을 실험 PK-2에서 투여 후 5분, 15분, 1시간, 4시간, 7시간, 1일, 2일, 7일, 14일, 21일, 및 28일째에 수집하였다. 혈액을 실험 PK-4에서 투여 후 5분, 1시간, 4시간, 7시간, 1일, 7일, 14일, 21일 및 30일째에 수집하였다. 상기 수집된 혈액을 4 ℃에서 5분 동안 15,000 rpm에서 즉시 원심분리하여 혈장을 분리시켰다. 상기 분리된 혈장을 측정시까지 -20 ℃ 이하에서 보관하였다. 상기 사용된 항-잠복성 마이오스타틴 항체는 실험 PK-2에서 MS1032LO06-SG1, MS1032LO06-P1375m, MS1032LO06-P1378m, MS1032LO06-P1383m이고, 실험 PK-4에서 MS1032LO06-P1375m, MS1032LO06-P1499m이었다.

[0843] 전기화학발광(ECL)에 의한 혈장 중 총 마이오스타틴 농도의 측정

[0844] 마우스 혈장 중 총 마이오스타틴의 농도를 실시예 24(라베치(Ravetch) PK)에 기재된 바와 같이 ECL에 의해 측정하였다. 이 방법에 의해 측정된 항-잠복성 마이오스타틴 항체 및 잠복성 마이오스타틴의 정맥내 투여 후 혈장 중 총 마이오스타틴 농도의 시간 과정을 도 23a 및 24a에 나타낸다.

[0845] 효소-결합된 면역흡수 분석(ELISA)에 의한 혈장 중 항-잠복성 마이오스타틴 항체 농도의 측정

[0846] 마우스 혈장 중 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 농도를 실험 PK-2에서 ELISA에 의해 측정하였다. 항-인간 IgG(감마-쇄 특이성) F(ab')2 항체 단편(시그마)을 넝크-임뮤노플레이트 맥시솝(Nunc-ImmunoPlate MaxiSorp)(날게 넝크 인터내셔널)상에 분배하고 4 ℃에서 밤새 정치시켜 항-인간 IgG-고정화된 플레이트를 제조하였다. 2.5, 1.25, 0.625, 0.313, 0.156, 0.078 및 0.039 ㎍/㎖의 혈장 농도를 갖는 검정 곡선 샘플, 및 100배 이상 희석된 마우스 혈장 샘플을 제조하였다. 이어서, 상기 샘플들을 항-인간 IgG-고정화된 플레이트상에 분배하고, 실온에서 1시간 동안 정치시켰다. 후속으로, 염소 항-인간 IgG(감마-쇄 특이성) 비오틴 접합체(서던 바이오테크(Southern Biotech))를 가하여 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 이어서, 스트렙트아비딘-폴리HRP80(스테레오스페시픽 디텍션 테크놀로지스(Stereospecific Detection Technologies))을 가하여 실온에서 1시간 동안 반응

시키고, 색원성 반응을 기질로서 TMB 원 컴포넌트(One Component) HRP 마이크로웰 서브스트레이트(Microwell Substrate)(BioFX 레보라토리즈)를 사용하여 수행하였다. 상기 반응을 1 N 황산(쇼와 케미칼(Showa Chemical))으로 정지시킨 후에, 450 nm에서의 흡광도를 미세플레이트 판독기에 의해 측정하였다. 마우스 혈장 중 농도를 분석 소프트웨어 소프트맥스 프로(몰레큘라 디바이시즈)를 사용하여 상기 검정 곡선의 흡광도로부터 계산하였다. 이 방법에 의해 측정된 항-잠복성 마이오스타틴 항체 및 잠복성 마이오스타틴의 정맥내 투여 후 혈장 중 항체 농도의 시간 과정을 도 23b에 나타낸다.

[0847] 마우스 혈장 중 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 농도를 실험 PK-4에서 자이로랩 바이오애피(Gyrolab Bioaffy)(상표) CD(자이로스(Gyros))에 의해 측정하였다. 비오틴화된 항-인간 IgG Fc 항체를 상기 CD의 미세구조내 스트렙트아비딘 비드 컬럼상에 유동시켰다. 인간 정상 면역글로불린(CSL 베링 AG) 5 mg/mℓ 및 마우스 잠복성 마이오스타틴 200 μg/mℓ의 혈장 농도가 스파이크된 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 및 32 μg/mℓ의 혈장 농도를 갖는 검정 곡선 샘플, 및 200 μg/mℓ의 마우스 잠복성 마이오스타틴의 혈장 농도가 스파이크된 25배 이상 희석된 마우스 혈장 샘플을 제조하였다. 이어서 상기 샘플들을 CD에 가하고 상기 비드 컬럼상에 유동시켰다. 후속으로, 알렉사(Alexa)-표지된 염소 항-인간 IgG 다클론 항체(베틸(BETHYL))를 CD에 가하고 상기 비드 컬럼상에 유동시켰다. 마우스 혈장 중 농도를 상기 자이로랩(Gyrolab) 평가 프로그램을 사용하여 상기 검정 곡선의 응답으로부터 계산하였다. 이 방법에 의해 측정된 항-잠복성 마이오스타틴 항체 및 잠복성 마이오스타틴의 정맥내 투여 후 혈장 중 항체 농도의 시간 과정을 도 24b에 나타낸다.

[0848] 생체내 마이오스타틴 농도에 대한 pI의 효과

[0849] MS1032LO06-SG1의 투여 후, 7시간째의 혈장 총 마이오스타틴 농도는 상기 실험 PK-2에서 5분째의 혈장 총 마이오스타틴 농도에 비해 12배 감소하였다. 대조적으로, MS1032LO06-P1375m, MS1032LO06-P1378m 및 MS1032LO06-P1383m의 투여 후, 7시간째의 혈장 총 마이오스타틴 농도는 상기 실험 PK-2에서 5분째의 혈장 총 마이오스타틴 농도에 비해 26 내지 67배 감소하였다. MS1032LO06-P1378m 및 MS1032LO06-P1383m의 항체 농도는 MS1032LO06-SG1의 경우에 비해 3배 초과하여 감소하였지만, MS1032LO06-SG1의 경우에 비해 각 샘플링 시점에서 MS1032LO06-P1375m 농도의 차이는 상기 실험 PK-2에서 2배 이내였다. Q311R/D413K상의 아미노산 치환을 갖는 pI 변이체는 혈장으로부터 항체 제거의 증대 없이 혈장으로부터 마이오스타틴 제거의 증대를 나타내었다.

[0850] 더욱 또한, MS1032LO06-P1499m의 투여 후 총 마이오스타틴 농도 및 항체 농도를 인간 정상 면역글로불린의 동시-투여하에 평가하여 인간 혈장을 모방하였다. MS1032LO06-P1375m 및 MS1032LO06-P1499m의 투여 후, 7시간째의 혈장 총 마이오스타틴 농도는 5분째의 혈장 총 마이오스타틴 농도에 비해 3.4 내지 5.3배 감소하였고, 실험 PK-4에서 MS1032LO06-P1499m 중 각 샘플링 시점에서의 총 마이오스타틴 농도 및 항체 농도는 MS1032LO06-P1375m의 경우에 비해 1.5배 이내였다. Q311R/P343R상에 아미노산 치환을 포함하는 pI 변이체는 또한 혈장으로부터 항체 제거의 증대 없이 혈장으로부터 마이오스타틴 제거의 증대를 나타내었다.

[0851] 고 pI 변이체는 혈장 중 보다 많은 양전하를 갖는다. 상기 양전하는 음전하의 세포 표면과 상호작용하기 때문에, 고 pI 변이체의 항원-항체 면역 복합체는 세포 표면에 좀 더 가까이 모여, 고 pI 변이체의 항원-항체 면역 복합체의 세포 흡수를 증가시켰다.

[0852] [실시예 27]

[0853] Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체와 함께 pI-증가된 치환

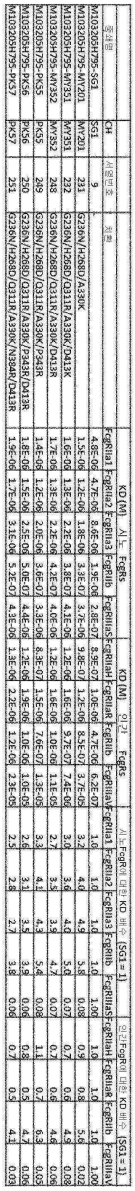
[0854] 다른 pI-증가 치환과 함께 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체에 의한 마이오스타틴 클리어런스의 효과를 인간 Fc 감마 RIIb 트랜스제닉 마우스에서 평가하였다. 인간 Fc 감마 RIIb 트랜스제닉 마우스를, 표준 기법(예를 들어 문헌[J. Immunol., 2015 Oct 1; 195(7):3198-205]을 참조하시오)에 의해 인간 FCGR2B 유전자의 모든 엑손을 함유하는 BAC(세균성 인공 염색체) 벡터의 C57BL/6N의 수정란의 전핵내로의 미세주입에 의해 생성시켰다. 마우스 Fc 감마 RIIb 결함 마우스를, 엑손 1을 표적화하도록 설계한 아연 집게 뉴클레아제(ZFN)를 사용하여 생성시켰다. 상기 인간화된 Fc 감마 RIIb 마우스를, 인간 Fc 감마 RIIb 트랜스제닉 마우스를 마우스 Fc 감마 RIIb KO 마우스와 교배하여 확립시켰다. 상기 마우스를 사용하여, 인간 Fc 감마 RIIb에 대한 친화성 증대 및 용해성 항원의 클리어런스에 대한 pI 증가의 복합 효과를 평가할 수 있다.

[0855] 시험된 변이체의 제조 및 프로파일

[0856] 시험된 7개 항체 및 그들의 결합 프로파일을 표 27에 요약한다. 중쇄 MS103205H795-MY352, MS103205H795-PK55, MS103205H795-PK56, MS103205H795-PK57을, MS103205H795-MY201 내로의 각각의 pI-증가 치환 Q311R/D413R, Q311R/P343R, Q311R/P343R/D413R, Q311R/N384R/D413R을 도입시킴으로써 제조하였다. 모든

MS1032L006 변이체를 실시예 30에 나타낸 방법에 따라 경쇄로서 M103202L889-SK1로 발현시키고, 인간 및 시노Fc 감마 R에 대한 그들의 친화성을 실시예 23의 방법을 사용하여 평가하였다.

[0857] [표 27]

[0858] 

| 명칭 | CH | CL | 서열번호 | 서열 | KD (M) | | |

여 혈장을 분리시켰다. 상기 분리된 혈장을 측정시까지 -20 ℃ 이하에서 보관하였다. 상기 사용된 항-잠복성 마이오스타틴 항체는 MS1032LO06-SG1, MS1032LO06-MY351, MS1032LO06-MY352, MS1032LO06-PK55, MS1032LO06-PK56 및 MS1032LO06-PK57이었다.

[0863] 전기화학발광에 의한 혈장 중 총 마이오스타틴 농도의 측정

[0864] 마우스 혈장 중 총 마이오스타틴의 농도를 실시예 24에 기재된 바와 같이 전기화학발광(ECL)에 의해 측정하였다. 이 방법에 의해 측정된 항-잠복성 마이오스타틴 항체 및 잠복성 마이오스타틴의 정맥내 투여 후 혈장 중 총 마이오스타틴 농도의 시간 과정을 도 25에 나타낸다.

[0865] 효소-결합된 면역흡수 분석(ELISA)에 의한 혈장 중 항-잠복성 마이오스타틴 항체 농도의 측정

[0866] 마우스 혈장 중 항-잠복성 마이오스타틴 항체의 농도를 ELISA에 의해 측정하였다. 항-인간 IgG(감마-쇄 특이성) F(ab')2 항체 단편(시그마)을 넝크-임뮤노플레이트 맥시솝(날게 넝크 인터내셔널)상에 분배하고 4 ℃에서 밤새 정치시켜 항-인간 IgG-고정화된 플레이트를 제조하였다. 2.5, 1.25, 0.625, 0.313, 0.156, 0.078 및 0.039 μg/mℓ의 혈장 농도를 갖는 검정 곡선 샘플, 및 100배 이상 희석된 마우스 혈장 샘플을 제조하였다. 이어서, 상기 샘플들을 항-인간 IgG-고정화된 플레이트상에 분배하고, 실온에서 1시간 동안 정치시켰다. 후속으로, 염소 항-인간 IgG(감마-쇄 특이성) 비오틴 접합체(서던 바이오테크)를 가하여 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 이어서, 스트렙트아비딘-폴리HRP80(스테레오스페시픽 디텍션 테크놀로지스)을 가하여 실온에서 1시간 동안 반응시키고, 색원성 반응을 기질로서 TMB 원 컴포넌트 HRP 마이크로웰 서브스트레이트(BioFX 레보라토리즈)를 사용하여 수행하였다. 상기 반응을 1 N 황산(쇼와 케미칼)으로 정지시킨 후에, 450 ㎚에서의 흡광도를 미세 플레이트 판독기에 의해 측정하였다. 마우스 혈장 중 농도를 분석 소프트웨어 소프트맥스 프로(몰레큘라 디바이시즈)를 사용하여 상기 검정 곡선의 흡광도로부터 계산하였다. 이 방법에 의해 측정된 항-잠복성 마이오스타틴 항체 및 잠복성 마이오스타틴의 정맥내 투여 후 혈장 중 항체 농도의 시간 과정을 도 26에 나타낸다.

[0867] 생체내 마이오스타틴 농도에 대한 pI 및 Fc 감마 R 결합의 효과

[0868] MS1032LO06-MY201의 투여 후, 7시간째의 혈장 총 마이오스타틴 농도는 5분째의 혈장 총 마이오스타틴 농도에 비해 8배 감소하였다. 대조적으로, MS1032LO06-PK57의 투여 후, 7시간째의 혈장 총 마이오스타틴 농도는 5분째의 혈장 총 마이오스타틴 농도에 비해 376배 감소하였다. 다른 고 pI 변이체들은 혈장으로부터 마이오스타틴 제거의 유사한 증대를 나타내었다. 28일째의 고 pI 변이체의 항체 농도는 MS1032LO06-SG1의 항체 농도에 비해 2 내지 3배 감소하였고, pI 변이체는 혈장으로부터 항체 제거의 약간의 증대를 나타내었다.

[0869] 고 pI 변이체는 혈장에서 보다 많은 양전하를 갖는다. 상기 양전하는 음전하의 세포 표면과 상호작용하므로, 고 pI 변이체의 항원-항체 면역 복합체는 세포 표면에 더 가까워지고, 고 pI 변이체의 항원-항체 면역 복합체의 세포 흡수를 증가시켰다.

[0870] [실시예 28]

[0871] 인간 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체의 개발

[0872] 항-마이오스타틴 가변 영역을 갖는 인간 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체를 제조하고 인간 Fc 감마 R에 대한 그들의 친화성을 평가하였다. 구체적으로, 인간 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체를, T250V/T307P 치환과 함께 MS103240H795-SG1(VH, 서열번호 92; CH, 서열번호 9)내로 치환을 도입시킴으로써 제조하였다. 또한, 치환(Q311R/D413K 또는 Q311R/P343R)을 또한 도입시켰다. 상기 변이체를 경쇄로서 M103202L1045-SK1을 사용하여 발현시키고 인간 Fc 감마 R에 대한 그의 친화성을 실시예 30에 나타낸 방법에 따라 분석하였다. 표 28은 인간 및 시노Fc 감마 R에 대한 동역학적 분석의 결과를 나타낸다. 회색으로 색칠된 셀 중의 KD 값을 [식 2]를 사용하여 계산하였는데, 그 이유는 그들의 친화성이 동역학적 분석에 의해 정확하게 측정하기에는 너무 약하였기 때문이다.

[0873] 평가된 모든 변이체는 SG1에 비해, 인간 Fc 감마 RIIb에 대해 증대된 친화성 및 인간 Fc 감마 RIIaR, Fc 감마 RIIaH, Fc 감마 RIIIaV에 대해 감소된 결합을 나타내었다. 인간 Fc 감마 RIIb에 대한 친화성은 SG1에 비해 4.1배 내지 30.5배 증가로 변한다. 인간 Fc 감마 RIIaR에 대한 친화성은 0.02배 내지 0.22배였다. 인간 Fc 감마 RIIaH 및 인간 Fc 감마 RIIIaV에 대한 친화성은 각각 0.04배 및 0.012배 미만이었다. 치환(T250V/T307P)은, MY009(P238D) 및 MY214(P238D/T250V/T307P)의 친화성을 비교함으로써 인간 Fc 감마 R에 대한 결합 프로파일에 영향을 미치지 않는 것으로 밝혀졌다. 다른 한편으로, pI-증가 치환 쌍(Q311R/D413K 및 Q311R/P343R)은 모두 상기 결합 친화성을, 상기 pI-증가 치환을 함유하지 않는 변이체들에 비해 약 0.5배 감소시켰다. 예를 들어,

T114는 인간 Fc 감마 RIIb에 대해 30.5배 더 높은 친화성을 나타내었지만, Q311R/D413K(TT33) 및 Q311R/P343R(TT32)과 함께 각각 단지 16.1배 및 14.5배 증가만을 나타내었다.

[0874] 더욱 또한, 항체 반감기를 개선시키고 류머티스성 인자에 대한 결합을 감소시키기 위해 실시예 25에 사용된 치환들을 인간 Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체들에 도입시켰으며 인간 Fc 감마 R에 대한 그들의 친화성을 분석하였다(표 29). 상기 SPR 분석에서, 모든 데이터는 관심 항체의 포획을 위해 마우스 항-인간 IgG 카파 경쇄를 사용하여 획득되었다. 표 30은 상기 결과를 나타내며 회색으로 색칠된 셀 중의 KD 값을 [식 2]를 사용하여 계산하였는데, 그 이유는 그들의 친화성이 동역학적 분석에 의해 정확하게 측정하기에는 너무 약하였기 때문이다.

[0875] [표 28]

인간 **FcγRIIb**-증대된 **Fc** 변이체의 결합 프로파일

					인간 FcgR에 대한 KD(M					인간FcgR에 대한 KD 배수(SG1 =1)			
중쇄명	CH	서열번호	치환	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV	FcgRIIIaH	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV
MS103240H795-SG1	SG1	9	-	7.5E-07	1.1E-06	5.8E-06	8.1E-07	1.000	1.00	1.00	1.0	1.000
MS103240H795-MY009	MY009	252	P238D	7.3E-05	2.3E-05	1.3E-06	2.2E-04	0.010	0.01	0.05	4.5	0.004
MS103240H795-MY214	MY214	253	P238D/T250V/T307P	3.2E-05	2.1E-05	1.0E-06	1.5E-04	0.023	0.02	0.05	5.8	0.005
MS103240H795-TT08	TT08	254	P238D/T250V/T307P/A330K	5.5E-05	1.6E-05	6.8E-07	9.6E-05	0.014	0.01	0.07	8.5	0.008
MS103240H795-TT09	TT09	255	P238D/T250V/V264I/T307P/A330K	4.4E-05	1.4E-05	2.9E-07	1.7E-04	0.017	0.02	0.08	20.0	0.005
MS103240H795-TT10	TT10	256	P238D/T250V/S267A/T307P/A330K	5.6E-05	8.7E-06	6.3E-07	7.9E-04	0.013	0.13	0.13	9.2	0.001
MS103240H795-TT11	TT11	257	L234Y/P238D/T250V/T307P/A330K	2.4E-05	1.0E-05	5.2E-07	1.7E-04	0.031	0.11	0.11	11.2	0.005
MS103240H795-TT12	TT12	258	L234Y/P238D/T250V/S267A/T307P/A330K	2.0E-05	5.0E-06	4.9E-07	1.3E-04	0.038	0.22	0.11	11.8	0.006
MS103240H795-TT13	TT13	259	P238D/T250V/V264I/S267A/T307P/A330K	4.5E-05	9.8E-06	3.2E-07	1.4E-04	0.017	0.11	0.11	18.1	0.006
MS103240H795-TT14	TT14	260	L234Y/P238D/T250V/V264I/T307P/A330K	1.8E-05	7.6E-06	1.9E-07	1.5E-04	0.042	0.14	0.14	30.5	0.005
MS103240H795-TT15	TT15	261	L234Y/P238D/T250V/V264I/S267A/T307P/A330K	2.9E-05	6.1E-06	2.5E-07	1.3E-04	0.026	0.18	0.18	23.2	0.006
MS103240H795-TT20	TT20	262	P238D/T250V/T307P/Q311R/A330K/P343R	9.1E-05	2.8E-05	1.4E-06	8.4E-05	0.008	0.04	0.04	4.1	0.010
MS103240H795-TT21	TT21	263	P238D/T250V/T307P/Q311R/A330K/D413K	5.6E-05	2.0E-05	1.3E-06	8.5E-05	0.013	0.06	0.06	4.5	0.010
MS103240H795-TT22	TT22	264	P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/P343R	6.0E-05	2.1E-05	5.9E-07	7.2E-05	0.013	0.05	0.05	9.8	0.011
MS103240H795-TT23	TT23	265	P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/D413K	1.0E-04	4.8E-05	5.5E-07	4.5E-04	0.007	0.02	0.02	10.5	0.002
MS103240H795-TT24	TT24	266	P238D/T250V/S267A/T307P/Q311R/A330K/P343R	4.9E-05	1.3E-05	1.2E-06	2.6E-04	0.015	0.08	0.08	4.8	0.003
MS103240H795-TT25	TT25	267	P238D/T250V/S267A/T307P/Q311R/A330K/D413K	2.2E-05	1.3E-05	1.0E-06	1.4E-04	0.034	0.08	0.08	5.8	0.006
MS103240H795-TT26	TT26	268	L234Y/P238D/T250V/T307P/Q311R/A330K/P343R	6.9E-05	2.1E-05	1.1E-06	2.0E-04	0.011	0.05	0.05	5.3	0.004
MS103240H795-TT27	TT27	269	L234Y/P238D/T250V/T307P/Q311R/A330K/D413K	5.2E-05	1.4E-05	8.2E-07	1.3E-04	0.014	0.08	0.08	7.1	0.006
MS103240H795-TT28	TT28	270	L234Y/P238D/T250V/S267A/T307P/Q311R/A330K/P343R	4.8E-05	7.7E-06	8.5E-07	8.2E-05	0.016	0.14	0.14	6.8	0.010
MS103240H795-TT29	TT29	271	L234Y/P238D/T250V/S267A/T307P/Q311R/A330K/D413K	3.7E-05	7.5E-06	8.1E-07	8.9E-05	0.020	0.15	0.15	7.2	0.009
MS103240H795-TT30	TT30	272	P238D/T250V/V264I/S267A/T307P/Q311R/A330K/P343R	1.5E-04	1.4E-05	5.7E-07	6.6E-05	0.005	0.08	0.08	10.2	0.012
MS103240H795-TT31	TT31	273	P238D/T250V/V264I/S267A/T307P/Q311R/A330K/D413K	1.1E-04	1.9E-05	5.6E-07	2.9E-04	0.007	0.06	0.06	10.4	0.003
MS103240H795-TT32	TT32	274	L234Y/P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/P343R	5.0E-05	1.2E-05	4.0E-07	1.1E-04	0.015	0.09	0.09	14.5	0.007
MS103240H795-TT33	TT33	275	L234Y/P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/D413K	4.2E-05	1.2E-05	3.6E-07	4.4E-04	0.018	0.09	0.09	16.1	0.002
MS103240H795-TT34	TT34	276	L234Y/P238D/T250V/V264I/S267A/T307P/Q311R/A330K/P343R	2.2E-05	8.9E-06	4.9E-07	9.6E-05	0.034	0.12	0.12	11.8	0.008
MS103240H795-TT35	TT35	277	L234Y/P238D/T250V/V264I/S267A/T307P/Q311R/A330K/D413K	2.5E-05	9.0E-06	4.3E-07	1.8E-04	0.030	0.12	0.12	13.5	0.004

[0876]

[0877] [표 29]

인간 **FcγRIIb**-증대된 **Fc** 변이체를 포함하는 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열(서열번호로서 나타냄)

CH	–	+N434A +Q438R +S440E	+N434A +Y436T +Q438R +S440E	+M428L +N434A +Y436T +Q438R +S440E	+M428L +N434A +Q438R +S440E
MY009	252	278	304	330	356
MY214	253	279	305	331	357
TT08	254	280	306	332	358
TT09	255	281	307	333	359
TT10	256	282	308	334	360
TT11	257	283	309	335	361
TT12	258	284	310	336	362
TT13	259	285	311	337	363
TT14	260	286	312	338	364
TT15	261	287	313	339	365
TT20	262	288	314	340	366
TT21	263	289	315	341	367
TT22	264	290	316	342	368
TT23	265	291	317	343	369
TT24	266	292	318	344	370
TT25	267	293	319	345	371
TT26	268	294	320	346	372
TT27	269	295	321	347	373
TT28	270	296	322	348	374
TT29	271	297	323	349	375
TT30	272	298	324	350	376
TT31	273	299	325	351	377
TT32	274	300	326	352	378
TT33	275	301	327	353	379
TT34	276	302	328	354	380
TT35	277	303	329	355	381

[0878]

[0879] [표 30]

인간 FcγRIIb-증대된 Fc 변이체의 결합 프로파일

명세양	CH	서열번호	치환	인간 FcgRIIa 대한 KD(M)				시노 FcgRIIa 대한 KD 배수 (SG1 = 1)			
				FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIaV	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIaV
MS103240H795-SG1	SG1	9		9.7E-07	1.2E-06	4.7E-06	7.2E-07	1.000	1.00	1.0	1.000
MS103240H795-TT33	TT33	275	L234Y/P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/D413K	3.5E-05	2.3E-05	3.0E-07	4.0E-04	0.028	0.05	15.7	0.002
MS103240H795-TT66	TT66	288	P238D/T250V/T307P/Q311R/A330K/P343R/N434A/Q438R/S440E	1.3E-04	3.2E-05	1.0E-06	5.9E-04	0.007	0.04	4.7	0.001
MS103240H795-TT67	TT67	340	P238D/T250V/T307P/Q311R/A330K/P343R/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E	1.7E-04	2.8E-05	1.2E-06	6.1E-04	0.008	0.04	3.9	0.001
MS103240H795-TT68	TT68	289	P238D/T250V/T307P/Q311R/A330K/D413K/N434A/Q438R/S440E	2.1E-04	6.1E-05	9.6E-07	4.8E-04	0.005	0.02	4.9	0.001
MS103240H795-TT69	TT69	341	P238D/T250V/T307P/Q311R/A330K/D413K/N428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E	1.3E-04	3.4E-05	1.1E-06	5.3E-04	0.008	0.04	4.3	0.001
MS103240H795-TT70	TT70	290	P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/P343R/N434A/Q438R/S440E	7.2E-05	4.0E-05	3.7E-07	3.9E-04	0.013	0.03	12.7	0.002
MS103240H795-TT71	TT71	342	P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/P343R/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E	9.6E-05	2.7E-05	4.2E-07	4.0E-04	0.010	0.04	11.2	0.002
MS103240H795-TT72	TT72	291	P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/D413K/N434A/Q438R/S440E	7.9E-05	2.4E-05	4.0E-07	5.0E-04	0.012	0.05	11.8	0.001
MS103240H795-TT73	TT73	343	P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/D413K/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E	7.4E-05	1.9E-05	4.2E-07	5.6E-04	0.013	0.06	11.2	0.001
MS103240H795-TT90	TT90	300	L234Y/P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/P343R/N434A/Q438R/S440E	2.9E-05	2.5E-05	3.0E-07	3.6E-04	0.033	0.05	15.7	0.002
MS103240H795-TT91	TT91	352	L234Y/P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/P343R/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E	4.6E-05	3.0E-05	3.2E-07	4.5E-04	0.021	0.04	14.7	0.002
MS103240H795-TT92	TT92	301	L234Y/P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/D413K/N434A/Q438R/S440E	4.0E-05	2.0E-05	2.8E-07	4.9E-04	0.024	0.09	16.8	0.001
MS103240H795-TT93	TT93	353	L234Y/P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/D413K/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E	5.2E-05	2.4E-05	3.1E-07	4.7E-04	0.019	0.09	15.2	0.002

[0880]

[0881] SG1 및 TT33을, 포획 방법이 표 28의 경우와 상이한 본 측정에서 다시 평가하였다. 결과적으로, TT33의 "KD 배수" 값은 표 28에서 획득된 경우와 일관되었다(인간 Fc 감마 RIIb에 대해 표 28에서 16.1배 및 표 30에서 15.7배). TT92 및 TT93(TT33에 N434A/Q438R/S440E 및 M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E를 도입시킴으로써 제조되었다)은 TT33에 필적하는 결합 프로파일을 나타내었다. 유사하게, TT32로부터 유래된 TT90 및 TT91, TT31로부터 유래된 TT72 및 TT73, TT30으로부터 유래된 TT70 및 TT71, TT21로부터 유래된 TT68 및 TT69, 및 TT20으로부터 유래된 TT66 및 TT67은 표 28에 나타낸 모 항체들의 프로파일에 필적하는 결합 프로파일을 나타낸다. 이러한 결과는 항체 반감기의 개선 및 류머티스성 인자에 대한 결합의 감소를 위한 치환이 인간 Fc 감마 R에 대한 인간 Fc 감마 RIIb-증대된 변이체의 결합 프로파일에 영향을 미치지 않음을 가리킨다.

[0882] [실시예 29]

[0883] Fc 감마 RIIb-증대된 Fc 변이체의 세포 영상화 분석

[0884] 실시예 28에 기재된 항체에 의해 형성된 항원-항체 복합체의 세포내 흡수를 평가하기 위해서, 실시예 26에 기재된 세포 영상화 분석을 수행하였다. 신호 포화를 피하기 위해서, 본 실시예에서 상기 항원-항체 복합체를 1.25

mg/mℓ인 항체 농도 및 0.34 mg/mℓ인 항원 농도로 배양 용액 중에 형성시켰다.

[0885] 분석 결과를 도 27에 나타낸다. 인간 Fc 감마 RIIb에 대한 결합 친화성을 증가시킴으로써, 항원-항체 복합체의 세포 흡수가 증가되었다. SG1에 비해 인간 Fc 감마 RIIb에 대한 결합 친화성이 30배 증대된 TT14의 경우에, 세포 내부의 항원 형광 강도는 SG1 경우의 7.5배 증가하였다.

[0886] pI-증가 치환(Q311R/D413K 및 Q311R/P343R)은 상기 pI-증가 치환을 함유하지 않는 변이체들에 비해 인간 Fc 감마 RIIb에 대한 결합 친화성을 약 0.5배 감소시켰지만, pI 증가된 치환을 갖는 Fc 변이체의 항원 항체 복합체의 세포 흡수는 pI 증가된 치환이 없는 Fc 변이체에 비해 증가되었다. TT33은 SG1에 비해 세포내로의 항원 항체 흡수에서 36배 증가를 보이는 반면, 그의 모 TT14는 세포 흡수에서 7.5배 증가를 나타낸다. 더욱 또한, TT33은 시노몰구스 원숭이에서 강한 일소를 나타내는 SG1071, SG1074, SG1077, SG1079, SG1089 및 SG1081에 비해 세포내로 필적하는 항원-항체 복합체의 세포 흡수를 나타낸다. 이러한 결과는 Fc 감마 RIIb 증대된 Fc 변이체와 pI 증대된 치환의 조합이 항원 일소에 강력한 도구임을 암시한다.

[0887] [실시예 30]

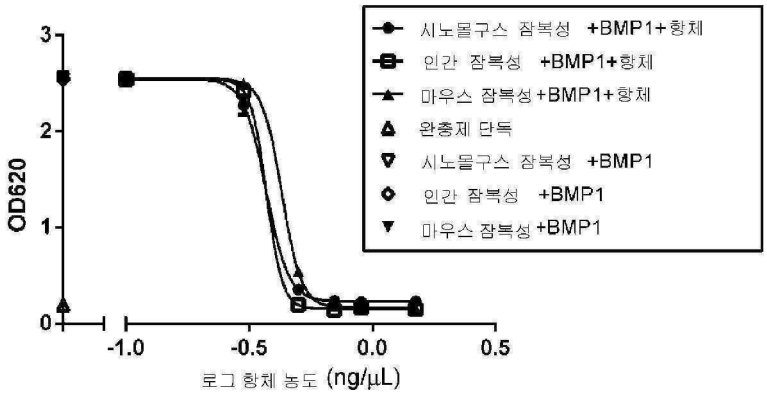
[0888] 항체 발현 벡터의 제조; 및 항체의 발현 및 정제

[0889] 항체 가변 영역의 H 쇄 및 L 쇄의 뉴클레오타이드 서열을 암호화하는 전장 유전자의 합성을 어셈블(Assemble) PCR 등을 사용하여 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 제조 방법에 의해 수행하였다. 아미노산 치환의 도입은 PCR 등을 사용하여 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법에 의해 수행하였다. 상기 획득된 플라스미드 단편을 동물세포 발현 벡터내에 삽입하고, H-쇄 발현 벡터 및 L-쇄 발현 벡터를 생성시켰다. 상기 획득된 발현 벡터의 뉴클레오타이드 서열을 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법에 의해 측정하였다. 상기 생성된 플라스미드를 항체 발현을 위해 인간 배아 신장암 세포(인비트로젠)로부터 유래된 HEK293H 세포주 또는 프리스타일 293 세포(인비트로젠)내로 일시적으로 도입시켰다. 상기 획득된 배양 상등액을 수집하고, 이어서 0.22 μm 밀렉스(MILLEX)(R)-GV 필터(밀리포어), 또는 0.45 μm 밀렉스(R)-GV 필터(밀리포어)에 통과시켜 배양 상등액을 수득하였다. 항체를 상기 수득된 배양 상등액으로부터 rprotein A 세파로스 패스트 플로우(rProtein A Sepharose Fast Flow)(지이 헬쓰케어) 또는 프로테인 G 세파로스 4 패스트 플로우(지이 헬쓰케어)를 사용하여 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법에 의해 정제하였다. 상기 정제된 항체들의 비교를 위해서, 280 nm에서의 그들의 흡광도를 분광광도계를 사용하여 측정하였다. 상기 획득된 값으로부터, PACE와 같은 방법에 의해 계산된 소광 계수를 사용하여 항체 농도를 계산하였다(문헌[Protein Sci. 4:2411-2423(1995)]).

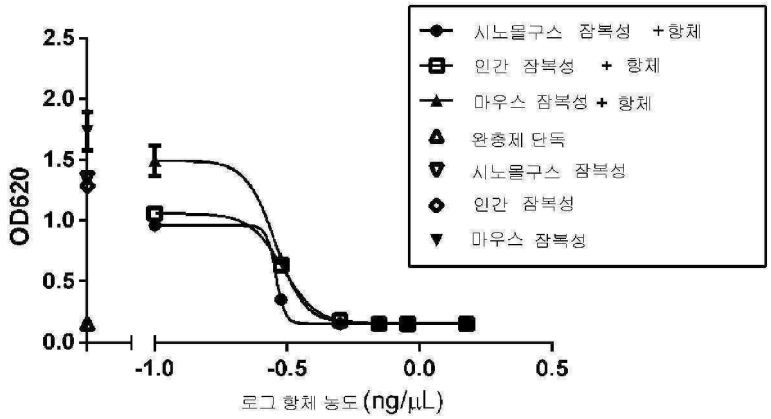
[0890] 상기 발명을 이해의 명확성을 목적으로 예시 및 실시예에 의해 일부 상세히 기재하였지만, 상기 기재 및 실시예들을 본 발명의 범위를 제한하는 것으로서 해석해서는 안 된다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 과학문헌의 개시는 그들의 내용 전체가 참고로 명백히 인용된다.

도면

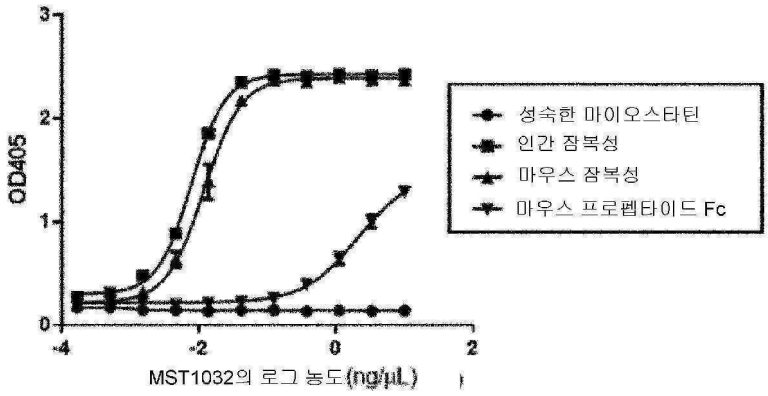
도면1



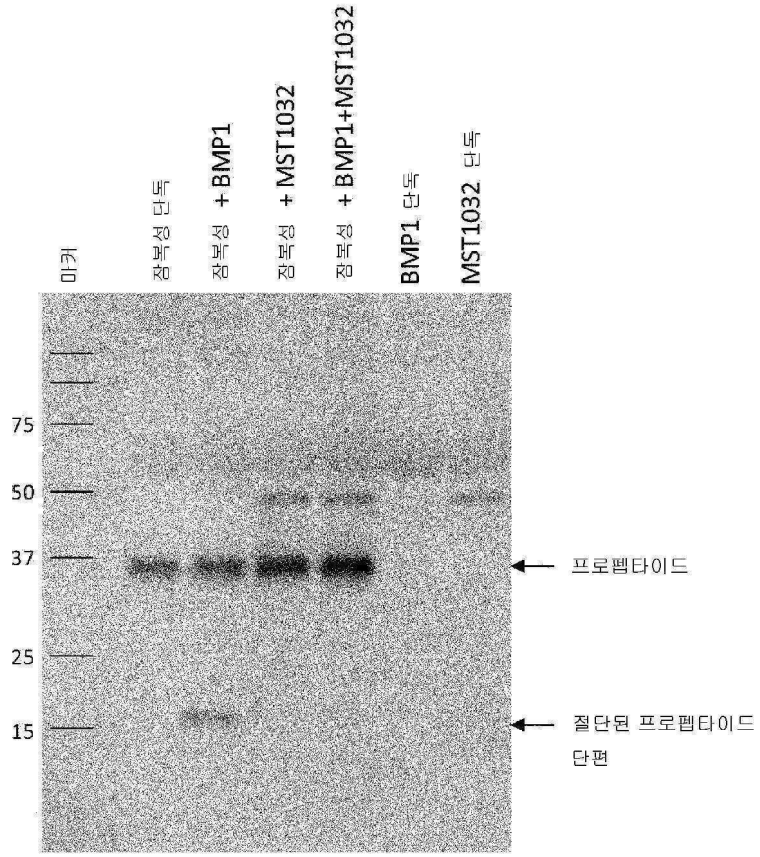
도면2


시노몰구스 잠복성 +항체
인간 잠복성 + 항체
마우스 잠복성 + 항체
완충제 단독
시노몰구스 잠복성
인간 잠복성
마우스 잠복성
OD620
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-1.0
-0.5
0.0
0.5
로그 항체 농도 (ng/μL)

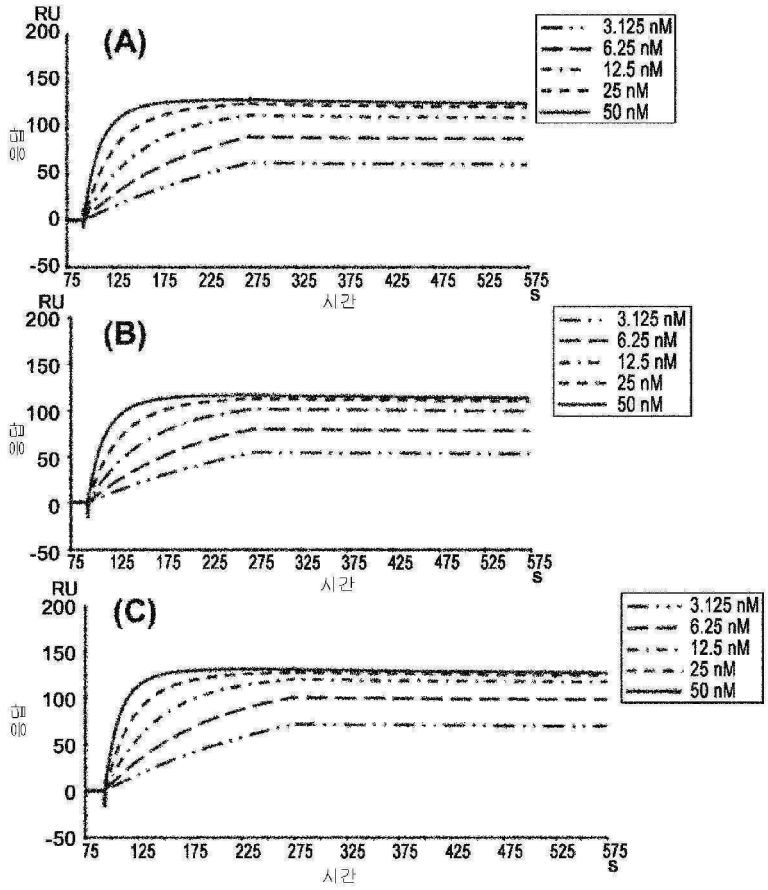
도면3


성숙한 마이오스타틴
인간 잠복성
마우스 잠복성
마우스 프로펩타이드 Fc
OD405
3
2
1
0
-4
-2
0
2
MST1032의 로그 농도(ng/μL)

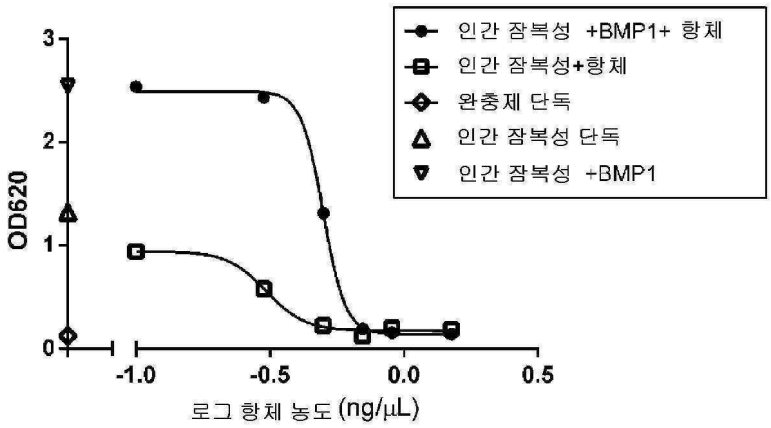
도면4


마커
장복성 단독
장복성 + BMP1
장복성 + MST1032
장복성 + BMP1+MST1032
BMP1 단독
MST1032 단독
75
50
37
25
15
프로펩타이드
절단된 프로펩타이드
단편

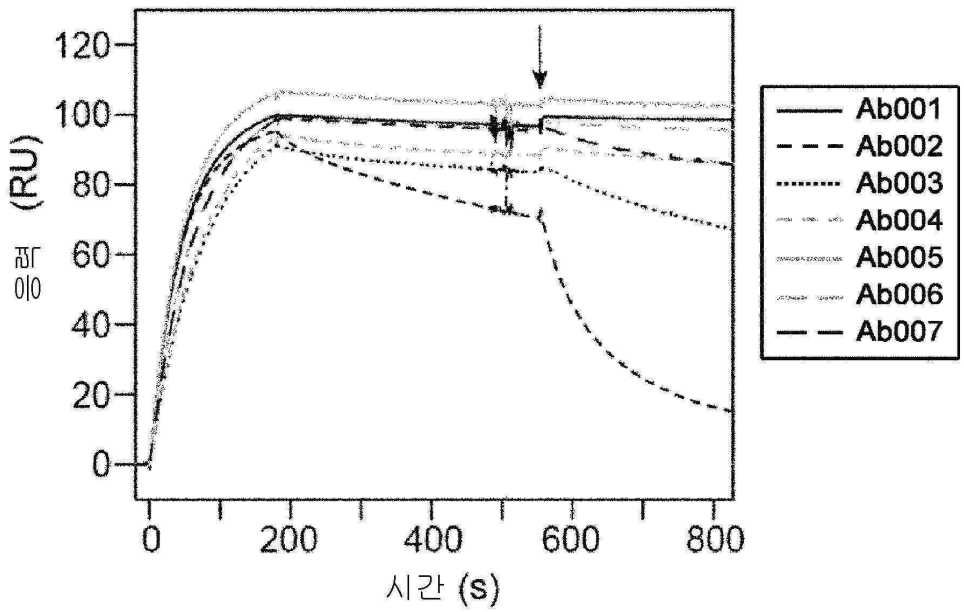
도면5


RU
(A)
3.125 nM
6.25 nM
12.5 nM
25 nM
50 nM
200
150
100
50
0
-50
75 125 175 225 275 325 375 425 475 525 575
s
시간
RU
(B)
3.125 nM
6.25 nM
12.5 nM
25 nM
50 nM
시간
RU
(C)
3.125 nM
6.25 nM
12.5 nM
25 nM
50 nM
시간

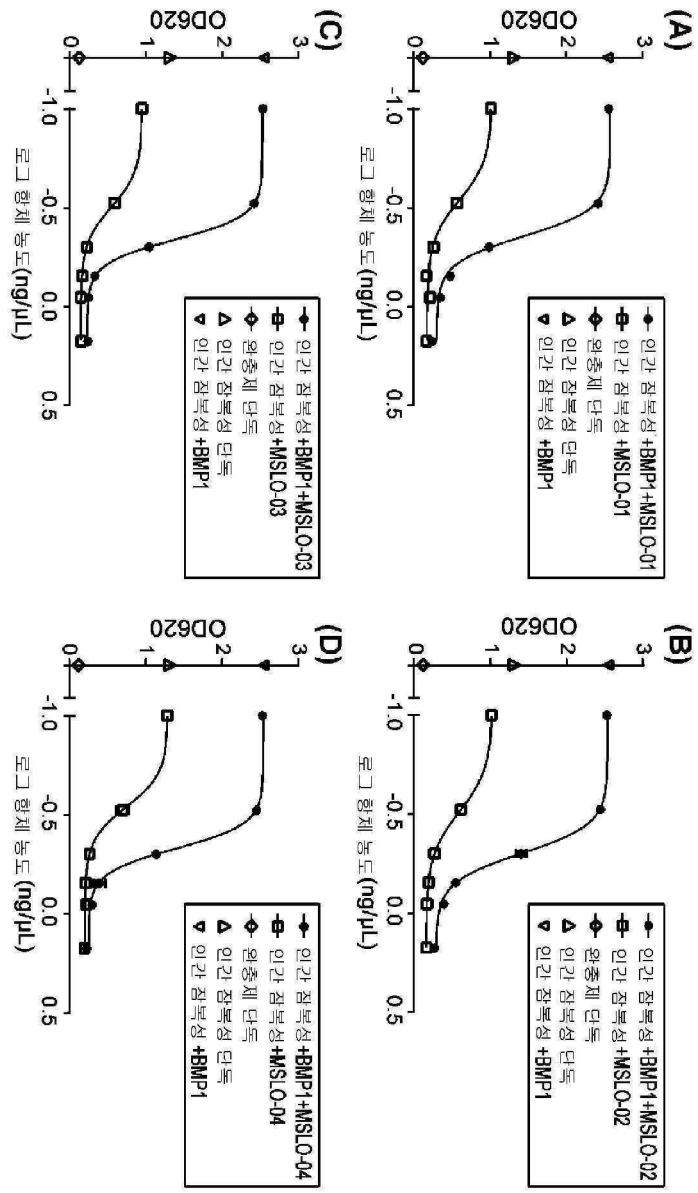
도면6


인간 잠복성 +BMP1+ 항체
인간 잠복성+항체
완충제 단독
인간 잠복성 단독
인간 잠복성 +BMP1
OD620
3
2
1
0
-1.0
-0.5
0.0
0.5
로그 항체 농도 (ng/μL)

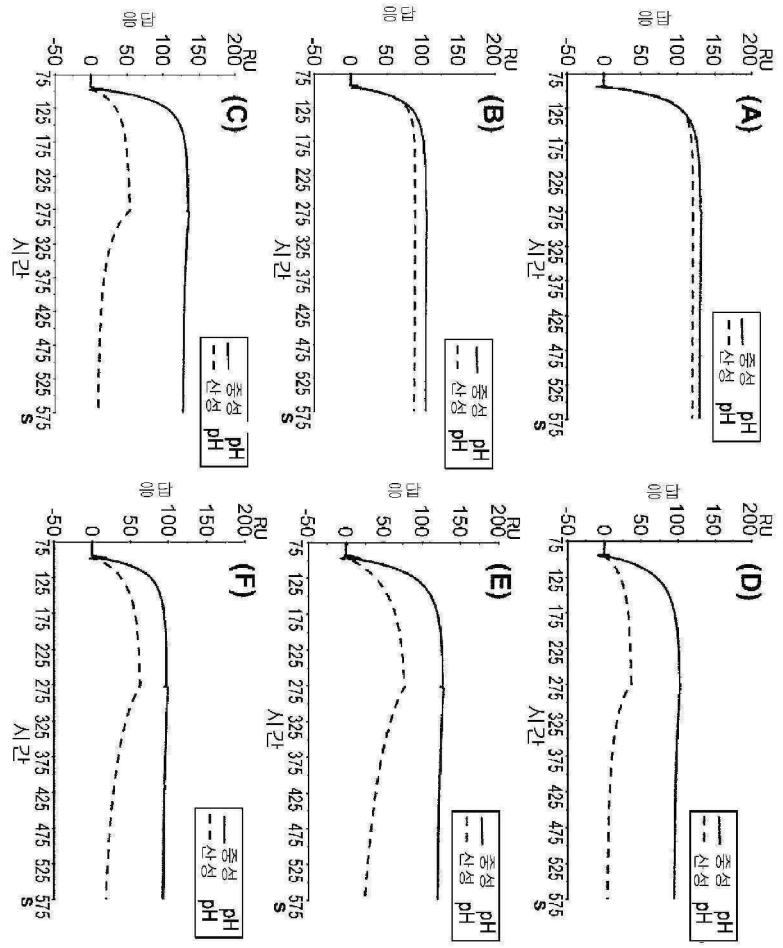
도면7


120
100
80
60
40
20
0
(RU)
응답
0
200
400
600
800
시간 (s)
Ab001
Ab002
Ab003
Ab004
Ab005
Ab006
Ab007

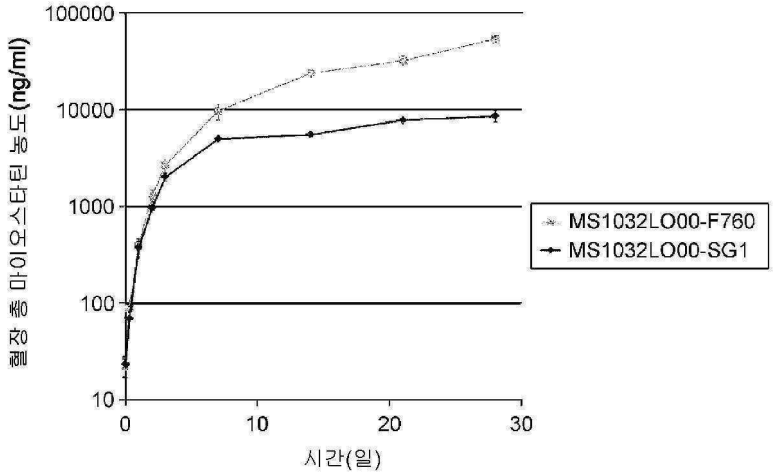
도면8


(A)
OD620
로그 항체 농도(ng/μL)
인간 잠복성 +BMP1+MSLO-01
완충제 단독
인간 잠복성 단독
인간 잠복성 +BMP1
(B)
OD620
로그 항체 농도(ng/μL)
인간 잠복성 +BMP1+MSLO-02
완충제 단독
인간 잠복성 단독
인간 잠복성 +BMP1
(C)
OD620
로그 항체 농도(ng/μL)
인간 잠복성 +BMP1+MSLO-03
완충제 단독
인간 잠복성 단독
인간 잠복성 +BMP1
(D)
OD620
로그 항체 농도(ng/μL)
인간 잠복성 +BMP1+MSLO-04
완충제 단독
인간 잠복성 단독
인간 잠복성 +BMP1

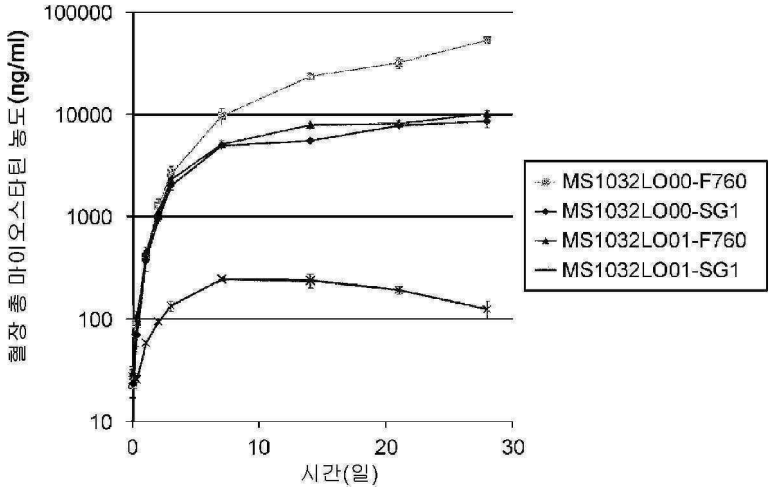
도면9


(A)
(B)
(C)
(D)
(E)
(F)
RU
시간
s
중성 pH
산성 pH

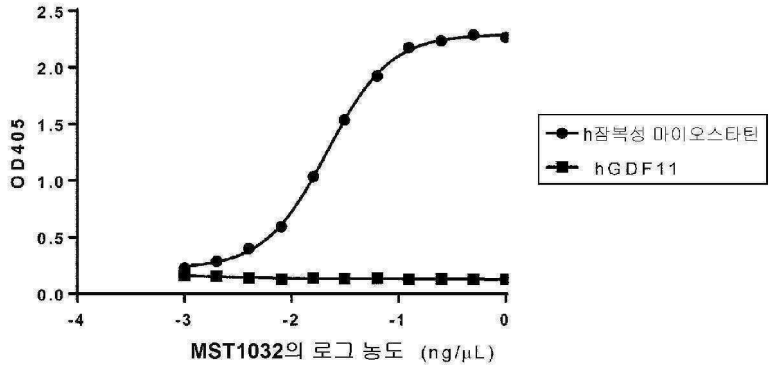
도면10


혈장 총 마이오스타틴 농도(ng/ml)
시간(일)
MS1032LO00-F760
MS1032LO00-SG1

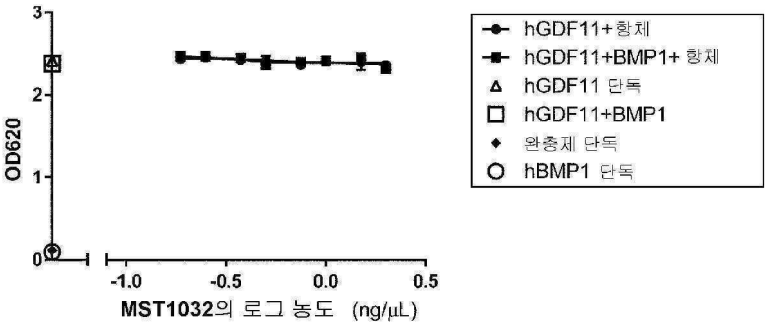
도면11



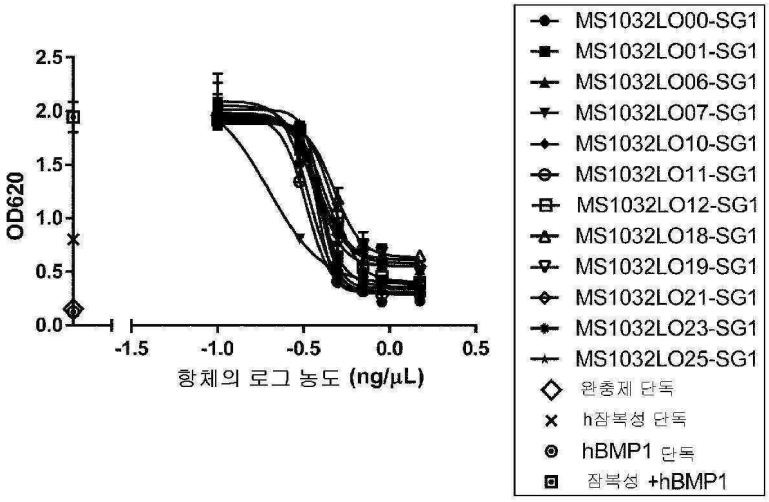
도면12



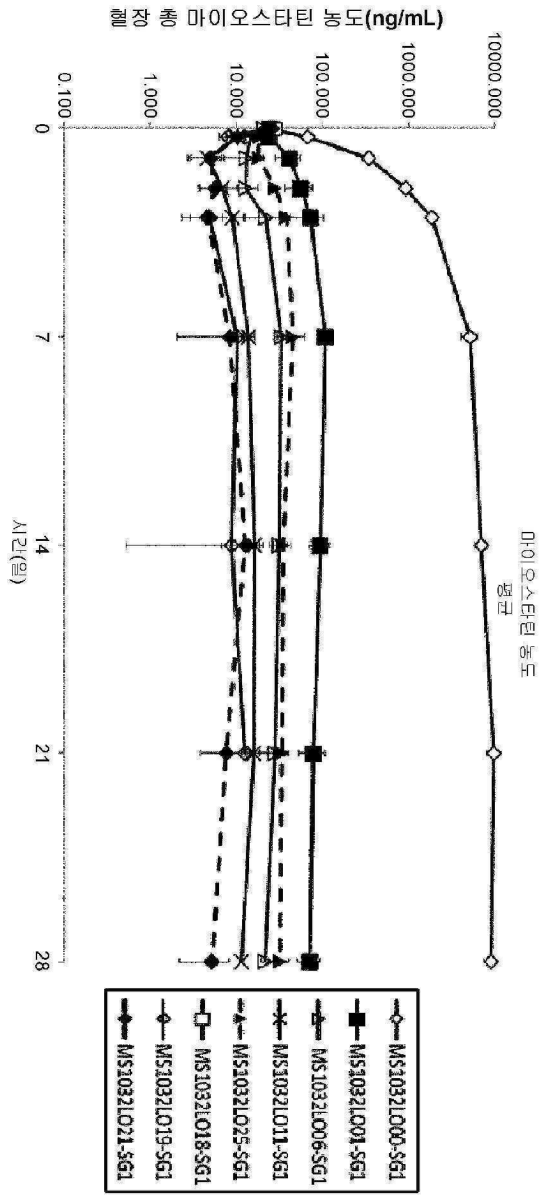
도면13



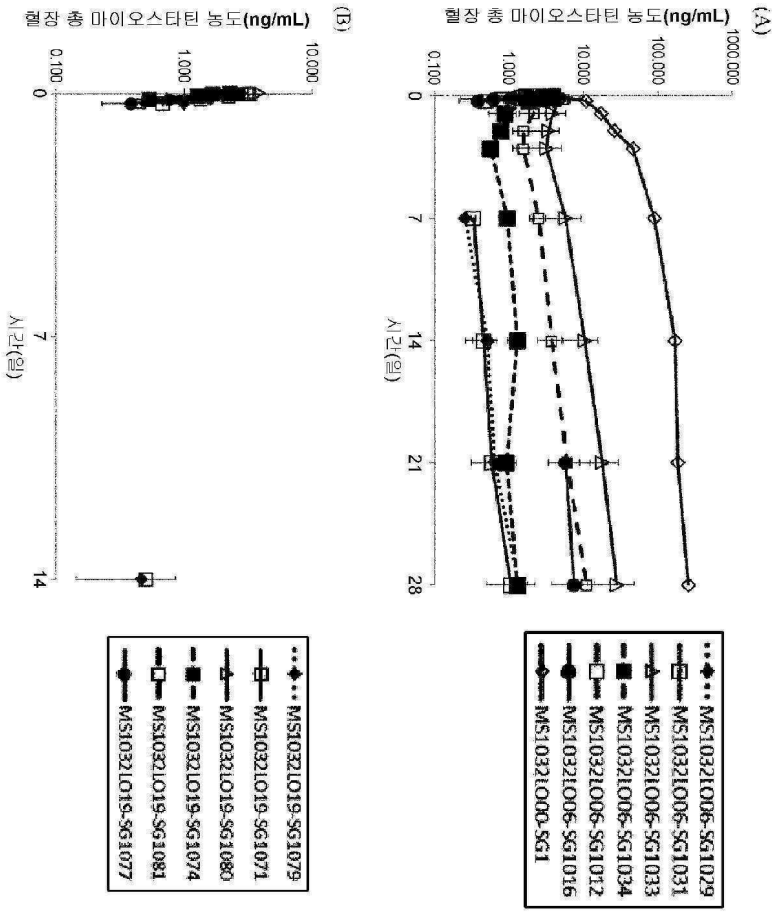
도면14


2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
OD620
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
0.5
항체의 로그 농도 (ng/μL)
MS1032LO00-SG1
MS1032LO01-SG1
MS1032LO06-SG1
MS1032LO07-SG1
MS1032LO10-SG1
MS1032LO11-SG1
MS1032LO12-SG1
MS1032LO18-SG1
MS1032LO19-SG1
MS1032LO21-SG1
MS1032LO23-SG1
MS1032LO25-SG1
완충제 단독
h잠복성 단독
hBMP1 단독
잠복성 +hBMP1

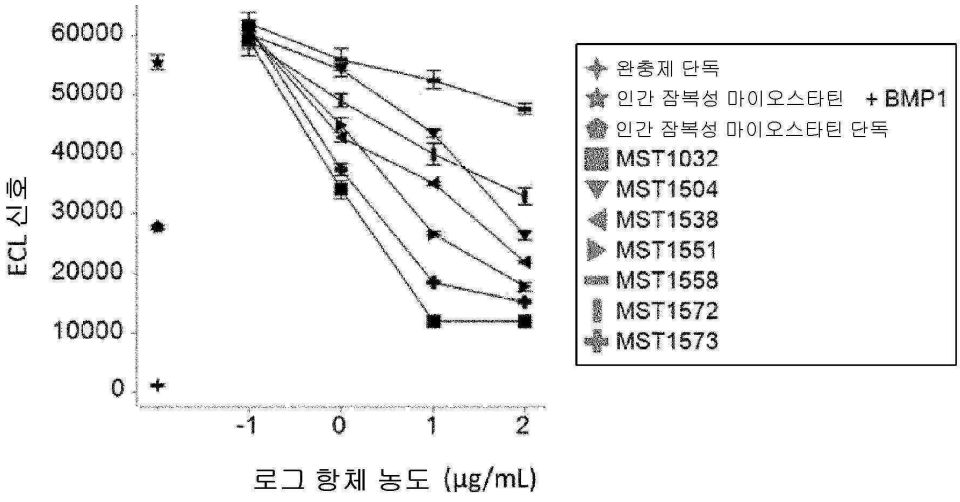
도면15


혈장 총 마이오스타틴 농도(ng/mL)
0.100
1.000
10.000
100.000
1000.000
10000.000
0
7
14
21
28
시간(일)
평균 마이오스타틴 농도
MS1032LO00-SG1
MS1032LO01-SG1
MS1032LO06-SG1
MS1032LO11-SG1
MS1032LO25-SG1
MS1032LO18-SG1
MS1032LO19-SG1
MS1032LO21-SG1

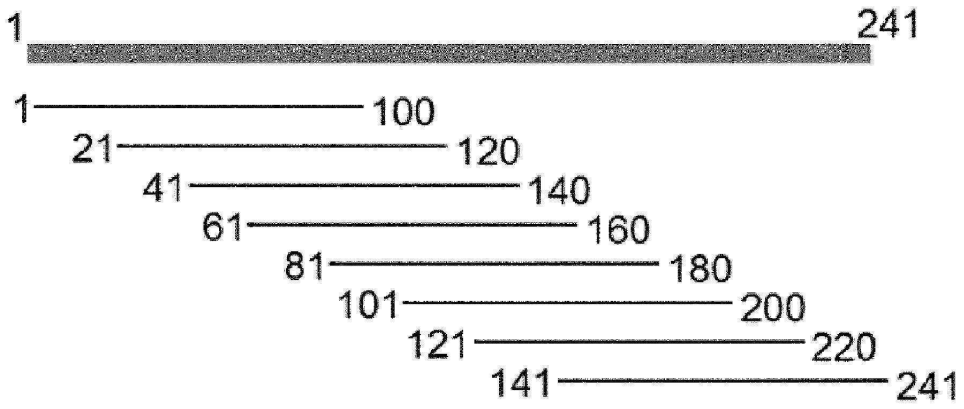
도면16


혈장 총 마이오스타틴 농도(ng/mL)
(B)
0.100
1.000
10.000
0
7
14
시간(일)
MS1032LO19-SG1079
MS1032LO19-SG1071
MS1032LO19-SG1080
MS1032LO19-SG1074
MS1032LO19-SG1081
MS1032LO19-SG1077
혈장 총 마이오스타틴 농도(ng/mL)
(A)
0.100
1.000
10.000
100.000
1000.000
0
7
14
21
28
시간(일)
MS1032LO06-SG1029
MS1032LO06-SG1031
MS1032LO06-SG1033
MS1032LO06-SG1034
MS1032LO06-SG1012
MS1032LO06-SG1016
MS1032LO00-SG1

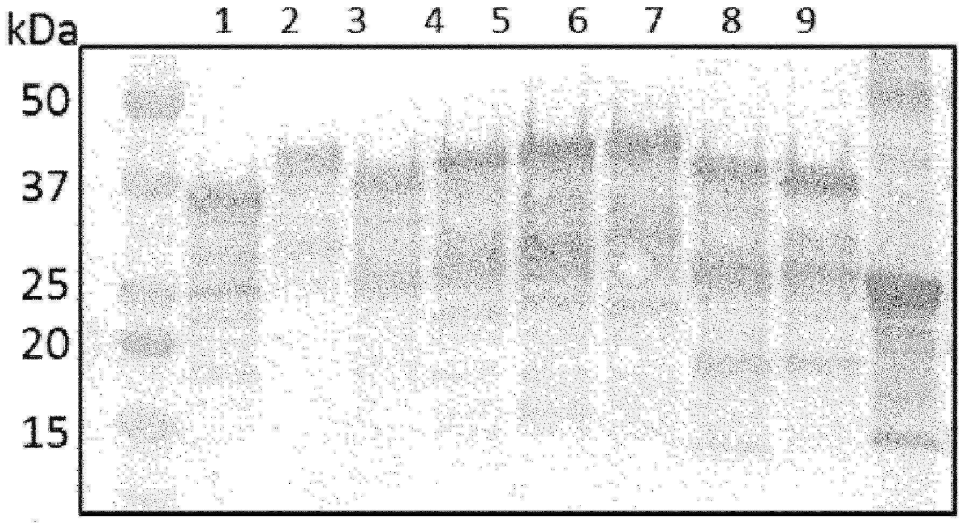
도면17


60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
ECL 신호
-1
0
1
2
로그 항체 농도 (μg/mL)
완충제 단독
인간 잠복성 마이오스타틴 + BMP1
인간 잠복성 마이오스타틴 단독
MST1032
MST1504
MST1538
MST1551
MST1558
MST1572
MST1573

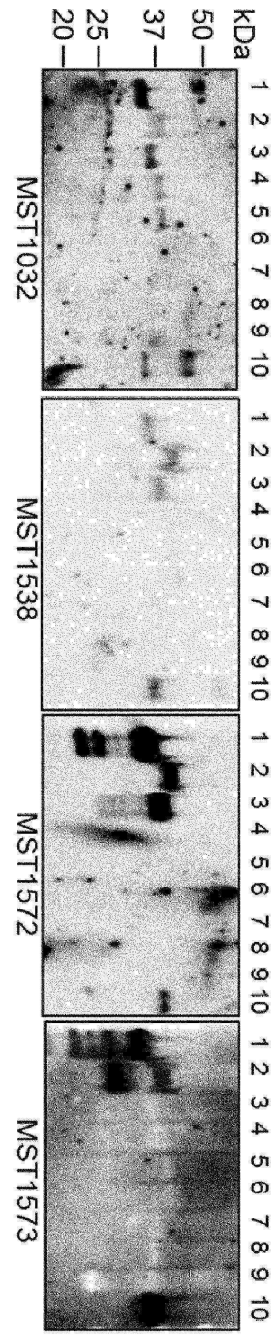
도면18a


1
241
1
100
21
120
41
140
61
160
81
180
101
200
121
220
141
241

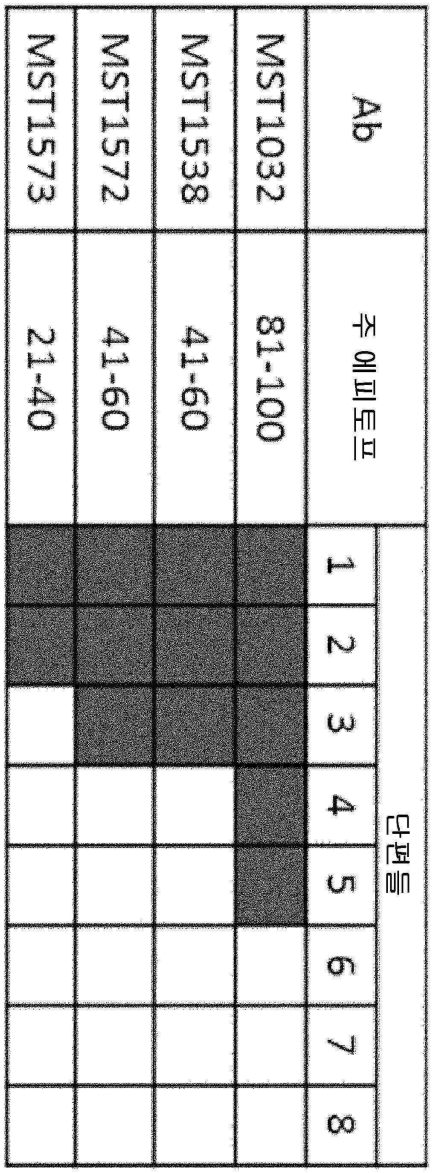
도면18b


kDa
1 2 3 4 5 6 7 8 9
50
37
25
20
15

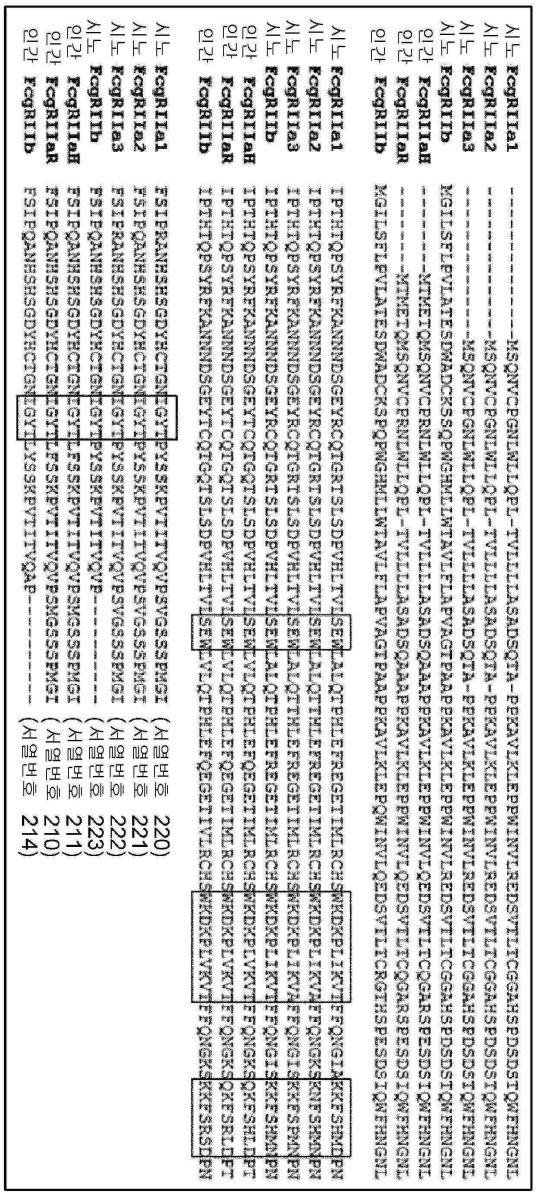
도면18c


kDa
50
37
25
20
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
MST1032
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
MST1538
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
MST1572
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
MST1573

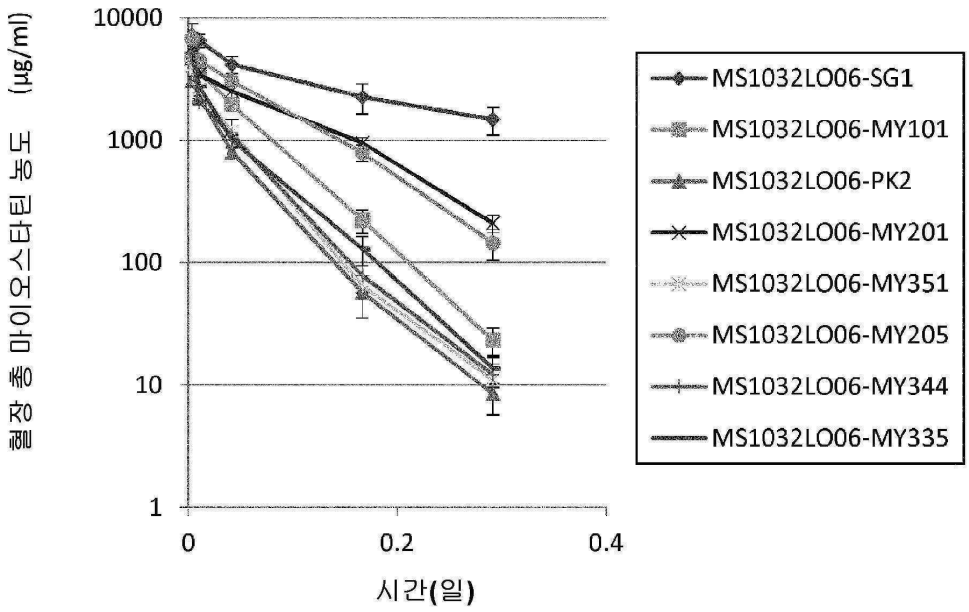
도면18d


Ab
추 에피토프
단편들
MST1032
81-100
MST1538
41-60
MST1572
41-60
MST1573
21-40
1
2
3
4
5
6
7
8

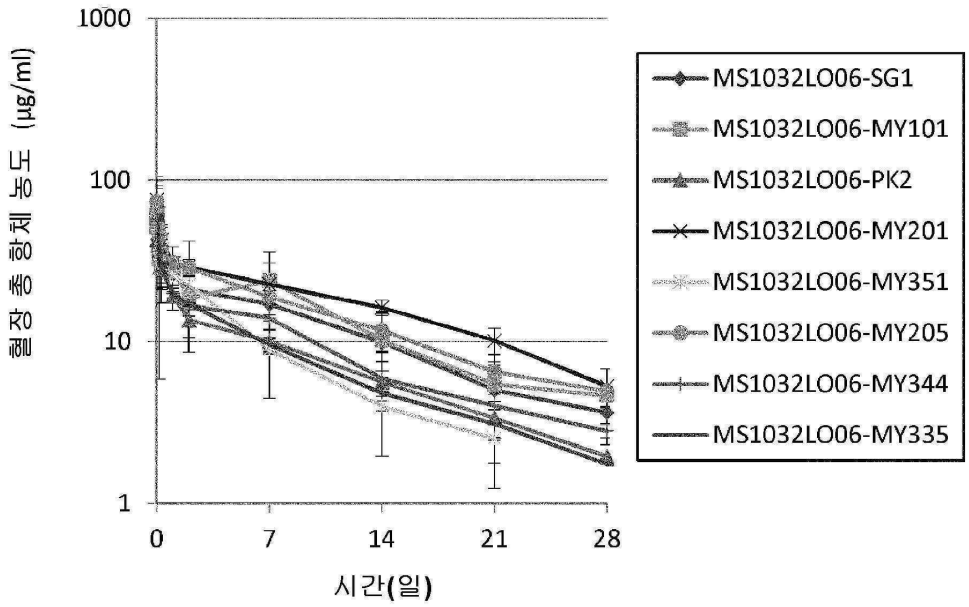
도면19


시노 FcgRIIa1 ----------MSQNVCPGNLWLLQPL-TVLLLLASADSQTA-PPKAVLKLEPPWINVLREDSVTLTCQGARSPESDSIQWFHNGNL
시노 FcgRIIa2 ----------MSQNVCPGNLWLLQPL-TVLLLLASADSQTA-PPKAVLKLEPPWINVLREDSVTLTCGGAHSPDSDSIQWFHNGNL
시노 FcgRIIa3 ----------MSQNVCPGNLWLQPL-TVLLLLASADSQTA-PPKAVLKLEPPWINVLREDSVTLTCGGAHSPDSDSIQWFHNGNL
시노 FcgRIIb MGILSFLPVLATESDWADCKSPQPWGHMLLWTAVLFLAPVAGTPAAPPKAVLKLEPPWINVLREDSVTLTCGGAHSPDSDSIQWFHNGNL
인간 FcgRIIaH ----------MTMETQMSQNVCPRNLWLLQPL-TVLLLLASADSQAAAPPKAVLKLEPPWINVLQEDSVTLTCQGARSPESDSIQWFHNGNL
인간 FcgRIIaR ----------MTMETQMSQNVCPRNLWLLQFL-TVLLLLASADSQAAAPPKAVLKLEPQWINVLQEDSVTLTCQGARSPESDSIQWFHNGNL
인간 FcgRIIb MGILSFLPVLATESDWADCKSPQPWGHMLIWTAVLFLAPVAGIPAAPPKAVLKLEPQWINVLQEDSVTLTCRGTHSPESDSIQWFHNGNL
시노 FcgRIIa1 IPTHTQPSYRFKANNNDSGEYRCQTGRTSLSDPVHLTVLSEWLALQTPHLEFREGETIMLRCHSWKDKPLIKVTFFQNGIAKKFSHMDPN
시노 FcgRIIa2 IPTHTQPSYRFKANNNDSGEYRCQTGRTSLSDPVHLTVLSEWLALQTIHLEFREGETIMLRCHSWKDKPLIKVAFFQNGKSKNFSHMNPN
시노 FcgRIIa3 IPTHTQPSYRFKANNNDSGEYRCQTGRTSLSDPVHLTVLSEWLALQTIHLEFREGETIMLRCHSWKDKPLIKVAFFQNGISKKFSPMNPN
시노 FcgRIIb IPTHTQPSYRFKANNNDSGEYRCQTGATSLSDPVHLTVLSEWLALQTPHLEFREGETIMLRCHSWKDKPLIKVTFFQNGISKKFSRMNPN
인간 FcgRIIaH IPTHTQPSYRFKANNNDSGEYTCQTGQTSLSDPVHLTVLSEWLVLQTPHLEFQEGETIMLRCHSWKDKPLVKVTFFQNGKSKKFSRSDPN
인간 FcgRIIaR IPTHTQPSYRFKANNNDSGEYICQTGQTSLSDPVHLTVLSEWLVLQTPHLEFQEGEIIMLRCHSWKDKPLVKVIFFQNGKSQKFSRLDPT
인간 FcgRIIb IPTHTQPSYRFKANNNDSGEVTCQTGQTSLSDPVHLTVLSEWLVLQTPHLEFQEGETIVLRCHSWKDKPLVKVIFFQNGKSKKFSRSDPN
시노 FcgRIIa1 FSIPRANHSHSGDYHCTGNIGYTLYSSKPVTITVQVPSVGSSSPMGI (서열번호 220)
시노 FcgRIIa2 FSIPQANHSHSGDYHCTGNIGYTPYSSKPVTITVQVPSVGSSSPMGI (서열번호 221)
시노 FcgRIIa3 FSIPRANHSHSGDYHCTGNIGYTPYSSKPVTITVQVPSVGSSSPMGI (서열번호 222)
시노 FcgRIIb FSIPQANHSHSGDYHCTGNIGYTPYSSKPVTITVQVP---------- (서열번호 223)
인간 FcgRIIaH FSIPQANHSHSGDYHCTGNIGYTLFSSKPVTITVQVPSMGSSSPMGI (서열번호 211)
인간 FcgRIIaR FSIPQANHSHSGDYHCTGNIGYTLFSSKPVTITVQVPSMGSSSPMGI (서열번호 210)
인간 FcgRIIb FSIPQANHSHSGDYHCTGNIGYTLXSSKPVTITVQAP---------- (서열번호 214)

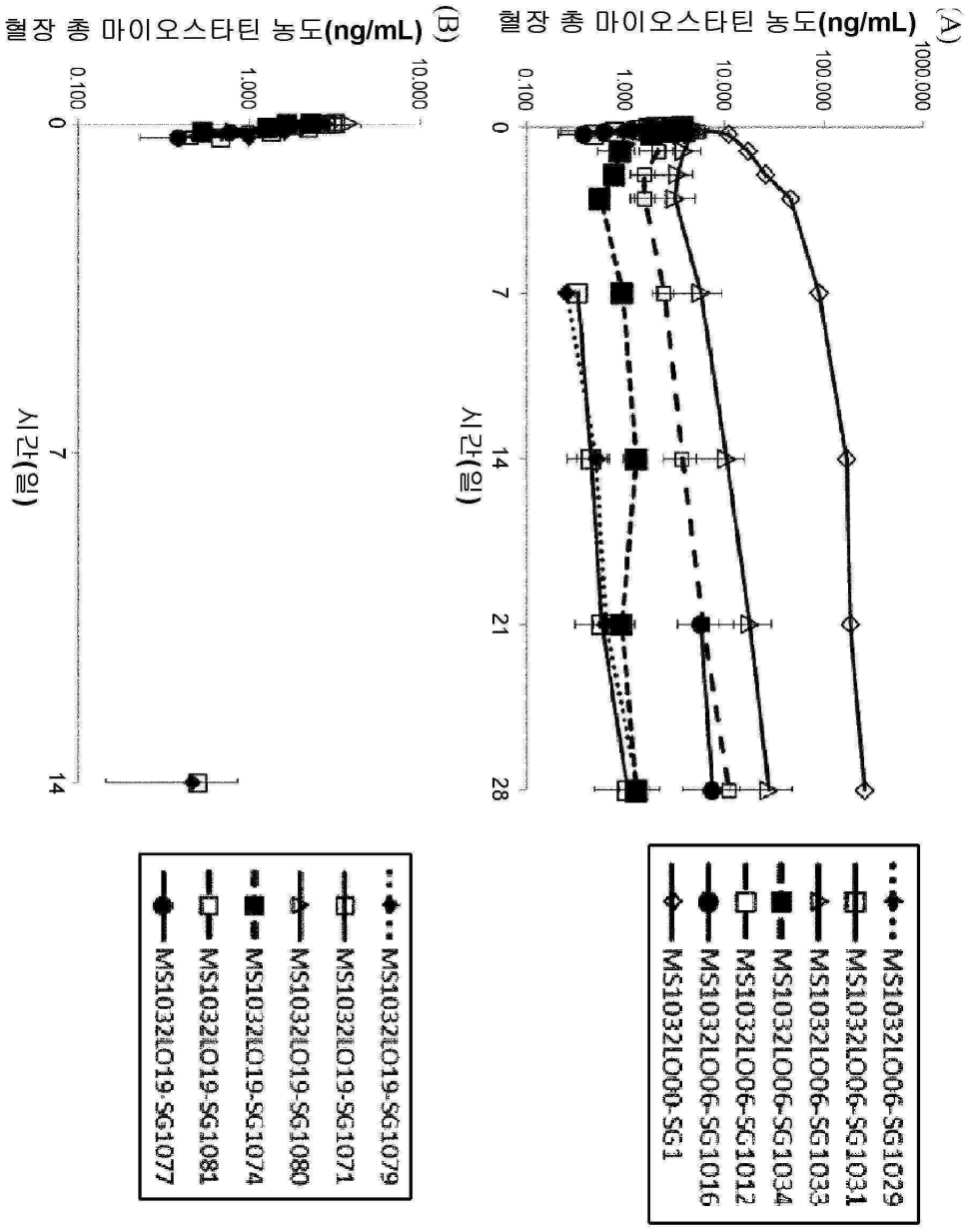
도면20


혈장 총 마이오스타틴 농도 (μg/ml)
10000
1000
100
10
1
0
0.2
0.4
시간(일)
MS1032LO06-SG1
MS1032LO06-MY101
MS1032LO06-PK2
MS1032LO06-MY201
MS1032LO06-MY351
MS1032LO06-MY205
MS1032LO06-MY344
MS1032LO06-MY335

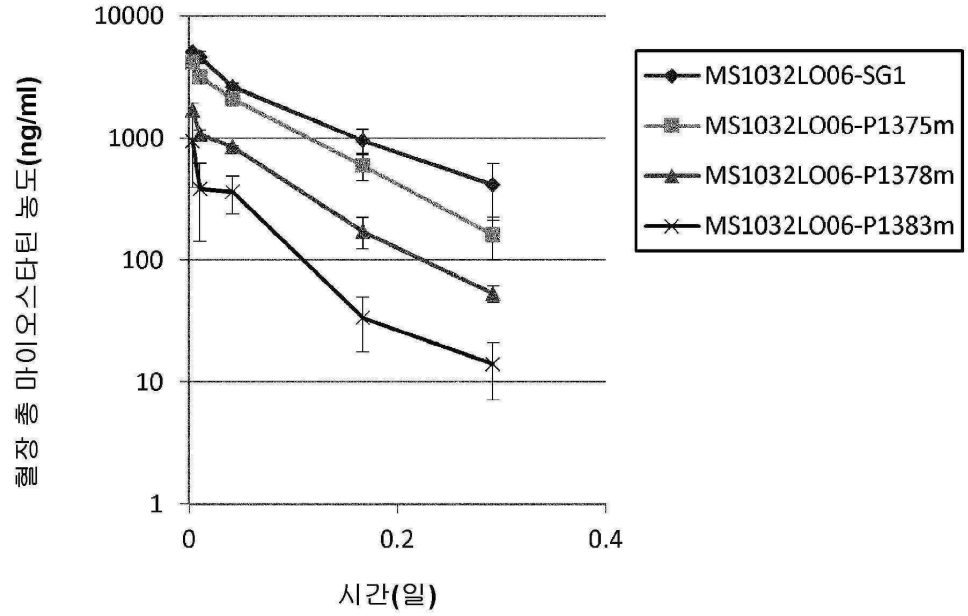
도면21


혈장 총 항체 농도 (μg/ml)
1000
100
10
1
0
7
14
21
28
시간(일)
MS1032LO06-SG1
MS1032LO06-MY101
MS1032LO06-PK2
MS1032LO06-MY201
MS1032LO06-MY351
MS1032LO06-MY205
MS1032LO06-MY344
MS1032LO06-MY335

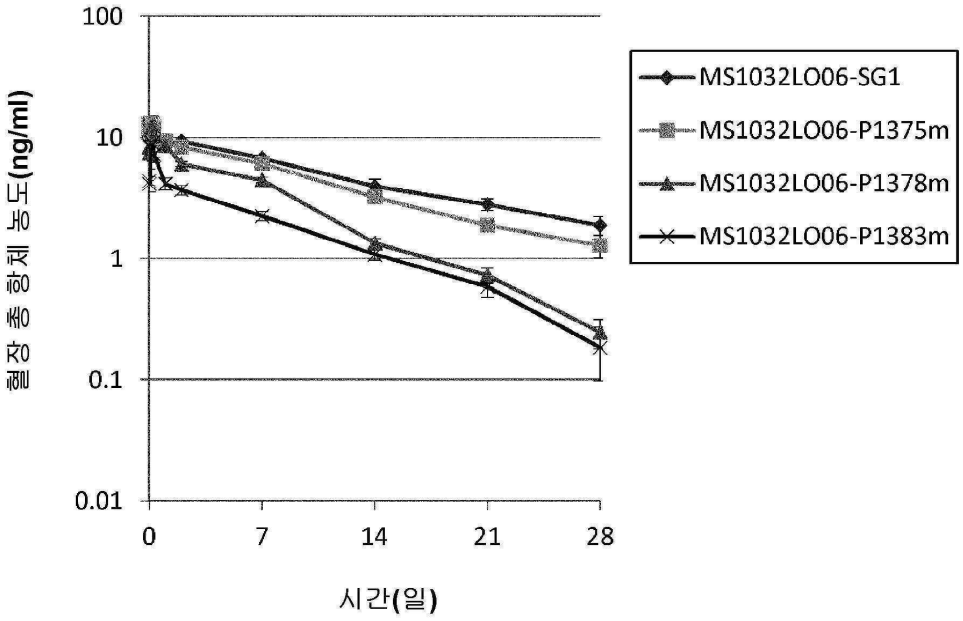
도면22


(A)
혈장 총 마이오스타틴 농도(ng/mL)
0.100
1.000
10.000
100.000
1000.000
0
7
14
21
28
시간(일)
MS1032LO06-SG1029
MS1032LO06-SG1031
MS1032LO06-SG1033
MS1032LO06-SG1034
MS1032LO06-SG1012
MS1032LO06-SG1016
MS1032LO00-SG1
(B)
혈장 총 마이오스타틴 농도(ng/mL)
0.100
1.000
10.000
0
7
14
시간(일)
MS1032LO19-SG1079
MS1032LO19-SG1071
MS1032LO19-SG1080
MS1032LO19-SG1074
MS1032LO19-SG1081
MS1032LO19-SG1077

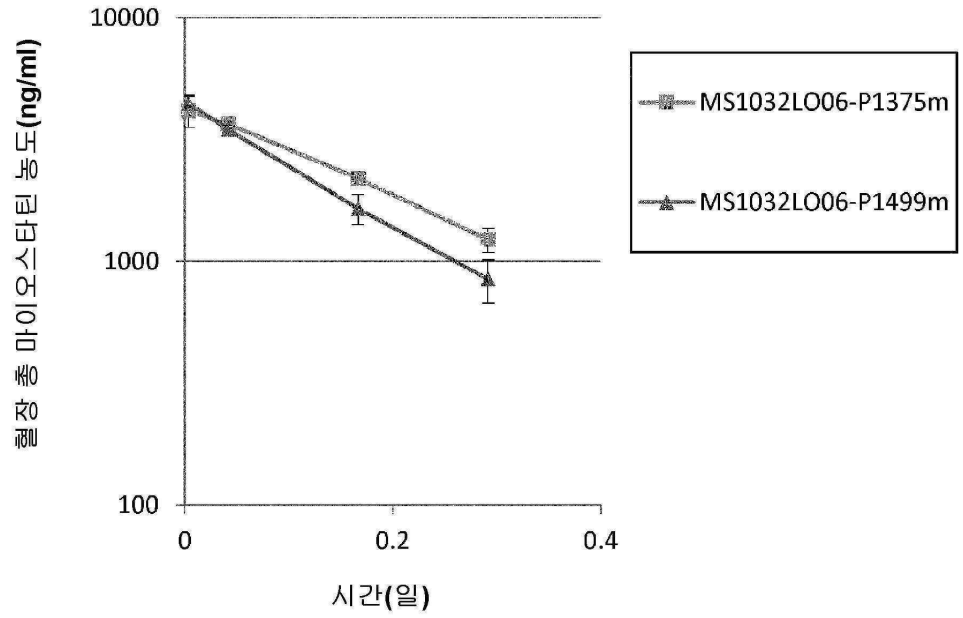
도면23a


10000
1000
100
10
1
0
0.2
0.4
혈장 총 마이오스타틴 농도(ng/ml)
시간(일)
MS1032LO06-SG1
MS1032LO06-P1375m
MS1032LO06-P1378m
MS1032LO06-P1383m

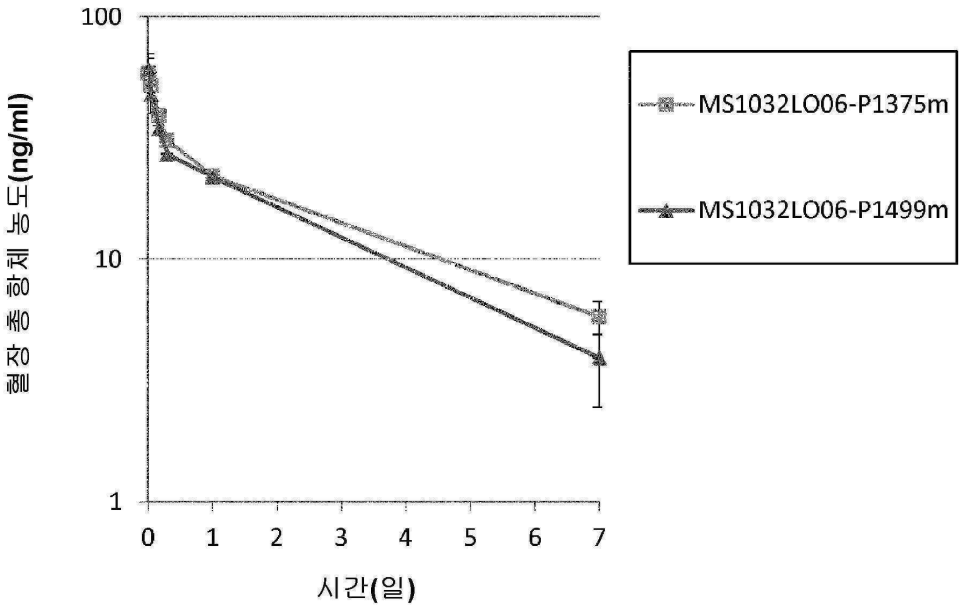
도면23b


100
10
1
0.1
0.01
0
7
14
21
28
혈장 총 항체 농도(ng/ml)
시간(일)
MS1032LO06-SG1
MS1032LO06-P1375m
MS1032LO06-P1378m
MS1032LO06-P1383m

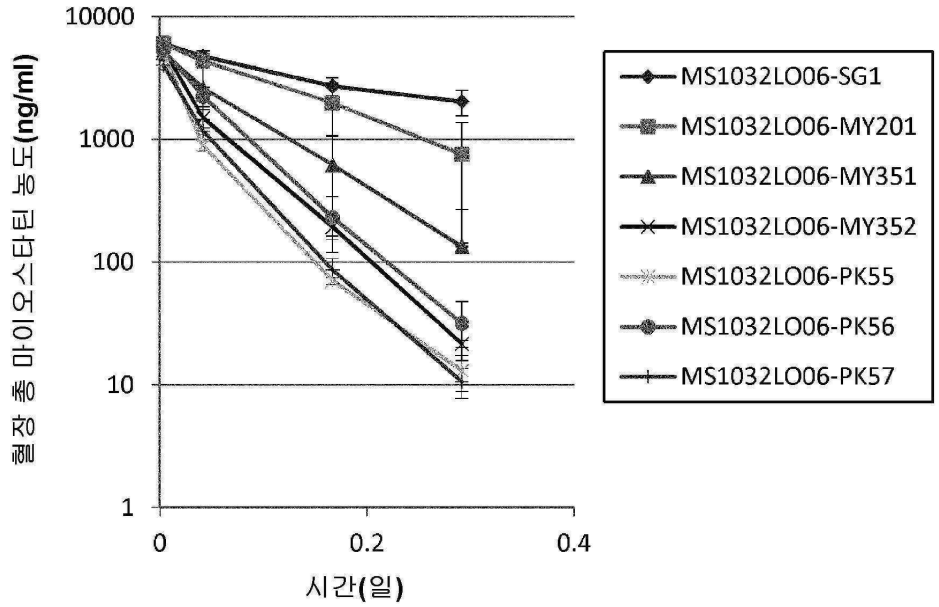
도면24a


10000
1000
100
0
0.2
0.4
혈장 총 마이오스타틴 농도(ng/ml)
시간(일)
MS1032LO06-P1375m
MS1032LO06-P1499m

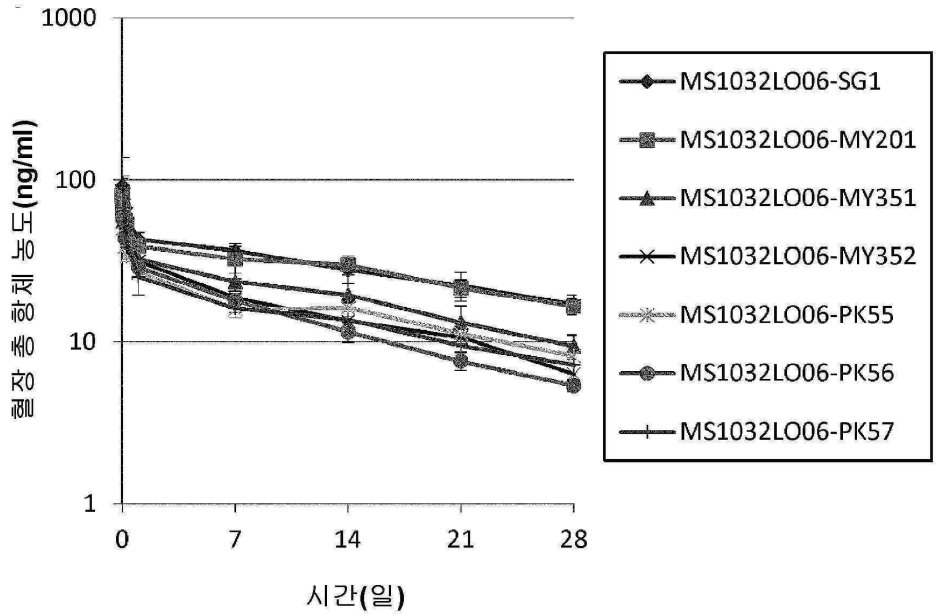
도면24b


100
10
1
0
1
2
3
4
5
6
7
혈장 총 항체 농도(ng/ml)
시간(일)
MS1032LO06-P1375m
MS1032LO06-P1499m

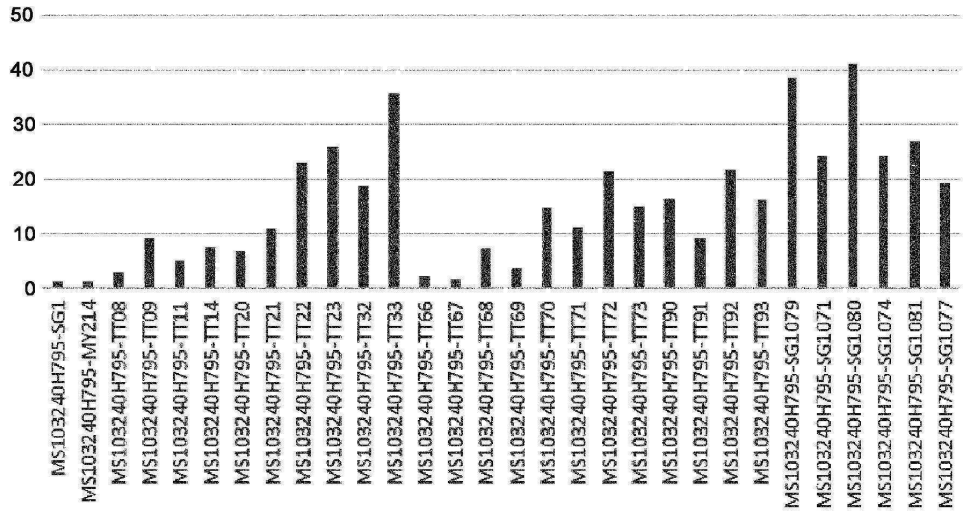
도면25


10000
1000
100
10
1
0
0.2
0.4
혈장 총 마이오스타틴 농도(ng/ml)
시간(일)
MS1032LO06-SG1
MS1032LO06-MY201
MS1032LO06-MY351
MS1032LO06-MY352
MS1032LO06-PK55
MS1032LO06-PK56
MS1032LO06-PK57

도면26


1000
100
10
1
0
7
14
21
28
혈장 총 항체 농도(ng/ml)
시간(일)
MS1032LO06-SG1
MS1032LO06-MY201
MS1032LO06-MY351
MS1032LO06-MY352
MS1032LO06-PK55
MS1032LO06-PK56
MS1032LO06-PK57

도면27



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

<120> ANTI-MYOSTATIN ANTIBODIES, POLYPEPTIDES CONTAINING VARIANT Fc REGIONS, AND METHODS OF USE

<130> C1-A1413P

<150> JP 2014-257636

<151> 2014-12-19

<160> 381

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 375

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Gln Lys Leu Gln Leu Cys Val Tyr Ile Tyr Leu Phe Met Leu Ile
1 5 10 15

Val Ala Gly Pro Val Asp Leu Asn Glu Asn Ser Glu Gln Lys Glu Asn
20 25 30

Val Glu Lys Glu Gly Leu Cys Asn Ala Cys Thr Trp Arg Gln Asn Thr
35 40 45

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

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

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

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

275 280 285
Asp Phe Glu Ala Phe Gly Trp Asp Trp Ile Ile Ala Pro Lys Arg Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr Lys Met Ser Pro Ile Asn Met Leu Tyr

340 345 350

Phe Asn Gly Lys Glu Gln Ile Ile Tyr Gly Lys Ile Pro Ala Met Val

355 360 365

Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser

370 375

<210> 2

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Asp Phe Gly Leu Asp Cys Asp Glu His Ser Thr Glu Ser Arg Cys Cys

1 5 10 15

Arg Tyr Pro Leu Thr Val Asp Phe Glu Ala Phe Gly Trp Asp Trp Ile

20 25 30

Ile Ala Pro Lys Arg Tyr Lys Ala Asn Tyr Cys Ser Gly Glu Cys Glu

35 40 45

Phe Val Phe Leu Gln Lys Tyr Pro His Thr His Leu Val His Gln Ala

50 55 60

Asn Pro Arg Gly Ser Ala Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr Lys Met Ser

65 70 75 80

Pro Ile Asn Met Leu Tyr Phe Asn Gly Lys Glu Gln Ile Ile Tyr Gly

85 90 95

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

100 105

<210> 3

<211> 375

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<400> 3

Met Gln Lys Leu Gln Leu Cys Val Tyr Ile Tyr Leu Phe Met Leu Ile
1 5 10 15

Val Ala Gly Pro Val Asp Leu Asn Glu Asn Ser Glu Gln Lys Glu Asn
20 25 30

Val Glu Lys Glu Gly Leu Cys Asn Ala Cys Thr Trp Arg Gln Asn Thr
35 40 45

Lys Ser Ser Arg Ile Glu Ala Ile Lys Ile Gln Ile Leu Ser Lys Leu
50 55 60

Arg Leu Glu Thr Ala Pro Asn Ile Ser Lys Asp Ala Ile Arg Gln Leu
65 70 75 80

Leu Pro Lys Ala Pro Pro Leu Arg Glu Leu Ile Asp Gln Tyr Asp Val
85 90 95

Gln Arg Asp Asp Ser Ser Asp Gly Ser Leu Glu Asp Asp Asp Tyr His
100 105 110

Ala Thr Thr Glu Thr Ile Ile Thr Met Pro Thr Glu Ser Asp Phe Leu
115 120 125

Met Gln Val Asp Gly Lys Pro Lys Cys Cys Phe Phe Lys Phe Ser Ser
130 135 140

Lys Ile Gln Tyr Asn Lys Val Val Lys Ala Gln Leu Trp Ile Tyr Leu
145 150 155 160

Arg Pro Val Glu Thr Pro Thr Thr Val Phe Val Gln Ile Leu Arg Leu
165 170 175

Ile Lys Pro Met Lys Asp Gly Thr Arg Tyr Thr Gly Ile Arg Ser Leu
180 185 190

Lys Leu Asp Met Asn Pro Gly Thr Gly Ile Trp Gln Ser Ile Asp Val
195 200 205

Lys Thr Val Leu Gln Asn Trp Leu Lys Gln Pro Glu Ser Asn Leu Gly
210 215 220

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

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

Phe Asn Gly Lys Glu Gln Ile Ile Tyr Gly Lys Ile Pro Ala Met Val
355 360 365
Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser
370 375

<210> 4
<211> 109
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis
<400> 4
Asp Phe Gly Leu Asp Cys Asp Glu His Ser Thr Glu Ser Arg Cys Cys
1 5 10 15
Arg Tyr Pro Leu Thr Val Asp Phe Glu Ala Phe Gly Trp Asp Trp Ile
20 25 30

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

50 55 60

Asn Pro Arg Gly Ser Ala Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr Lys Met Ser
65 70 75 80

Pro Ile Asn Met Leu Tyr Phe Asn Gly Lys Glu Gln Ile Ile Tyr Gly
85 90 95

Lys Ile Pro Ala Met Val Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser
100 105

<210> 5

<211> 376

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 5

Met Met Gln Lys Leu Gln Met Tyr Val Tyr Ile Tyr Leu Phe Met Leu
1 5 10 15

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

Asn Val Glu Lys Glu Gly Leu Cys Asn Ala Cys Ala Trp Arg Gln Asn
35 40 45

Thr Arg Tyr Ser Arg Ile Glu Ala Ile Lys Ile Gln Ile Leu Ser Lys
50 55 60

Leu Arg Leu Glu Thr Ala Pro Asn Ile Ser Lys Asp Ala Ile Arg Gln
65 70 75 80

Leu Leu Pro Arg Ala Pro Pro Leu Arg Glu Leu Ile Asp Gln Tyr Asp
85 90 95

Val Gln Arg Asp Asp Ser Ser Asp Gly Ser Leu Glu Asp Asp Asp Tyr
100 105 110

His Ala Thr Thr Glu Thr Ile Ile Thr Met Pro Thr Glu Ser Asp Phe
115 120 125

Leu Met Gln Ala Asp Gly Lys Pro Lys Cys Cys Phe Phe Lys Phe Ser
130 135 140

Ser Lys Ile Gln Tyr Asn Lys Val Val Lys Ala Gln Leu Trp Ile Tyr
145 150 155 160

Leu Arg Pro Val Lys Thr Pro Thr Thr Val Phe Val Gln Ile Leu Arg
165 170 175

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

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

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

Val Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser
370 375

<210> 6
<211> 109
<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 6

Asp Phe Gly Leu Asp Cys Asp Glu His Ser Thr Glu Ser Arg Cys Cys
1 5 10 15

Arg Tyr Pro Leu Thr Val Asp Phe Glu Ala Phe Gly Trp Asp Trp Ile
20 25 30

Ile Ala Pro Lys Arg Tyr Lys Ala Asn Tyr Cys Ser Gly Glu Cys Glu
35 40 45

Phe Val Phe Leu Gln Lys Tyr Pro His Thr His Leu Val His Gln Ala
50 55 60

Asn Pro Arg Gly Ser Ala Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr Lys Met Ser
65 70 75 80

Pro Ile Asn Met Leu Tyr Phe Asn Gly Lys Glu Gln Ile Ile Tyr Gly
85 90 95

Lys Ile Pro Ala Met Val Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser
100 105

<210>

7

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 7

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

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

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 8

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

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

85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 9

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 9

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

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

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 10
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 10
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

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

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

<210> 11
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 11
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

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

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

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

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

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

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

<210> 12
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 12
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15
Leu Thr Val Thr Cys Arg Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr Asp
20 25 30
Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45
Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

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

<210> 13

<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 13

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 14
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 14

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

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly

85 90 95

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

100 105 110

<210> 15

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 15

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly

85 90 95

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

100 105 110

<210> 16

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 16

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

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

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

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 17

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 17

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

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

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

35 40 45

Gly Ile Ile Ser His Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser Thr Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 18

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala His Ser Thr Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 19

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 19

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

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

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

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 20

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Ser His Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser Thr Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 21

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<

400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Ser His Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala His Ser Thr Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 22

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 22

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala His Ser Thr Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 23

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Ser His Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala His Ser Thr Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 24

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 24

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 25

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Ser His Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 26

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 26

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

<210> 27

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 27

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 28
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 28
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu

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

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

<210> 29
<211> 119
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<

400> 29

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

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

<210> 30

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 30

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

Gly Ile Ile Ser His Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 31

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 31

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly

85 90 95

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

100 105 110

<210> 32

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 32

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

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

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

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 33

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 33

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

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

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

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Met Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 34

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 35

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 35

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

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

85 90 95
Gly Arg Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 36

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 36

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

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Phe Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly

85 90 95

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

100 105 110

<210> 37

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 37

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Gln Thr Ser Gln Ser Val Tyr His Asp

20 25 30

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly

85 90 95

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

100 105 110

<210> 38

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 38

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

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

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
35 40 45

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

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

Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly
85 90 95

Gly Leu Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 39

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 39

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtaacgcctg gaggatccct gacagtcacc 60

tgcagagtct ctggaatcga cctcagtagt tacgacatca gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggagtggat cggaatcatt agttatgctg gtagcacata ctacgcgagc 180

tgggcaaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatgacc 240

agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaggtgtgcc tgcttatagt 300

actggtggtg acttgtgggg cccaggcacc ctggtcaccg tctcctcc 348

<210> 40

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 40

caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc agctacgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggagcac atactatgcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactcta ccggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 41

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 41

gcgcaagtgc tgacccagac tgcatcatcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaattgcc agtccagtca gagtgtttat gataacaact ggttatcctg gtttcagcag 120

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatc tattgggcat ccactctggc atctggggtc 180

ccatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcgacctg 240

gagtgtgacg atgctgccac ttactactgt gcaggcggtt atggtggtgg tctgtatgct 300

ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa 330

<210> 42

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 42

gacattgtga tgactcagtc tcctgccact ctgtcactga gccctggcga gcgagcaacc 60

ctgtcttgcc agagcagcca gtccgtgtac gacaacaatt ggctgagctg gttccagcag 120

aagccagggc agcccctaa actgctgatc tattgggcat caacactggc cagcggcgtc 180

ccctccagat tctccggatc tggcagtggg actgacttta ccctgaccat cagcagcctc 240

cagcccgagg atgccgctac ctactattgt gctggcgggt acggaggcgg gctgtatgca 300

tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaaa 330

<210> 43

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 43

caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc cacaccgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggagcac atactatgcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 44

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 44

caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc cacaccgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggagcac atactatatg 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 45

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 45

caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc cactacgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggagcac atactatgcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 46

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 46

gacattgtga tgactcagtc tcctgccact ctgtcactga gccctggcga gcgagcaacc 60

ctgtcttgca ccagcagcca gtccgtgtac cacaacaatt ggctgagctg gttccagcag 120

aagccagggc agccccctaa actgctgatc tattgggcat caacactggc ctacggcgtc 180

ccctccagat tctccggatc tggcagtggg actgacttta ccctgaccat cagcagcctc 240

cagcccgagg atgccgctac ctactattgt gctggcgggt acggaggcgg gcggtatgca 300

tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaaa 330

<210> 47

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 47

gacattgtga tgactcagtc tcctgccact ctgtcactga gccctggcga gcgagcaacc 60

ctgtcttgcc agagcagcca gtccgtgtac cacaacaatt ggctgagctg gttccagcag 120

aagccagggc agccccctaa actgctgatc tattgggcat caacactggc cttcggcgtc 180

ccctccagat tctccggatc tggcagtggg actgacttta ccctgaccat cagcagcctc 240

cagcccgagg atgccgctac ctactattgt gctggcgggt acggaggcgg gctgtatgca 300

tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaaa 330

<210> 48

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 48

gacattgtga tgactcagtc tcctgccact ctgtcactga gccctggcga gcgagcaacc 60

ctgtcttgcc agaccagcca gtccgtgtac cacgacaatt ggctgagctg gttccagcag 120

aagccagggc agccccctaa actgctgatc tattgggcat caacactggc cagcggcgtc 180

ccctccagat tctccggatc tggcagtggg actgacttta ccctgaccat cagcagcctc 240

cagcccgagg atgccgctac ctactattgt gctggcgggt acggaggcgg gcggtatgca 300

tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaaa 330

<210> 49

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 49

gacattgtga tgactcagtc tcctgccact ctgtcactga gccctggcga gcgagcaacc 60

ctgtcttgca ccagcagcca gtccgtgtac cacgacaatt ggctgagctg gttccagcag 120

aagccagggc agccccctaa actgctgatc tattgggcat caacactggc ctacggcgtc 180

ccctccagat tctccggatc tggcagtggg actgacttta ccctgaccat cagcagcctc 240

cagcccgagg atgccgctac ctactattgt gctggcgggt acggaggcgg gctgtatgca 300

tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaaa 330

<210> 50

<211> 987

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 50

gcttccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagtc cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac ctccggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctctcctc cgtggtgacc gtgccctcct cgtccttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagccctcc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

tccacgtacc gtgtggtctc cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggaa 720

atgaccaaga accaggtctc cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc ctccgacatc 780

gccgtggagt gggagtccaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac tccaagctca ccgtggacaa gtccaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagtcgc tctccctgtc tccgtag 987

<210> 51

<211> 984

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 51

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact ccgggggggga 360

ccgaaagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccg 984

<210> 52

<211> 987

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 52

gcttccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagtc gacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagtggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagtag tgtggtgacc gtgccctcca gtagtttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagt aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgagct cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagt cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agtacgtacc gtgtggtcag tgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag tctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagtgacatc 780

gccgtggagt gggagagtaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agtaagctca ccgtggacaa gagtaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagtc tctccctgtc tccgtga 987

<210> 53

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 53

cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

tccaaggact gcacctactc cctctcctcc accctgacgc tgtccaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgtcctcgcc cgtcacaaag 300

tccttcaaca ggggagagtg ttga 324

<210> 54

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 54

cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggtaccgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agtaaggaca gtacctacag tctcagtagt accctgacgc tgtccaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgtcctcgcc cgtcacaaag 300

tccttcaaca ggggagagtg ttga 324

<210> 55

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 55

Ser Tyr Asp Ile Ser

1 5

<210> 56

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 56

His Tyr Asp Ile Ser

1 5

<210> 57

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 57

His Thr Asp Ile Ser

1 5

<210> 58

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 58

Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 59

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 59

Ile Ile Ser His Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 60

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 60

Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Met Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 61

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 61

Gly Val Pro Ala Tyr Ser Thr Gly Gly Asp Leu

1 5 10

<210> 62

<211> 11

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 62

Gly Val Pro Ala His Ser Thr Gly Gly Asp Leu

1 5 10

<210> 63

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 63

Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu

1 5 10

<210> 64

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 64

Gly Val Pro Ala His Ser His Gly Gly Asp Leu

1 5 10

<210> 65

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 65

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ser

1 5 10

<210> 66

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 66

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Asn Trp Leu Ser

1 5 10

<210> 67

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 67

Thr Ser Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Asn Trp Leu Ser

1 5 10

<210> 68

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 68

Gln Thr Ser Gln Ser Val Tyr His Asp Asn Trp Leu Ser

1 5 10

<210> 69

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 69

Thr Ser Ser Gln Ser Val Tyr His Asp Asn Trp Leu Ser

1 5 10

<210> 70

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 70

Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 71

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 71

Trp Ala Ser Thr Leu Ala Tyr

1 5

<210> 72

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 72

Trp Ala Ser Thr Leu Ala Phe

1 5

<210> 73

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 73

Ala Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Leu Tyr Ala
1 5 10

<210> 74

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 74

Ala Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Arg Tyr Ala
1 5 10

<210> 75

<211> 242

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Glu Asn Ser Glu Gln Lys Glu Asn Val Glu Lys Glu Gly Leu Cys Asn
1 5 10 15

Ala Cys Thr Trp Arg Gln Asn Thr Lys Ser Ser Arg Ile Glu Ala Ile
20 25 30

Lys Ile Gln Ile Leu Ser Lys Leu Arg Leu Glu Thr Ala Pro Asn Ile
35 40 45

Ser Lys Asp Val Ile Arg Gln Leu Leu Pro Lys Ala Pro Pro Leu Arg
50 55 60

Glu Leu Ile Asp Gln Tyr Asp Val Gln Arg Asp Asp Ser Ser Asp Gly
65 70 75 80

Ser Leu Glu Asp Asp Asp Tyr His Ala Thr Thr Glu Thr Ile Ile Thr
85 90 95

Met Pro Thr Glu Ser Asp Phe Leu Met Gln Val Asp Gly Lys Pro Lys
100 105 110

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

Arg Tyr Thr Gly Ile Arg Ser Leu Lys Leu Asp Met Asn Pro Gly Thr
165 170 175
Gly Ile Trp Gln Ser Ile Asp Val Lys Thr Val Leu Gln Asn Trp Leu
180 185 190
Lys Gln Pro Glu Ser Asn Leu Gly Ile Glu Ile Lys Ala Leu Asp Glu
195 200 205
Asn Gly His Asp Leu Ala Val Thr Phe Pro Gly Pro Gly Glu Asp Gly
210 215 220

Leu Asn Pro Phe Leu Glu Val Lys Val Thr Asp Thr Pro Lys Arg Ser
225 230 235 240
Arg Arg

<210> 76
<211> 242
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis
<400> 76
Glu Asn Ser Glu Gln Lys Glu Asn Val Glu Lys Glu Gly Leu Cys Asn
1 5 10 15
Ala Cys Thr Trp Arg Gln Asn Thr Lys Ser Ser Arg Ile Glu Ala Ile
20 25 30
Lys Ile Gln Ile Leu Ser Lys Leu Arg Leu Glu Thr Ala Pro Asn Ile

35 40 45
Ser Lys Asp Ala Ile Arg Gln Leu Leu Pro Lys Ala Pro Pro Leu Arg
50 55 60
Glu Leu Ile Asp Gln Tyr Asp Val Gln Arg Asp Asp Ser Ser Asp Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Pro Thr Glu Ser Asp Phe Leu Met Gln Val Asp Gly Lys Pro Lys

100 105 110

Cys Cys Phe Phe Lys Phe Ser Ser Lys Ile Gln Tyr Asn Lys Val Val

115 120 125

Lys Ala Gln Leu Trp Ile Tyr Leu Arg Pro Val Glu Thr Pro Thr Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Tyr Thr Gly Ile Arg Ser Leu Lys Leu Asp Met Asn Pro Gly Thr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Asn Gly His Asp Leu Ala Val Thr Phe Pro Gly Pro Gly Glu Asp Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Arg Arg

<210> 77

<211> 242

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 77

Glu Gly Ser Glu Arg Glu Glu Asn Val Glu Lys Glu Gly Leu Cys Asn

1 5 10 15

Ala Cys Ala Trp Arg Gln Asn Thr Arg Tyr Ser Arg Ile Glu Ala Ile

20 25 30

Lys Ile Gln Ile Leu Ser Lys Leu Arg Leu Glu Thr Ala Pro Asn Ile
35 40 45

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

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

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

Arg Arg

<210> 78
<211> 266
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Met Gln Lys Leu Gln Leu Cys Val Tyr Ile Tyr Leu Phe Met Leu Ile
1 5 10 15

Val Ala Gly Pro Val Asp Leu Asn Glu Asn Ser Glu Gln Lys Glu Asn
20 25 30

Val Glu Lys Glu Gly Leu Cys Asn Ala Cys Thr Trp Arg Gln Asn Thr
35 40 45

Lys Ser Ser Arg Ile Glu Ala Ile Lys Ile Gln Ile Leu Ser Lys Leu

50 55 60

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

Leu Pro Lys Ala Pro Pro Leu Arg Glu Leu Ile Asp Gln Tyr Asp Val
85 90 95

Gln Arg Asp Asp Ser Ser Asp Gly Ser Leu Glu Asp Asp Asp Tyr His
100 105 110

Ala Thr Thr Glu Thr Ile Ile Thr Met Pro Thr Glu Ser Asp Phe Leu

115 120 125

Met Gln Val Asp Gly Lys Pro Lys Cys Cys Phe Phe Lys Phe Ser Ser
130 135 140

Lys Ile Gln Tyr Asn Lys Val Val Lys Ala Gln Leu Trp Ile Tyr Leu
145 150 155 160

Arg Pro Val Glu Thr Pro Thr Thr Val Phe Val Gln Ile Leu Arg Leu
165 170 175

Ile Lys Pro Met Lys Asp Gly Thr Arg Tyr Thr Gly Ile Arg Ser Leu

180 185 190

Lys Leu Asp Met Asn Pro Gly Thr Gly Ile Trp Gln Ser Ile Asp Val
195 200 205

Lys Thr Val Leu Gln Asn Trp Leu Lys Gln Pro Glu Ser Asn Leu Gly
210 215 220

Ile Glu Ile Lys Ala Leu Asp Glu Asn Gly His Asp Leu Ala Val Thr
225 230 235 240

Phe Pro Gly Pro Gly Glu Asp Gly Leu Asn Pro Phe Leu Glu Val Lys

245 250 255

Val Thr Asp Thr Pro Lys Arg Ser Arg Arg

260 265

<210> 79

<211> 266

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<400> 79

Met Gln Lys Leu Gln Leu Cys Val Tyr Ile Tyr Leu Phe Met Leu Ile

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Glu Lys Glu Gly Leu Cys Asn Ala Cys Thr Trp Arg Gln Asn Thr

35 40 45

Lys Ser Ser Arg Ile Glu Ala Ile Lys Ile Gln Ile Leu Ser Lys Leu

50 55 60

Arg Leu Glu Thr Ala Pro Asn Ile Ser Lys Asp Ala Ile Arg Gln Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Arg Asp Asp Ser Ser Asp Gly Ser Leu Glu Asp Asp Asp Tyr His

100 105 110

Ala Thr Thr Glu Thr Ile Ile Thr Met Pro Thr Glu Ser Asp Phe Leu

115 120 125

Met Gln Val Asp Gly Lys Pro Lys Cys Cys Phe Phe Lys Phe Ser Ser

130 135 140

Lys Ile Gln Tyr Asn Lys Val Val Lys Ala Gln Leu Trp Ile Tyr Leu

145 150 155 160

Arg Pro Val Glu Thr Pro Thr Thr Val Phe Val Gln Ile Leu Arg Leu

165 170 175

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

225 230 235 240
Phe Pro Gly Pro Gly Glu Asp Gly Leu Asn Pro Phe Leu Glu Val Lys
245 250 255
Val Thr Asp Thr Pro Lys Arg Ser Arg Arg
260 265

<210> 80
<211> 267
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 80
Met Met Gln Lys Leu Gln Met Tyr Val Tyr Ile Tyr Leu Phe Met Leu
1 5 10 15
Ile Ala Ala Gly Pro Val Asp Leu Asn Glu Gly Ser Glu Arg Glu Glu

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

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

115 120 125

Leu Met Gln Ala Asp Gly Lys Pro Lys Cys Cys Phe Phe Lys Phe Ser

130 135 140

Ser Lys Ile Gln Tyr Asn Lys Val Val Lys Ala Gln Leu Trp Ile Tyr

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Ile Lys Pro Met Lys Asp Gly Thr Arg Tyr Thr Gly Ile Arg Ser

180 185 190

Leu Lys Leu Asp Met Ser Pro Gly Thr Gly Ile Trp Gln Ser Ile Asp

195 200 205

Val Lys Thr Val Leu Gln Asn Trp Leu Lys Gln Pro Glu Ser Asn Leu

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Lys Val Thr Asp Thr Pro Lys Arg Ser Arg Arg

260 265

<210> 81

<211> 407

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Met Val Leu Ala Ala Pro Leu Leu Leu Gly Phe Leu Leu Leu Ala Leu

1 5 10 15

Glu Leu Arg Pro Arg Gly Glu Ala Ala Glu Gly Pro Ala Ala Ala Ala

20 25 30

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

35 40 45

Ser Arg Pro Ala Pro Ser Val Ala Pro Glu Pro Asp Gly Cys Pro Val

50 55 60

Cys Val Trp Arg Gln His Ser Arg Glu Leu Arg Leu Glu Ser Ile Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ile Leu Asp Leu His Asp Phe Gln Gly Asp Ala Leu Gln Pro Glu Asp

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Cys Cys His Phe His Phe Ser Pro Lys Val Met Phe Thr Lys Val Leu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Arg Arg His Ile Arg Ile Arg Ser Leu

210 215 220

Lys Ile Glu Leu His Ser Arg Ser Gly His Trp Gln Ser Ile Asp Phe

225 230 235 240

Lys Gln Val Leu His Ser Trp Phe Arg Gln Pro Gln Ser Asn Trp Gly

245 250 255

Ile Glu Ile Asn Ala Phe Asp Pro Ser Gly Thr Asp Leu Ala Val Thr

260 265 270

Ser Leu Gly Pro Gly Ala Glu Gly Leu His Pro Phe Met Glu Leu Arg

275 280 285

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

290 295 300

Asp Glu His Ser Ser Glu Ser Arg Cys Cys Arg Tyr Pro Leu Thr Val

305 310 315 320

Asp Phe Glu Ala Phe Gly Trp Asp Trp Ile Ile Ala Pro Lys Arg Tyr

325 330 335

Lys Ala Asn Tyr Cys Ser Gly Gln Cys Glu Tyr Met Phe Met Gln Lys

340 345 350

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

355 360 365

Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr Lys Met Ser Pro Ile Asn Met Leu Tyr

370 375 380

Phe Asn Asp Lys Gln Gln Ile Ile Tyr Gly Lys Ile Pro Gly Met Val

385 390 395 400

Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser

405

<210> 82

<211> 109

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

Asn Leu Gly Leu Asp Cys Asp Glu His Ser Ser Glu Ser Arg Cys Cys

1 5 10 15

Arg Tyr Pro Leu Thr Val Asp Phe Glu Ala Phe Gly Trp Asp Trp Ile

20 25 30

Ile Ala Pro Lys Arg Tyr Lys Ala Asn Tyr Cys Ser Gly Gln Cys Glu

35 40 45

Tyr Met Phe Met Gln Lys Tyr Pro His Thr His Leu Val Gln Gln Ala

50 55 60

Asn Pro Arg Gly Ser Ala Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr Lys Met Ser

65 70 75 80

Pro Ile Asn Met Leu Tyr Phe Asn Asp Lys Gln Gln Ile Ile Tyr Gly

85 90 95

Lys Ile Pro Gly Met Val Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser

100 105

<210> 83

<211> 274

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

Ala Glu Gly Pro Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Gly Val Gly Gly Glu Arg Ser Ser Arg Pro Ala Pro Ser Val Ala
20 25 30

Pro Glu Pro Asp Gly Cys Pro Val Cys Val Trp Arg Gln His Ser Arg
35 40 45

Glu Leu Arg Leu Glu Ser Ile Lys Ser Gln Ile Leu Ser Lys Leu Arg
50 55 60

Leu Lys Glu Ala Pro Asn Ile Ser Arg Glu Val Val Lys Gln Leu Leu
65 70 75 80

Pro Lys Ala Pro Pro Leu Gln Gln Ile Leu Asp Leu His Asp Phe Gln
85 90 95

Gly Asp Ala Leu Gln Pro Glu Asp Phe Leu Glu Glu Asp Glu Tyr His
100 105 110

Ala Thr Thr Glu Thr Val Ile Ser Met Ala Gln Glu Thr Asp Pro Ala
115 120 125

Val Gln Thr Asp Gly Ser Pro Leu Cys Cys His Phe His Phe Ser Pro
130 135 140

Lys Val Met Phe Thr Lys Val Leu Lys Ala Gln Leu Trp Val Tyr Leu
145 150 155 160

Arg Pro Val Pro Arg Pro Ala Thr Val Tyr Leu Gln Ile Leu Arg Leu
165 170 175

Lys Pro Leu Thr Gly Glu Gly Thr Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Arg
180 185 190

Arg His Ile Arg Ile Arg Ser Leu Lys Ile Glu Leu His Ser Arg Ser
195 200 205

Gly His Trp Gln Ser Ile Asp Phe Lys Gln Val Leu His Ser Trp Phe
210 215 220
Arg Gln Pro Gln Ser Asn Trp Gly Ile Glu Ile Asn Ala Phe Asp Pro
225 230 235 240

Ser Gly Thr Asp Leu Ala Val Thr Ser Leu Gly Pro Gly Ala Glu Gly
245 250 255
Leu His Pro Phe Met Glu Leu Arg Val Leu Glu Asn Thr Lys Arg Ser
260 265 270
Arg Arg

<210> 84
<211> 298
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 84
Met Val Leu Ala Ala Pro Leu Leu Leu Gly Phe Leu Leu Leu Ala Leu
1 5 10 15
Glu Leu Arg Pro Arg Gly Glu Ala Ala Glu Gly Pro Ala Ala Ala Ala

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

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Cys Cys His Phe His Phe Ser Pro Lys Val Met Phe Thr Lys Val Leu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Arg Arg His Ile Arg Ile Arg Ser Leu

210 215 220

Lys Ile Glu Leu His Ser Arg Ser Gly His Trp Gln Ser Ile Asp Phe

225 230 235 240

Lys Gln Val Leu His Ser Trp Phe Arg Gln Pro Gln Ser Asn Trp Gly

245 250 255

Ile Glu Ile Asn Ala Phe Asp Pro Ser Gly Thr Asp Leu Ala Val Thr

260 265 270

Ser Leu Gly Pro Gly Ala Glu Gly Leu His Pro Phe Met Glu Leu Arg

275 280 285

Val Leu Glu Asn Thr Lys Arg Ser Arg Arg

290 295

<210> 85

<211> 409

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 85

Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu Phe Ile Ser Gly Ser Ala

1 5 10 15

Phe Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Glu Gly Pro Ala Ala

20 25 30

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

Ile Ser Arg Glu Val Val Lys Gln Leu Leu Pro Lys Ala Pro Pro Leu
100 105 110
Gln Gln Ile Leu Asp Leu His Asp Phe Gln Gly Asp Ala Leu Gln Pro
115 120 125
Glu Asp Phe Leu Glu Glu Asp Glu Tyr His Ala Thr Thr Glu Thr Val
130 135 140
Ile Ser Met Ala Gln Glu Thr Asp Pro Ala Val Gln Thr Asp Gly Ser
145 150 155 160

Pro Leu Cys Cys His Phe His Phe Ser Pro Lys Val Met Phe Thr Lys
165 170 175
Val Leu Lys Ala Gln Leu Trp Val Tyr Leu Arg Pro Val Pro Arg Pro
180 185 190
Ala Thr Val Tyr Leu Gln Ile Leu Arg Leu Lys Pro Leu Thr Gly Glu
195 200 205
Gly Thr Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Arg Arg His Ile Arg Ile Arg
210 215 220

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

275 280 285

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

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

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

<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 86
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Asp
20 25 30
Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

<210> 87
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 87
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Asp
20 25 30
Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 88
<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 88

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

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

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

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 89

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 89

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

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

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

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Lys Lys Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 90

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 90

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Lys Tyr Lys Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 91

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 91

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

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

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

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Lys Lys Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 92

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 92

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Asp
20 25 30

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

35 40 45

Ser Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 93

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<

400> 93

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Lys Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 94

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 94

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Lys Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Glu
20 25 30

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

Ser Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys

50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 95

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 95

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Glu
20 25 30
Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 96
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 96
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ser Ser Gln Ser Val Tyr His Ala
20 25 30
Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

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

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

100 105 110

<210> 97

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly

85 90 95

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

100 105 110

<210> 98

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 98

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Trp Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly

85 90 95

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

100 105 110

<210> 99

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Trp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly

85 90 95

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

100 105 110

<210> 100

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 100

caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc cacgacgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggagcac atactatgcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 101

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 101

caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc cacgacgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggagcat gtactatgcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga taagtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 102

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 102

caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc cacaccgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggaagac atactatgcc 180

agctgggcta aaaaaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 103

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 103

caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc cacaccgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggaagaa atactatgcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 104

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 104

caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc cacaccgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggagcaa atacaaggcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 105

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 105

caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc cacgacgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggaagaa atactatgcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 106

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 106

caggtgcagc tggtcgaatc tggaggagga ctggtgcagc caggagggtc actgcgactg 60

agctgtgccg tgtccgggat cgacctgtca cacgacgata ttagctgggt gagacaggca 120

cccgggaagg gactggaatg ggtctctatc attagttacg ccggcagcac ctactatgcc 180

tcttgggcta aaggcaggct gaccatttct aaggacacaa gtaaaaacca ggtggtcctg 240

accatgacaa atatggaccc cgtggatact gcaacctact attgcgcccg gggcgtccct 300

gcttatagcc acggcggcga tctgtgggga caggggacac tggtgactgt cagctcc 357

<210> 107

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 107

caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcaaag tgagtgggat cgacctgagc cacgacgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtctccatc attagctacg ccgggagcac atactatgcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 108

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 108

caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcaaag tgagtgggat cgacctgagc cacgaggaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtctccatc attagctacg ccgggagcac atactatgcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 109

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 109

caggtgcagc tggtcgaatc tggaggagga ctggtgcagc caggagggtc actgcgactg 60

agctgtgccg tgtccgggat cgacctgtca cacgaggata ttagctgggt gagacaggca 120

cccgggaagg gactggaatg ggtctctatc attagttacg ccggcagcaa gtactatgcc 180

tcttgggcta aaggcaggct gaccatttct aaggacacaa gtaaaaacca ggtggtcctg 240

accatgacaa atatggaccc cgtggatact gcaacctact attgcgcccg gggcgtccct 300

gcttatagcc acggcggcga tctgtgggga caggggacac tggtgactgt cagctcc 357

<210> 110

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 110

gacattgtga tgactcagtc tcctgccact ctgtcactga gccctggcga gcgagcaacc 60

ctgtcttgca ccagcagcca gtccgtgtac cacgccaatt ggctgagctg gttccagcag 120

aagccagggc agccccctaa actgctgatc tattgggcat caacactggc ctacggcgtc 180

ccctccagat tctccggatc tggcagtggg actgacttta ccctgaccat cagcagcctc 240

cagcccgagg atgccgctac ctactattgt gctggcgggt acggaggcgg gcggtatgca 300

tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaaa 330

<210> 111

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 111

gacattgtga tgactcagtc tcctgccact ctgtcactga gccctggcga gcgagcaacc 60

ctgtcttgca ccaccagcca gtccgtgtac cacgagaatt ggctgagctg gttccagcag 120

aagccagggc agccccctaa actgctgatc tattgggcat caacactggc ctacggcgtc 180

ccctccagat tctccggatc tggcagtggg actgacttta ccctgaccat cagcagcctc 240

cagcccgagg atgccgctac ctactattgt gctggcgggt acggaggcgg gcggtatgca 300

tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaaa 330

<210> 112

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 112

gacattgtga tgactcagtc tcctgccact ctgtcactga gccctggcga gcgagcaacc 60

ctgtcttgca ccagcagcca gtccgtgttc cacgagaatt ggctgagctg gttccagcag 120

aagccagggc agccccctaa actgctgatc tattgggcat caacactggc ctggggcgtc 180

ccctccagat tctccggatc tggcagtggg actgacttta ccctgaccat cagcagcctc 240

cagcccgagg atgccgctac ctactattgt gctggcgggt acggaggcgg gcggtatgca 300

tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaaa 330

<210> 113

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 113

gacattgtga tgactcagtc tcctgccact ctgtcactga gccctggcga gcgagcaacc 60

ctgtcttgca ccaccagcca gtccgtgtac cacgagaatt ggctgagctg gtaccagcag 120

aagccagggc agccccctaa actgctgatc tattgggcat caacactggc ctacggcgtc 180

ccctccagat tctccggatc tggcagtggg actgacttta ccctgaccat cagcagcctc 240

cagcccgagg atgtcgctac ctactattgt gctggcgggt acggaggcgg gcggtatgca 300

tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaaa 330

<210> 114

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 114

His Asp Asp Ile Ser

1 5

<210> 115

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 115

His Glu Asp Ile Ser

1 5

<210> 116

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 116

Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Met Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 117

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 117

Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Lys

1 5 10 15

<210> 118

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 118

Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Lys Lys Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 119

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 119

Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Lys Tyr Lys Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 120

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 120

Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 121

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 121

Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Lys

1 5 10

<210> 122

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 122

Thr Ser Ser Gln Ser Val Tyr His Ala Asn Trp Leu Ser

1 5 10

<210> 123

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 123

Thr Thr Ser Gln Ser Val Tyr His Glu Asn Trp Leu Ser

1 5 10

<210> 124

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 124

Thr Ser Ser Gln Ser Val Phe His Glu Asn Trp Leu Ser

1 5 10

<210> 125

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 125

Trp Ala Ser Thr Leu Ala Trp

1 5

<210> 126

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Ser or His

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Tyr, Thr, Asp or Glu

<400> 126

Xaa Xaa Asp Ile Ser

1 5

<210> 127

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Tyr or His

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ser or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Thr, Met or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Tyr or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Ala, Met or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Ser or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Gly or Lys

<400> 127

Ile Ile Ser Xaa Ala Gly Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Trp Ala Lys Xaa

1 5 10 15

<210> 128

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Tyr or His

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Thr or His

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Leu or Lys

<400> 128

Gly Val Pro Ala Xaa Ser Xaa Gly Gly Asp Xaa

1 5 10

<210> 129

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gln or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Ser or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Tyr or Phe

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Asp or His

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Asn, Asp, Ala or Glu

<400> 129

Xaa Xaa Ser Gln Xaa Val Xaa Xaa Xaa Asn Trp Leu Ser

1 5 10

<210> 130

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223

> Xaa is Ser or Glu

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ser, Tyr, Phe or Trp

<400> 130

Trp Ala Xaa Thr Leu Ala Xaa

1 5

<210> 131

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is Leu or Arg

<400> 131

Ala Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Xaa Tyr Ala

1 5 10

<210> 132

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 132

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 133

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 133

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser

20 25 30

<210> 134

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 134

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 135

<211

> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 135

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

1 5 10

<210> 136

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 136

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

1 5 10

<210> 137

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 137

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

1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 138

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 138

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 139

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 139

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 140

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 140

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 141

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 141

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

1 5 10 15

<210> 142

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 142

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 143

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 143

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 144

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 144

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 145

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 145

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Arg Tyr Tyr
20 25 30

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

Ile Ile Tyr Thr Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Ala Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
65 70 75 80

Gly Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Gly Phe Leu
85 90 95

Asp Tyr Ser His Tyr Thr Thr Gly Gly Tyr Tyr Leu Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 146

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 146

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

1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Ile Asp Phe Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

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

<210> 147
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 147
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15
Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Arg Tyr Trp
20 25 30
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45
Ile Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Thr Val Ser Ser

115

<210> 148

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> An artificially synthesized sequence

<400> 148

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Ile Thr

65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Arg Thr Trp

85 90 95

Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105

<210> 149

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> An artificially synthesized sequence

<400> 149

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

35 40 45

Ile Ile Tyr Gly Val Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Ala

65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Asp

85 90 95

Tyr Gly Trp Gly Tyr Thr Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 150

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 150

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Lys Tyr Ile Gly

35 40 45

Phe Ile Ser Lys Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr

65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly

85 90 95

Tyr Ser Gly Asp Trp Asp Tyr Phe Thr Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210

> 151

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 151

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Ala Asp Cys Thr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 152

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 152

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

1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Gly Gly

20 25 30

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

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

<210> 153
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 153
Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Ala Gly Asn Asp
20 25 30
Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

<210> 154

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 154

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Gly Tyr Ser Gly Asn
85 90 95

Ile Tyr Pro Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210>

155

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 155

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys

50 55 60

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

<210> 156
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 156
Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
1 5 10 15
Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Gly Asn
20 25 30
Ala Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

Ile Lys

<210> 157
<211> 5
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 157

Arg Tyr Tyr Val Ser

1 5

<210> 158

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 158

Ser Tyr Tyr Tyr Met Cys

1 5

<210> 159

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 159

Arg Tyr Trp Met Ser

1 5

<210> 160

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 160

Ser Tyr Ile Met Gly

1 5

<210> 161

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 161

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 162

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 162

Ser Ser Ser Met Ile

1 5

<210> 163

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 163

Ile Ile Tyr Thr Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 164

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 164

Cys Ile Tyr Ala Gly Ile Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 165

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 165

Ile Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 166

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 166

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

1 5 10 15

<210> 167

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 167

Ile Ile Tyr Gly Val Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 168

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 168

Phe Ile Ser Lys Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 169

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 169

Phe Leu Asp Tyr Ser His Tyr Thr Thr Gly Gly Tyr Tyr Leu Asp Leu

1 5 10 15

<210> 170

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 170

Asp Pro Tyr His Phe Asp Tyr Gly Ser Leu

1 5 10

<210> 171

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 171

Asp Ser Arg Tyr Gly Ala Ala Arg Leu Asp Leu

1 5 10

<210> 172

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 172

Thr Trp Asp Leu

1

<210> 173

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 173

Asp Asp Tyr Gly Trp Gly Tyr Thr Asn Leu

1 5 10

<210> 174

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 174

Gly Gly Tyr Ser Gly Asp Trp Asp Tyr Phe Thr Leu

1 5 10

<210> 175

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 175

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

1 5 10

<210> 176

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 176

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

1 5 10

<210> 177

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 177

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

1 5 10

<210> 178

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 178

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 179

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 179

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 180

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> An artificially synthesized sequence

<400> 180

Gln Ala Ser Glu Ser Ile Gly Asn Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 181

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 181

Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser

1 5

<210> 182

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 182

Ser Ala Ser Lys Leu Ala Ser

1 5

<210> 183

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 183

Tyr Ala Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 184

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 184

Gly Ala Ser Thr Leu Asp Ser

1 5

<210> 185

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 185

Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser

1 5

<210> 186

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 186

Gly Ala Phe Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 187

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 187

Gln Gly Glu Phe Ser Cys Gly Ser Ala Asp Cys Thr Ala

1 5 10

<210> 188

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 188

Ala Gly Tyr Arg Thr Tyr Ser Asp Asp Asp Asn Ala

1 5 10

<210> 189

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 189

Leu Gly Asn Tyr Asp Cys Ser Ser Ala Asp Cys Asp Ala

1 5 10

<210> 190

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 190

Gln Gly Gly Tyr Ser Gly Asn Ile Tyr Pro

1 5 10

<210> 191

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 191

Gln Gly Ser Tyr Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Arg Ala

1 5 10

<210> 192

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 192

Gln Gly Tyr Phe Trp Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Ala Phe Trp Ala

1 5 10 15

<210> 193

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 193

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 194

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 194

cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agtaaggact gcacctacag tctcagtagt accctgacgc tgtccaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgtcctcgcc cgtcacaaag 300

tccttcaaca ggggagagtg ttga 324

<210> 195

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 196

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 196

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

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

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 197

<211> 377

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 197

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

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

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

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile

340 345 350

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

355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

370 375

<210> 198

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

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

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

305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 199
<211> 1125
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 199
atgtggttct tgacaactct gctcctttgg gttccagttg atgggcaagt ggacaccaca 60
aaggcagtga tcactttgca gcctccatgg gtcagcgtgt tccaagagga aaccgtaacc 120
ttgcactgtg aggtgctcca tctgcctggg agcagctcta cacagtggtt tctcaatggc 180

acagccactc agacctcgac ccccagctac agaatcacct ctgccagtgt caatgacagt 240

ggtgaataca ggtgccagag aggtctctca gggcgaagtg accccataca gctggaaatc 300

cacagaggct ggctactact gcaggtctcc agcagagtct tcacggaagg agaacctctg 360

gccttgaggt gtcatgcgtg gaaggataag ctggtgtaca atgtgcttta ctatcgaaat 420

ggcaaagcct ttaagttttt ccactggaat tctaacctca ccattctgaa aaccaacata 480

agtcacaatg gcacctacca ttgctcaggc atgggaaagc atcgctacac atcagcagga 540

atatctgtca ctgtgaaaga gctatttcca gctccagtgc tgaatgcatc tgtgacatcc 600

ccactcctgg aggggaatct ggtcaccctg agctgtgaaa caaagttgct cttgcagagg 660

cctggtttgc agctttactt ctccttctac atgggcagca agaccctgcg aggcaggaac 720

acatcctctg aataccaaat actaactgct agaagagaag actctgggtt atactggtgc 780

gaggctgcca cagaggatgg aaatgtcctt aagcgcagcc ctgagttgga gcttcaagtg 840

cttggcctcc agttaccaac tcctgtctgg tttcatgtcc ttttctatct ggcagtggga 900

ataatgtttt tagtgaacac tgttctctgg gtgacaatac gtaaagaact gaaaagaaag 960

aaaaagtggg atttagaaat ctctttggat tctggtcatg agaagaaggt aatttccagc 1020

cttcaagaag acagacattt agaagaagag ctgaaatgtc aggaacaaaa agaagaacag 1080

ctgcaggaag gggtgcaccg gaaggagccc cagggggcca cgtag 1125

<210> 200

<211> 951

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 200

atgactatgg agacccaaat gtctcagaat gtatgtccca gaaacctgtg gctgcttcaa 60

ccattgacag ttttgctgct gctggcttct gcagacagtc aagctgctcc cccaaaggct 120

gtgctgaaac ttgagccccc gtggatcaac gtgctccagg aggactctgt gactctgaca 180

tgccaggggg ctcgcagccc tgagagcgac tccattcagt ggttccacaa tgggaatctc 240

attcccaccc acacgcagcc cagctacagg ttcaaggcca acaacaatga cagcggggag 300

tacacgtgcc agactggcca gaccagcctc agcgaccctg tgcatctgac tgtgctttcc 360

gaatggctgg tgctccagac ccctcacctg gagttccagg agggagaaac catcatgctg 420

aggtgccaca gctggaagga caagcctctg gtcaaggtca cattcttcca gaatggaaaa 480

tcccagaaat tctcccattt ggatcccacc ttctccatcc cacaagcaaa ccacagtcac 540

agtggtgatt accactgcac aggaaacata ggctacacgc tgttctcatc caagcctgtg 600

accatcactg tccaagtgcc cagcatgggc agctcttcac caatgggggt cattgtggct 660

gtggtcattg cgactgctgt agcagccatt gttgctgctg tagtggcctt gatctactgc 720

aggaaaaagc ggatttcagc caattccact gatcctgtga aggctgccca atttgagcca 780

cctggacgtc aaatgattgc catcagaaag agacaacttg aagaaaccaa caatgactat 840

gaaacagctg acggcggcta catgactctg aaccccaggg cacctactga cgatgataaa 900

aacatctacc tgactcttcc tcccaacgac catgtcaaca gtaataacta a 951

<210> 201

<211> 954

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 201

atgactatgg agacccaaat gtctcagaat gtatgtccca gaaacctgtg gctgcttcaa 60

ccattgacag ttttgctgct gctggcttct gcagacagtc aagctgcagc tcccccaaag 120

gctgtgctga aacttgagcc cccgtggatc aacgtgctcc aggaggactc tgtgactctg 180

acatgccagg gggctcgcag ccctgagagc gactccattc agtggttcca caatgggaat 240

ctcattccca cccacacgca gcccagctac aggttcaagg ccaacaacaa tgacagcggg 300

gagtacacgt gccagactgg ccagaccagc ctcagcgacc ctgtgcatct gactgtgctt 360

tccgaatggc tggtgctcca gacccctcac ctggagttcc aggagggaga aaccatcatg 420

ctgaggtgcc acagctggaa ggacaagcct ctggtcaagg tcacattctt ccagaatgga 480

aaatcccaga aattctccca tttggatccc accttctcca tcccacaagc aaaccacagt 540

cacagtggtg attaccactg cacaggaaac ataggctaca cgctgttctc atccaagcct 600

gtgaccatca ctgtccaagt gcccagcatg ggcagctctt caccaatggg gatcattgtg 660

gctgtggtca ttgcgactgc tgtagcagcc attgttgctg ctgtagtggc cttgatctac 720

tgcaggaaaa agcggatttc agccaattcc actgatcctg tgaaggctgc ccaatttgag 780

ccacctggac gtcaaatgat tgccatcaga aagagacaac ttgaagaaac caacaatgac 840

tatgaaacag ctgacggcgg ctacatgact ctgaacccca gggcacctac tgacgatgat 900

aaaaacatct acctgactct tcctcccaac gaccatgtca acagtaataa ctaa 954

<210> 202

<211> 876

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400

> 202

atgggaatcc tgtcattctt acctgtcctt gccactgaga gtgactgggc tgactgcaag 60

tccccccagc cttggggtca tatgcttctg tggacagctg tgctattcct ggctcctgtt 120

gctgggacac ctgcagctcc cccaaaggct gtgctgaaac tcgagcccca gtggatcaac 180

gtgctccagg aggactctgt gactctgaca tgccgggggga ctcacagccc tgagagcgac 240

tccattcagt ggttccacaa tgggaatctc attcccaccc acacgcagcc cagctacagg 300

ttcaaggcca acaacaatga cagcggggag tacacgtgcc agactggcca gaccagcctc 360

agcgaccctg tgcatctgac tgtgctttct gagtggctgg tgctccagac ccctcacctg 420

gagttccagg agggagaaac catcgtgctg aggtgccaca gctggaagga caagcctctg 480

gtcaaggtca cattcttcca gaatggaaaa tccaagaaat tttcccgttc ggatcccaac 540

ttctccatcc cacaagcaaa ccacagtcac agtggtgatt accactgcac aggaaacata 600

ggctacacgc tgtactcatc caagcctgtg accatcactg tccaagctcc cagctcttca 660

ccgatgggga tcattgtggc tgtggtcact gggattgctg tagcggccat tgttgctgct 720

gtagtggcct tgatctactg caggaaaaag cggatttcag ccaatcccac taatcctgat 780

gaggctgaca aagttggggc tgagaacaca atcacctatt cacttctcat gcacccggat 840

gctctggaag agcctgatga ccagaaccgt atttag 876

<210> 203

<211> 933

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 203

atgggaatcc tgtcattctt acctgtcctt gccactgaga gtgactgggc tgactgcaag 60

tccccccagc cttggggtca tatgcttctg tggacagctg tgctattcct ggctcctgtt 120

gctgggacac ctgcagctcc cccaaaggct gtgctgaaac tcgagcccca gtggatcaac 180

gtgctccagg aggactctgt gactctgaca tgccgggggga ctcacagccc tgagagcgac 240

tccattcagt ggttccacaa tgggaatctc attcccaccc acacgcagcc cagctacagg 300

ttcaaggcca acaacaatga cagcggggag tacacgtgcc agactggcca gaccagcctc 360

agcgaccctg tgcatctgac tgtgctttct gagtggctgg tgctccagac ccctcacctg 420

gagttccagg agggagaaac catcgtgctg aggtgccaca gctggaagga caagcctctg 480

gtcaaggtca cattcttcca gaatggaaaa tccaagaaat tttcccgttc ggatcccaac 540

ttctccatcc cacaagcaaa ccacagtcac agtggtgatt accactgcac aggaaacata 600

ggctacacgc tgtactcatc caagcctgtg accatcactg tccaagctcc cagctcttca 660

ccgatgggga tcattgtggc tgtggtcact gggattgctg tagcggccat tgttgctgct 720

gtagtggcct tgatctactg caggaaaaag cggatttcag ctctcccagg ataccctgag 780
tgcagggaaa tgggagagac cctccctgag aaaccagcca atcccactaa tcctgatgag 840
gctgacaaag ttggggctga gaacacaatc acctattcac ttctcatgca cccggatgct 900
ctggaagagc ctgatgacca gaaccgtatt tag 933

<210> 204
<211> 765
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 204

atgtggcagc tgctcctccc aactgctctg ctacttctag tttcagctgg catgcggact 60
gaagatctcc caaaggctgt ggtgttcctg gagcctcaat ggtacagggt gctcgagaag 120

gacagtgtga ctctgaagtg ccagggagcc tactcccctg aggacaattc cacacagtgg 180
tttcacaatg agagcctcat ctcaagccag gcctcgagct acttcattga cgctgccaca 240
gttgacgaca gtggagagta caggtgccag acaaacctct ccaccctcag tgacccggtg 300
cagctagaag tccatatcgg ctggctgttg ctccaggccc ctcggtgggt gttcaaggag 360
gaagacccta ttcacctgag gtgtcacagc tggaagaaca ctgctctgca taaggtcaca 420
tatttacaga atggcaaagg caggaagtat tttcatcata attctgactt ctacattcca 480
aaagccacac tcaaagacag cggctcctac ttctgcaggg ggcttgttgg gagtaaaaat 540

gtgtcttcag agactgtgaa catcaccatc actcaaggtt tgtcagtgtc aaccatctca 600
tcattctttc cacctgggta ccaagtctct ttctgcttgg tgatggtact ccttttgca 660
gtggacacag gactatattt ctctgtgaag acaaacattc gaagctcaac aagagactgg 720
aaggaccata aatttaaatg gagaaaggac cctcaagaca aatga 765

<210> 205
<211> 765
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 205

atgtggcagc tgctcctccc aactgctctg ctacttctag tttcagctgg catgcggact 60
gaagatctcc caaaggctgt ggtgttcctg gagcctcaat ggtacagggt gctcgagaag 120

gacagtgtga ctctgaagtg ccagggagcc tactcccctg aggacaattc cacacagtgg 180

tttcacaatg agagcctcat ctcaagccag gcctcgagct acttcattga cgctgccaca 240

gtcgacgaca gtggagagta caggtgccag acaaacctct ccaccctcag tgacccggtg 300

cagctagaag tccatatcgg ctggctgttg ctccaggccc ctcggtgggt gttcaaggag 360

gaagacccta ttcacctgag gtgtcacagc tggaagaaca ctgctctgca taaggtcaca 420

tatttacaga atggcaaagg caggaagtat tttcatcata attctgactt ctacattcca 480

aaagccacac tcaaagacag cggctcctac ttctgcaggg ggctttttgg gagtaaaaat 540

gtgtcttcag agactgtgaa catcaccatc actcaaggtt tggcagtgtc aaccatctca 600

tcattctttc cacctgggta ccaagtctct ttctgcttgg tgatggtact ccttttgca 660

gtggacacag gactatattt ctctgtgaag acaaacattc gaagctcaac aagagactgg 720

aaggaccata aatttaaatg gagaaaggac cctcaagaca aatga 765

<210> 206

<211> 702

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 206

atgtggcagc tgctcctccc aactgctctg ctacttctag tttcagctgg catgcggact 60

gaagatctcc caaaggctgt ggtgttcctg gagcctcaat ggtacagcgt gcttgagaag 120

gacagtgtga ctctgaagtg ccagggagcc tactcccctg aggacaattc cacacagtgg 180

tttcacaatg agagcctcat ctcaagccag gcctcgagct acttcattga cgctgccaca 240

gtcaacgaca gtggagagta caggtgccag acaaacctct ccaccctcag tgacccggtg 300

cagctagaag tccatatcgg ctggctgttg ctccaggccc ctcggtgggt gttcaaggag 360

gaagacccta ttcacctgag gtgtcacagc tggaagaaca ctgctctgca taaggtcaca 420

tatttacaga atggcaaaga caggaagtat tttcatcata attctgactt ccacattcca 480

aaagccacac tcaaagatag cggctcctac ttctgcaggg ggcttgttgg gagtaaaaat 540

gtgtcttcag agactgtgaa catcaccatc actcaaggtt tggcagtgtc aaccatctca 600

tcattctctc cacctgggta ccaagtctct ttctgcttgg tgatggtact ccttttgca 660

gtggacacag gactatattt ctctgtgaag acaaacattt ga 702

<210> 207

<211> 374

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 207

```
Met Trp Phe Leu Thr Thr Leu Leu Leu Trp Val Pro Val Asp Gly Gln
1               5                  10                  15
Val Asp Thr Thr Lys Ala Val Ile Thr Leu Gln Pro Pro Trp Val Ser
            20                  25                  30

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

Gln Leu Glu Ile His Arg Gly Trp Leu Leu Leu Gln Val Ser Ser Arg
            100                 105                 110
Val Phe Thr Glu Gly Glu Pro Leu Ala Leu Arg Cys His Ala Trp Lys
        115                 120                 125
Asp Lys Leu Val Tyr Asn Val Leu Tyr Tyr Arg Asn Gly Lys Ala Phe
    130                 135                 140
Lys Phe Phe His Trp Asn Ser Asn Leu Thr Ile Leu Lys Thr Asn Ile
145                 150                 155                 160

Ser His Asn Gly Thr Tyr His Cys Ser Gly Met Gly Lys His Arg Tyr
                165                 170                 175
Thr Ser Ala Gly Ile Ser Val Thr Val Lys Glu Leu Phe Pro Ala Pro
            180                 185                 190
Val Leu Asn Ala Ser Val Thr Ser Pro Leu Leu Glu Gly Asn Leu Val
        195                 200                 205
Thr Leu Ser Cys Glu Thr Lys Leu Leu Leu Gln Arg Pro Gly Leu Gln
    210                 215                 220

Leu Tyr Phe Ser Phe Tyr Met Gly Ser Lys Thr Leu Arg Gly Arg Asn
225                 230                 235                 240
Thr Ser Ser Glu Tyr Gln Ile Leu Thr Ala Arg Arg Glu Asp Ser Gly
```

245 250 255

Leu Tyr Trp Cys Glu Ala Ala Thr Glu Asp Gly Asn Val Leu Lys Arg
260 265 270

Ser Pro Glu Leu Glu Leu Gln Val Leu Gly Leu Gln Leu Pro Thr Pro
275 280 285

Val Trp Phe His Val Leu Phe Tyr Leu Ala Val Gly Ile Met Phe Leu
290 295 300

Val Asn Thr Val Leu Trp Val Thr Ile Arg Lys Glu Leu Lys Arg Lys
305 310 315 320

Lys Lys Trp Asp Leu Glu Ile Ser Leu Asp Ser Gly His Glu Lys Lys
325 330 335

Val Ile Ser Ser Leu Gln Glu Asp Arg His Leu Glu Glu Glu Leu Lys
340 345 350

Cys Gln Glu Gln Lys Glu Glu Gln Leu Gln Glu Gly Val His Arg Lys
355 360 365

Glu Pro Gln Gly Ala Thr
370

<210> 208
<211> 316
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 208

Met Thr Met Glu Thr Gln Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Arg Asn Leu
1 5 10 15

Trp Leu Leu Gln Pro Leu Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp
20 25 30

Ser Gln Ala Ala Pro Pro Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro Trp
35 40 45

Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Ala
50 55 60

Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu
65 70 75 80

Ile Pro Thr His Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp
100 105 110
Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro
115 120 125
His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His Ser
130 135 140
Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys
145 150 155 160

Ser Gln Lys Phe Ser His Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro Gln Ala
165 170 175
Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr
180 185 190
Thr Leu Phe Ser Ser Lys Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro Ser
195 200 205
Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Val Ile Val Ala Val Val Ile Ala
210 215 220

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

Thr Leu Asn Pro Arg Ala Pro Thr Asp Asp Asp Lys Asn Ile Tyr Leu
290 295 300
Thr Leu Pro Pro Asn Asp His Val Asn Ser Asn Asn
305 310 315
<210> 209

<211> 317

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 209

Met Thr Met Glu Thr Gln Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Arg Asn Leu
1 5 10 15

Trp Leu Leu Gln Pro Leu Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp
20 25 30

Ser Gln Ala Ala Ala Pro Pro Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro
35 40 45

Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly
50 55 60

Ala Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn
65 70 75 80

Leu Ile Pro Thr His Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn
85 90 95

Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser
100 105 110

Asp Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr
115 120 125

Pro His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His
130 135 140

Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly
145 150 155 160

Lys Ser Gln Lys Phe Ser His Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro Gln
165 170 175

Ala Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly
180 185 190

Tyr Thr Leu Phe Ser Ser Lys Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro
195 200 205

Ser Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile Ile Val Ala Val Val Ile

210 215 220

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

Met Thr Leu Asn Pro Arg Ala Pro Thr Asp Asp Asp Lys Asn Ile Tyr
290 295 300
Leu Thr Leu Pro Pro Asn Asp His Val Asn Ser Asn Asn
305 310 315

<210> 210
<211> 218
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 210

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

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

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

100 105 110

Asp Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr

115 120 125

Pro His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly

180 185 190

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

195 200 205

Ser Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile

210 215

<210> 211

<211> 218

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 211

Met Thr Met Glu Thr Gln Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Arg Asn Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly

50 55 60

Ala Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser

100 105 110

Asp Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr

115 120 125

Pro His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His

130 135 140

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

145 150 155 160

Lys Ser Gln Lys Phe Ser His Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro Gln

165 170 175

Ala Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly

180 185 190

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

195 200 205

Ser Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile

210 215

<210> 212

<211> 291

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 212

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp

1 5 10 15

Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr

20 25 30

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro

35 40 45

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Gln Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu

50 55 60

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp

65 70 75 80

Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln

85 90 95

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

100 105 110

Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val

115 120 125

Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu

130 135 140

Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu

145 150 155 160

Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg

165 170 175

Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly

180 185 190

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys

195 200 205

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

210 215 220

Ile Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala

225 230 235 240

Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Pro

245 250 255

Thr Asn Pro Asp Glu Ala Asp Lys Val Gly Ala Glu Asn Thr Ile Thr

260 265 270

Tyr Ser Leu Leu Met His Pro Asp Ala Leu Glu Glu Pro Asp Asp Gln

275 280 285

Asn Arg Ile

290

<210> 213

<211> 310

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 213

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp
1 5 10 15

Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr
20 25 30

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro
35 40 45

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Gln Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu
50 55 60

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp
65 70 75 80

Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
85 90 95

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr
100 105 110

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

Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu
130 135 140

Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
145 150 155 160

Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg
165 170 175

Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly
180 185 190

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys
195 200 205

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile
210 215 220

Ile Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala

225 230 235 240

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

Asp Asp Gln Asn Arg Ile
305 310

<210> 214
<211> 217
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 214

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

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

Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val

115 120 125

Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu

130 135 140

Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu

145 150 155 160

Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg

165 170 175

Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly

180 185 190

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys

195 200 205

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro

210 215

<210> 215

<211> 254

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln

35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu

50 55 60

Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr

65 70 75 80

Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu

85 90 95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln

100 105 110

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

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

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

<210> 216
<211> 254
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 216
Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala

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

Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr

65 70 75 80

Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu

85 90 95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln

100 105 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys

115 120 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn

130 135 140

Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro

145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Phe

165 170 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile Arg Ser Ser Thr Arg Asp Trp

225 230 235 240

Lys Asp His Lys Phe Lys Trp Arg Lys Asp Pro Gln Asp Lys

245 250

<210> 217

<211> 208

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 217

Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala

1 5 10 15

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

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

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

Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
195 200 205
<210> 218
<211> 208
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 218
Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala
1 5 10 15
Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro

20 25 30

Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln

35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu

50 55 60

Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr

65 70 75 80

Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu

85 90 95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln

100 105 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys

115 120 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn

130 135 140

Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro

145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val

165 170 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln

180 185 190

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

195 200 205

<210> 219

<211> 233

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 219

Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu

50 55 60

Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr

65 70 75 80

Val Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu

85 90 95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln

100 105 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys

115 120 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn

130 135 140

Gly Lys Asp Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe His Ile Pro

145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val

165 170 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile

225 230

<210> 220

<211> 211

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<400> 220

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

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

Cys Gln Thr Gly Arg Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val
100 105 110
Leu Ser Glu Trp Leu Ala Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Arg Glu
115 120 125
Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
130 135 140
Ile Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Ile Ala Lys Lys Phe Ser His
145 150 155 160

Met Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Arg Ala Asn His Ser His Ser Gly
165 170 175
Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Pro Tyr Ser Ser Lys
180 185 190
Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro Ser Val Gly Ser Ser Ser Pro
195 200 205
Met Gly Ile
210

<210> 221
<211> 211
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 221

Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Gly Asn Leu Trp Leu Leu Gln Pro Leu

1 5 10 15

Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp Ser Gln Thr Ala Pro Pro

20 25 30

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro Trp Ile Asn Val Leu Arg Glu

35 40 45

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gly Gly Ala His Ser Pro Asp Ser Asp

50 55 60

Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln

65 70 75 80

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Arg

85 90 95

Cys Gln Thr Gly Arg Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val

100 105 110

Leu Ser Glu Trp Leu Ala Leu Gln Thr Thr His Leu Glu Phe Arg Glu

115 120 125

Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu

130 135 140

Ile Lys Val Ala Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Asn Phe Ser His

145 150 155 160

Met Asn Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly

165 170 175

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Pro Tyr Ser Ser Lys

180 185 190

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro Ser Val Gly Ser Ser Ser Pro

195 200 205

Met Gly Ile

210

<210> 222

<211> 211

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<400> 222

Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Gly Asn Leu Trp Leu Leu Gln Pro Leu
1 5 10 15

Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp Ser Gln Thr Ala Pro Pro
20 25 30

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro Trp Ile Asn Val Leu Arg Glu
35 40 45

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gly Gly Ala His Ser Pro Asp Ser Asp
50 55 60

Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
65 70 75 80

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Arg
85 90 95

Cys Gln Thr Gly Arg Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val
100 105 110

Leu Ser Glu Trp Leu Ala Leu Gln Thr Thr His Leu Glu Phe Arg Glu
115 120 125

Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
130 135 140

Ile Lys Val Ala Phe Phe Gln Asn Gly Ile Ser Lys Lys Phe Ser Pro
145 150 155 160

Met Asn Pro Asn Phe Ser Ile Pro Arg Ala Asn His Ser His Ser Gly
165 170 175

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Pro Tyr Ser Ser Lys
180 185 190

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro Ser Val Gly Ser Ser Ser Pro
195 200 205

Met Gly Ile
210

<210> 223

<211> 217

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<400> 223

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp
1 5 10 15

Ala Asp Cys Lys Ser Ser Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr
20 25 30

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro
35 40 45

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro Trp Ile Asn Val Leu Arg Glu
50 55 60

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gly Gly Ala His Ser Pro Asp Ser Asp
65 70 75 80

Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
85 90 95

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Arg
100 105 110

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

Leu Ser Glu Trp Leu Ala Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Arg Glu
130 135 140

Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
145 150 155 160

Ile Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Ile Ser Lys Lys Phe Ser His
165 170 175

Met Asn Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly
180 185 190

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Pro Tyr Ser Ser Lys
195 200 205

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro

210 215

<210> 224

<211> 208

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<400> 224

Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala
1 5 10 15

Gly Met Arg Ala Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
20 25 30

Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Arg Trp Phe His Asn Glu

50 55 60

Ser Leu Ile Ser Ser Gln Thr Ser Ser Tyr Phe Ile Ala Ala Ala Arg
65 70 75 80

Val Asn Asn Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Ser Leu Ser Thr Leu
85 90 95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln
100 105 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Glu Ser Ile His Leu Arg Cys

115 120 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Leu Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn
130 135 140

Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His Gln Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro
145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Ile
165 170 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln

180 185 190

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

195 200 205

<210> 225

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 225

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

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

85 90 95
Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 226

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 226

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Asn

85 90 95

Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 227

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 227

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 228
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 228
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

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

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

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

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

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

<210> 229
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 229

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

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

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

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

245 250 255

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 230
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 230

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

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Glu Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Met Val Leu Asp Arg Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 231

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 231

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 232

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 232

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 233

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 233

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Leu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

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

210 215 220

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 234
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 234
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

65 70 75 80

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

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

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

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

325

<210> 235

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 235

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

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

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 236
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 236
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

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

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

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

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

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 237

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 237

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Glu Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 238
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 238
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175
Glu Leu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 239

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 239

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 240

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 240

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 241
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 241
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

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

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

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 242
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 242
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Leu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

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

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 243

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 243

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 244
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 244
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Trp Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Leu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

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

<210> 245
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 245
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

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

115 120 125

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

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

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

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 246
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 246

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Leu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Thr Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 247

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 247

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Trp Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Leu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 248

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 248

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

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

305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 249
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 249
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

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

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 250

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 250

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Arg Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 251

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 251

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Arg Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Arg Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 252

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 252

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

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

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

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

<210> 253
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 253
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

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

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

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 254
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 254
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 255

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 255

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

```
        35                  40                  45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

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

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

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

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285
```

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 256
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 256
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

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

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

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

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

305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 257
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 257
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

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

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 258
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 258
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

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

130 135 140

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

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

260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 259
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 259
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 260
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 260
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

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

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

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

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

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

<210> 261
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 261

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

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

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

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

245 250 255

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 262
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 262
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

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

100 105 110

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

165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

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

290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 263
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 263

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 264

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 264

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 265

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 265

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

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

210 215 220

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 266
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 266
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

65 70 75 80

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

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

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

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

325

<210> 267

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 267

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

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

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 268
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 268
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

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

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

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

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

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 269

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 269

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 270
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 270
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

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

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 271

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 271

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 272

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 272

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 273
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 273
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

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

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

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 274
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 274
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

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

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

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

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 275

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 275

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 276
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 276
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

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

<210> 277
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 277
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

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

115 120 125

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 278
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 278

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 279

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 279

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 280

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 280

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

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

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

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

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

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

305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 281
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 281
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

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

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 282

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 282

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 283

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 283

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 284

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 284

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

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

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

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

<210> 285
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 285
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

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

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

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 286
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 286
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 287

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 287

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 288
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 288
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

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

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

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

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

305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 289
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 289
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

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

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 290
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 290
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

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

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 291

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 291

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 292
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 292
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

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

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

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

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

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

<210> 293
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 293

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

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

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

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

245 250 255

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

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 294
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 294

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

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 295

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 295

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 296

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 296

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 297

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 297

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

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

210 215 220

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 298
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 298
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

65 70 75 80

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

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

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

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

325

<210> 299

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 299

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 300

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 300

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

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

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

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

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

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 301

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 301

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

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

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

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 302
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 302
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

```
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

            100                 105                 110
Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140
Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

                165                 170                 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 303

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 303

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 304

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 304

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr

305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 305

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 305

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

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

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

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 306
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 306
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

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

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

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

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 307

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 307

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

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

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 308
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 308
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

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

<210> 309
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 309
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

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

115 120 125

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

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

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

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 310
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 310

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 311

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 311

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 312

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 312

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

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

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

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

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

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

305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 313
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 313
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

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

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 314

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 314

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 315

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 315

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

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

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 316

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 316

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

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

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

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

<210> 317
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 317
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

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

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

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 318
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 318
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

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

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 319

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 319

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 320
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 320
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

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

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

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

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

305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 321
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 321
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

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

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

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

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 322
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 322
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 323
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 323
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 324
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 324
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220
Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 325
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 325

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 326
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 326
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 327

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 327

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 328

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 328

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 329

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 329

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 330
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 330
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 331

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 331

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 332
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 332
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 333

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 333

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 334
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 334
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 335

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 335

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 336

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 336

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr

305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 337
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 337
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 338
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 338
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 339

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 339

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 340
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 340
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 341
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 341
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 342
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 342

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 343

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 343

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 344

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 344

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr

305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 345
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 345
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 346

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 346

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 347

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 347

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 348

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 348

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220
Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 349
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 349
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 350
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 350

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 351

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 351

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

```
        35                  40                  45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285
```

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 352
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 352
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr

305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 353
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 353
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 354
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 354
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 355
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 355
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 356
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 356
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 357
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 357

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 358
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 358

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 359

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 359

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 360

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 360

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 361

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 361

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 362
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 362
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 363

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 363

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 364
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 364
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 365

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 365

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 366
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 366
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 367

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 367

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 368

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 368

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 369
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 369
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 370
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 370
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 371

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 371

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 372
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 372
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 373
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 373
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 374
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 374

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 375

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 375

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 376

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 376

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 377
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 377
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 378

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 378

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 379

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 379

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 380

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 380

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220
Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320
Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 381
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 381
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325