



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월19일

(11) 등록번호 10-2706743

(24) 등록일자 2024년09월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 16/24 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 16/244 (2013.01)

A61P 1/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2023-7031493(분할)

(22) 출원일자(국제) 2017년12월21일

심사청구일자 2023년10월13일

(85) 번역문제출일자 2023년09월14일

(65) 공개번호 10-2023-0135691

(43) 공개일자 2023년09월25일

(62) 원출원 특허 10-2019-7019269

원출원일자(국제) 2017년12월21일

심사청구일자 2020년12월21일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/067917

(87) 국제공개번호 WO 2018/119246

국제공개일자 2018년06월28일

(30) 우선권주장

62/437,143 2016년12월21일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US07329405 B2

KR1020050103306 A*

KR1020050103306 A

WO2016001275 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

세파론 엘엘씨

미국 펜실베이니아 웨스트 체스터 브랜드와인 파크웨이 145 (우: 19380)

(72) 발명자

레인 데이비드 호세 사이먼

오스트레일리아 2113 뉴사우스웨일스주 맥쿠아리 파크 에핑 로드 37 테마 파마슈티컬스 오스트레일리아 피티와이 리미티드

폴라드 메튜

오스트레일리아 4069 퀸즐랜드주 풀렌베일 서머랜드 플레이스 60

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 27 항

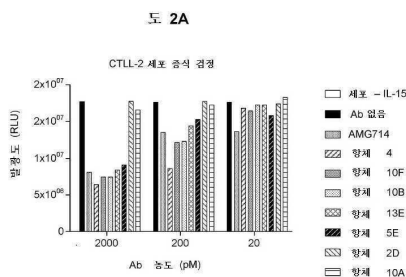
심사관 : 한정선

(54) 발명의 명칭 인간 IL-15에 특이적으로 결합하는 항체 및 이의 용도

(57) 요약

IL-15뿐만 아니라 IL-15와 IL-15 수용체-알파의 복합체에 특이적으로 결합하는 재조합 항체가 제공된다. 상기 항체는 면역 세포 증식을 저해하고, 셀리악병을 비롯한, IL-15가 이상조절되는 임의의 자가면역 또는 염증성 질환 또는 병태의 치료에 사용할 수 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 17/06 (2018.01)

A61P 19/02 (2018.01)

A61P 3/10 (2018.01)

A61P 37/04 (2018.01)

G01N 33/6869 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/21 (2013.01)

C07K 2317/55 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

도일 앤소니 제랄드

오스트레일리아 2113 뉴사우스웨일스주 맥쿠아리
파크 에펩 로드 37 테바 파마슈티컬스 오스트레일
리아 피티와이 리미티드

폴톤 린 도로시

오스트레일리아 2113 뉴사우스웨일스주 맥쿠아리
파크 에펩 로드 37 테바 파마슈티컬스 오스트레일
리아 피티와이 리미티드

클라크 애덤 윌리엄

오스트레일리아 2113 뉴사우스웨일스주 맥쿠아리
파크 에펩 로드 37 테바 파마슈티컬스 오스트레일
리아 피티와이 리미티드

명세서

청구범위

청구항 1

항체로서, 서열번호 16의 아미노산 서열로 이루어진 HCDR1, 서열번호 18의 아미노산 서열로 이루어진 HCDR2, 서열번호 20의 아미노산 서열로 이루어진 HCDR3, 서열번호 26의 아미노산 서열로 이루어진 LCDR1, 서열번호 28의 아미노산 서열로 이루어진 LCDR2, 및 서열번호 30의 아미노산 서열로 이루어진 LCDR3을 포함하는 항체.

청구항 2

제1항에 있어서,

항체는 (i) 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, (ii) 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 또는 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, IgG 불변 도메인을 포함하는 항체.

청구항 4

제3항에 있어서, IgG4 불변 도메인을 포함하는 항체.

청구항 5

제4항에 있어서, IgG4 불변 도메인은 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체.

청구항 6

서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체.

청구항 7

제1항, 제2항, 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

항체는 자연 살해(Natural Killer: NK) 세포 증식 검정에서 0.1pM 내지 900pM의 IC_{50} 으로 NK 세포의 증식을 저해하고/하거나,

항체는 NK 세포 증식 검정에서 1pM 내지 60pM의 IC_{50} 으로 NK 세포의 증식을 저해하고/하거나,

항체는 NK 세포 증식 검정에서 5pM 내지 35pM의 IC_{50} 으로 NK 세포의 증식을 저해하고/하거나,

항체는 IL-15를 중화시킬 수 있는 항체.

청구항 8

제1항, 제2항, 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간 IL-15에 특이적으로 결합하고, 상기 IL-15는 IL-15 수용체 알파(IL-15R α)와 복합체를 이루는 항체.

청구항 9

제8항에 있어서, 항체는 인간 IL-15의 Q108 잔기를 포함하는 에피토프에 결합하는 것인 항체.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 에피토프는 인간 IL-15의 S7 및 N112 잔기를 더 포함하는 것인 항체.

청구항 11

제1항, 제2항, 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 표면 플라스몬 공명에 의해서 결정되는 경우 1.8×10^{-9} M 미만의 해리 상수(KD)를 포함하는 인간 IL-15에 대한 친화도를 갖거나, 또는 상기 해리 상수(KD)는 1×10^{-9} M 미만인 항체.

청구항 12

중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 IL-15에 결합하는 항체로서, 상기 IL-15는 IL-15 수용체 알파(IL-15R α)와 복합체를 이루고, 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 것인 항체.

청구항 13

제6항 또는 제12항에 있어서,

항체는 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고, 항체는 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 더 포함하는 항체.

청구항 14

셀리악병을 치료하기 위한, 제1항, 제2항, 제6항, 및 제12항 중 어느 한 항에 따른 항체, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 15

제1항, 제2항, 제6항, 및 제12항 중 어느 한 항에 따른 항체를 대상체로부터 단리된 조직 샘플과 접촉시켜 IL-15 수용체-알파와 복합체를 이루는 항체-IL-15를 형성하는 단계, 및 상기 조직 샘플에서 상기 복합체를 검출하는 단계를 포함하는, 대상체로부터 단리된 조직 샘플에서 IL-15 또는 IL-15와 IL-15 수용체 알파의 복합체를 검출하기 위한 시험관내 방법.

청구항 16

제1항, 제2항, 제6항, 및 제12항 중 어느 한 항에 따른 항체를 발현하는 형질전환된 세포로서, 상기 세포는 비인간 포유동물 세포인 형질전환된 세포.

청구항 17

제16항에 있어서, 포유동물 세포는 중국 햄스터 난소 세포인 형질전환된 세포.

청구항 18

제16항의 세포를 배양하는 단계를 포함하는, 인간 IL-15에 특이적으로 결합하는 항체를 생산하는 방법으로서, 상기 IL-15는 IL-15R α 와 복합체를 이루는 것인 방법.

청구항 19

서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 항체 가변 중쇄를 암호화하는 제1 핵산 서열 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 항체 가변 경쇄를 암호화하는 제2 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드.

청구항 20

제1항, 제2항, 제6항, 및 제12항 중 어느 한 항에 따른 항체를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드.

청구항 21

제20항에 따른 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터.

청구항 22

제21항에 따른 벡터가 형질주입된 세포로서, 상기 세포는 비인간 포유동물 세포인 세포.

청구항 23

제1항, 제2항, 제6항, 및 제12항 중 어느 한 항의 항체의 가변 중쇄를 암호화하는 핵산을 포함하는 폴리뉴클레오타이드 및 상기 항체의 가변 경쇄를 암호화하는 핵산을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포로서, 상기 세포는 비인간 포유동물 세포인 세포.

청구항 24

제23항에 있어서, 가변 중쇄를 암호화하는 핵산 및 가변 경쇄를 암호화하는 핵산은 동일한 벡터 상에 존재하는 것인 세포.

청구항 25

제23항에 있어서, 가변 중쇄를 암호화하는 핵산 및 가변 경쇄를 암호화하는 핵산은 상이한 벡터 상에 존재하는 것인 세포.

청구항 26

제22에 있어서, 세포는 포유동물 단백질 발현 세포인 세포.

청구항 27

셀리악병을 치료하기 위한, 제13항에 따른 항체, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 서열 목록에 대한 참조

[0002] 본 출원은 크기가 215,523인, 2017년 12월 18일자로 생성된, 2873.273PC01_SequenceListing_ST25.text라는 파일명의 서열 목록을 포함한다. 서열 목록은 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 제조합 항체 생산 분야에 관한 것이다. 보다 특별하게는, 본 개시내용은 IL-15 수용체-알파와 복합체를 이루는 복합체를 이루지 않는 간에, 인간 IL-15에 특이적으로 결합하는 제조합 항체에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 특허, 공개 특허 출원, 기술 논문, 서열 기탁 번호 및 다른 참고문헌을 비롯한 각종 참고문헌은 본 명세서에 전체에 인용된다. 각각의 이러한 참고문헌은 이의 전문이 모든 목적을 위해서 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0006] 사이토카인 인터류킨 15(IL-15)는 단핵구, 대식세포, 수지상 세포(DC), 각질세포, 섬유아세포 및 신경 세포를 비롯한, 매우 다양한 세포 유형 및 조직에 의해서 분비되는, IL-2 슈퍼패밀리의 구성원이다. IL-15는 IL-2 수용체 베타쇄(CD122) 및 공통 감마쇄(감마-C, CD132)로 구성된 복합체에 결합하고, 이를 통해서 신호전달한다. 시험관내에서, IL-15는 IL-2와 몇몇 생물학적 활성도를 공유한다. 생체내에서, IL-15 대 IL-2에 대한 특이성은 IL-15R α /IL-2R β γ 이중삼량체 고친화도 수용체 복합체를 완성하는 고유한 전용 α -쇄 수용체(IL-15R α)에 의해서 제공된다.

[0007] IL-15는 류마티스 관절염 환자로부터의 혈액 조직으로부터 분리되었고, 염증성 사이토카인 및 케모카인, 예컨대, 종양 괴사 인자- α , IL-1 β (Waldman TA (2004) Arthritis Res. Ther. 6:174-177)를 유도한다고 보고되어 있다. 인간 건선의 이중이식 마우스 모델에서의 IL-15 활성도의 차단은 건선의 해결을 초래하였다(Villadsen LS *et al.* (2003) J. Clin. Invest. 112:1571-80). T 세포 거대 과립 림프구성 백혈병, γ Δ / Δ T 세포 림프종을 갖는 환자에서 IL-15 복합체의 증가된 수준이 보고되어 있다(Chen J *et al.* (2012) Blood. 119:137-143).

[0008] IL-15가 결핍된 마우스를 사용하여, 연구자들은 또한 IL-15 신호전달 경로를 저해하는 것이 몇몇 면역 매개된 병태, 예컨대, 실험적 자가면역 뇌척수염(EAE; 다발성 경화증의 모델), 대장염, 염증성 장 질환, 건선 및 관절염에서 예방적 또는 치료적 이익을 제공할 수 있다는 것을 밝혀내었다.

[0009] 마우스 모델에서, 장 상피 세포에서의 IL-15의 과발현은 셀리악-유사(celiac-like) 장질환을 촉발시킨다. 인간에서, IL-15 발현의 상향조절이 셀리악병의 특징이다. IL-15는 건강한 대조군 및 글루텐 무함유식이 치료된 셀리악 환자와 비교할 때 활성 미치료 셀리악병을 갖는 환자의 점막 고유층(lamina propria) 및 장 상피 둘 모두에서 과발현되고, 소화관에서 IL-15 수준은 점막 손상 정도와 상관관계가 있다(Abadie V *et al.* (2014) Immunol. Rev. 260:221-234).

[0010] DISC0280은 시험관내 및 생체내에서 상반된 작용 기전을 갖는 강력한 항-IL-15 항체이다(Finch DK *et al.*

(2011) Br. J. Pharmacol. 162:480-490). 불리하게도, DISC0280은 가용성 IL-15 수용체 α 에 의한 트랜스-제시와 유사한, 생체내에서의 DISC0280에 의한 IL-15의 트랜스-제시를 허용하는 IL-15 상의 IL-15 수용체 α 결합 부위에 결합하였다는 것을 발견하였다. 따라서, DISC0280은 생체내에서 IL-15의 효능제로서 작용한다.

[0011] 2종의 항-IL-15 항체가 IL-15R α 에 대한 IL-15의 결합과 경쟁하지 않으면서 IL-15의 활성도를 중화시킬 수 있는 것으로 기술되어 있다. 완전 인간 단클론성 항-IL-15 항체, AMG 714(암젠(Amgen))는 활성 류마티스 관절염을 갖는 환자에서 I 내지 II상 용량-증가 시험에서 질환 활성도의 개선을 나타내었다(Baslund B *et al.* (2005) Arthritis Rheum. 52:2686-2692). huB-E29라 명명된 인간화 항체가 또한 IL-15R α 에 대한 IL-15의 결합과 경쟁하지 않으면서 마우스 모델에서 시험관내 및 생체내에서 IL-15 활성도를 차단한다고 기술되어 있다(WO 16/001275).

[0012] 셀리악병의 치료를 위한 새로운 요법을 조사하는 임상 시험은 이의 중점으로서 하기를 갖는다: a) V/C 비에 의해 측정되는 경우 글루텐-유도된 소장 점막 손상의 감소. V/C는 장 샘플 샘플로부터 취한 움(crypt)의 깊이에 대한 소장 융모의 길이의 형태측정 측정치이다. (b) 조직학적 단편에서의 상피내 림프구의 목록(IEL)에 의해서 측정되는 경우 글루텐-유도된 소장 점막 염증의 감소. (c) 글루텐-유도된 혈청 항체, 예컨대, 항-글리아딘 항체 및 트랜스글루타미나제에 대한 자가항체의 감소. 상기에 언급된 중점에 측정되는 경우 현재 어떠한 치료제도 셀리악병을 치료하는 데 효능이 있는 것으로 밝혀지지 않았다. 본 개시내용은 셀리악병의 레서스 마카크(rhesus macaque) 모델로 측정되는 경우 글루텐-유도된 소장 점막 손상을 악화(개선된 V/C 비)시키고, 글루텐-유도된 소장 점막 염증을 악화(감소된 IEL 계수치)시키고, 글루텐-유도된 혈청 항체를 악화(감소된 항-글리아딘 항체)시키는 항체를 특징으로 한다. 본 개시내용의 항체는 셀리악병 및 IL-15가 관여되는 다른 염증성 질환을 갖는 환자를 위한 새로운 치료를 제공한다.

발명의 내용

[0013] 제1 양상에서, 본 개시내용은 가변 중쇄 및 가변 경쇄를 포함하는 항체를 특징으로 하며, 항체는 인간 IL-15(예를 들어, 여기서 IL-15는 IL-15R α 와 복합체를 이룸)의 Gln 108 잔기를 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 인간 IL-15는 서열번호 511의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 에피토프는 인간 IL-15(예를 들어, 여기서 IL-15는 IL-15R α 와 복합체를 이룸)의 Ser 7 및 Asn 112 잔기를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 바람직하게는 표면 플라스몬 공명에 의해서 결정되는 경우 약 1.8×10^{-9} M 미만의 KD를 포함하는 에피토프에 대한 친화도를 갖는다. 일부 실시형태에서, KD는 약 1.0×10^{-9} M 미만일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 바람직하게는 표면 플라스몬 공명에 의해서 결정되는 경우 약 2×10^{-10} M 미만의 KD를 포함하는 에피토프에 대한 친화도를 갖는다. 일부 실시형태에서, KD는 표면 플라스몬 공명에 의해서 결정되는 경우 약 1.6×10^{-10} M 내지 약 1.8×10^{-10} M일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 NK 세포 증식 검정에서, 약 0.1pM 내지 약 900pM을 비롯한, 약 900pM 미만의 IC₅₀으로 자연 살해(Natural Killer: NK) 세포, 예를 들어, NK-92 세포의 증식을 저해할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 NK 세포 증식 검정에서 약 1pM 내지 약 60pM의 IC₅₀으로 NK 세포의 증식을 저해할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 NK 세포 증식 검정에서 약 5pM 내지 약 35pM의 IC₅₀으로 NK 세포의 증식을 저해할 수 있다. 항체는 NK 세포 증식 검정에서 약 5pM 내지 약 25pM의 IC₅₀으로 NK 세포의 증식을 저해할 수 있다. 항체는 IL-15를 중화시킬 수 있다. 항체는 순환 NK 세포를 감소시킬 수 있다.

[0014] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 인간 IL-15에 특이적으로 결합하고, 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3, 서열번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2, 및 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는 항체를 특징으로 한다. 인간 IL-15는 IL-15 수용체-알파와 복합체를 이룰 수 있다. 항체는 IL-15 길항제이다. 이러한 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 추가로 제공된다.

[0015] 일부 실시형태에서, 항체(예를 들어, 각각 서열번호 16, 17, 20, 25, 28 및 29의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 항체)는 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체(예를 들어, 각각 서열번호 16, 17 또는 18, 20, 25, 28 및 29의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 항체)는 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 및 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함할 수 있다. 일부

실시형태에서, 항체는 서열번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있고/거나 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체(예를 들어, 각각 서열번호 16, 17 또는 18, 20, 25, 28 및 29의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 항체)는 서열번호 12 또는 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 FR3을 포함할 수 있다. 이러한 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 추가로 제공된다.

[0016] 일부 실시형태에서, 항체(예를 들어, 각각 서열번호 16, 17 또는 18, 20, 25, 28 및 29의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 항체)는 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 및 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체(예를 들어, 각각 서열번호 16, 17 또는 18, 20, 25 또는 26, 28 및 29 또는 31의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 항체)는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 455의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있고/거나 서열번호 456의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 이러한 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 추가로 제공된다.

[0017] 일부 실시형태에서, 항체(예를 들어, 각각 서열번호 16, 17 또는 18, 20, 25, 28 및 29의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 항체)는 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 및 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체(예를 들어, 각각 서열번호 16, 17 또는 18, 20, 27, 28 및 30의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 항체)는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 457의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있고/거나 서열번호 458의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 이러한 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 추가로 제공된다.

[0018] 일부 실시형태에서, 항체(예를 들어, 각각 서열번호 16, 17 또는 18, 20, 25, 28 및 29의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 항체)는 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 및 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함할 수 있고, 여기서 서열번호 29의 Xaa5는 Phe(예를 들어, 서열번호 519)이다. 일부 실시형태에서, 항체(예를 들어, 각각 서열번호 16, 17 또는 18, 20, 27, 28 및 519의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 항체)는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 459의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있고/거나 서열번호 460의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 이러한 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 추가로 제공된다.

[0019] 일부 실시형태에서, 항체(예를 들어, 각각 서열번호 16, 17 또는 18, 20, 25, 28 및 29의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 및 선택적으로 서열번호 12 또는 13의 아미노산 서열을 포함하는 HFR3을 포함하는 항체)는 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1 및 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, (예를 들어, 각각 서열번호 16, 17 또는 18, 20, 26, 28 및 30의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 포함하는 항체) 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 및 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 FR3을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체(예를 들어, 각각 서열번호 16, 17 또는 18, 20, 26, 28 및 30의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 및 선택적으로 서열번호 12 또는 13의 아미노산 서열을 포함하는 HFR3을 포함하는 항체)는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체(예를 들어, 각각 서열번호 16, 17 또는 18, 20, 26, 28 및 30의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 및 선택적으로 서열번호 12 또는 13의 아미노산 서열을 포함하는 HFR3을 포함하는 항체 또는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체)는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있고/거나 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 이러한 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 추가로 제공된다.

[0020] 일부 실시형태에서, 항체(예를 들어, 각각 서열번호 16, 17, 20, 25, 28 및 29의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 및 선택적으로 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HFR3을 포함하는 항체)는 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2, 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3, 및 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 FR3을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체(예를 들어, 서열번호 16, 19, 20, 27, 28 및 31의 아미노산 서열

을 포함하는 HCR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 및 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 HFR3을 포함하는 항체)는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있고/거나 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함할 수 있다. 이러한 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 추가로 제공된다.

[0021] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 인간 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 IL-15)에 특이적으로 결합하고, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 455의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 457의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 459의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 이러한 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 추가로 제공된다.

[0022] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 인간 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 IL-15)에 특이적으로 결합하고, 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 503의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 505의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 507의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 509의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 510의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 455의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 503의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 457의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 505의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 506의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 507의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 서열번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 509의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는 서열번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 510의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 특징으로 한다. 이러한 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 추가로 제공된다.

[0023] 항체 VH에 대한 공통 서열은 서열번호 1이고, 서열번호 4 및 서열번호 454의 VH 서열을 포함한다. 항체 VL에 대한 공통 서열은 서열번호 2이고, 서열번호 5, 서열번호 8, 서열번호 455, 서열번호 457 및 서열번호 459의 VL 서열을 포함한다. 항체 L 쇄에 대한 공통 서열은 서열번호 3이고, 서열번호 6, 서열번호 9, 서열번호 456, 서열번호 458, 및 서열번호 460의 L 쇄 서열을 포함한다. 항체 VH FR3에 대한 공통 서열은 서열번호 12이고, 서열번호 13 및 서열번호 14의 VH FR3 서열을 포함한다. 항체 VH CDR1에 대한 공통 서열은 서열번호 17이고, 서열번호 18 및 서열번호 19의 VH 서열을 포함한다. 항체 VL CDR1에 대한 공통 서열은 서열번호 25이고, 서열번호 26 및 서열번호 27의 VH 서열을 포함한다. 항체 VL CDR3에 대한 공통 서열은 서열번호 29이고, 서열번호 30 및 서열번호 31 및 서열번호 519의 VH 서열을 포함한다.

[0024] 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는 항체 중 임의의 것은 IgG 불변 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, IgG 불변 도메인은 IgG1 불변 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, IgG1 불변 도메인은 서열번호 32, 서열번호 33, 서열번호 34, 서열번호 35, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 38 또는 서열번호 39를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, IgG 불변 도메인은 IgG2 불변 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, IgG2 불변 도메인은 서열번호 40, 서열번호 41, 서열번호 42 또는 서열번호 43을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, IgG 불변 도메인은 IgG4 불변 도메인을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, IgG4 불변 도메인은 서열

번호 44, 서열번호 45, 서열번호 46, 서열번호 47, 서열번호 48, 서열번호 49, 서열번호 50 또는 서열번호 51을 포함할 수 있다.

[0025] 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는 항체 중 임의의 것은 담체 또는 부형제를 갖는 조성물로서 제형화될 수 있다. 담체는 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다.

[0026] 일부 실시형태에서, 셀리악병의 치료 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는 항체를 투여하는 단계를 포함한다. IL-15 항체의 투여는 대상체에서 소장 점막을 수선할 수 있다. IL-15 항체의 투여는 대상체에서 평균 용모상 높이 대 움 깊이 비(V/C)를 증가시킬 수 있다. IL-15 항체의 투여는 대상체에서 소장 용모의 높이를 증가시킬 수 있다. IL-15 항체의 투여는 대상체에서 항-글리아딘 항체를 감소시킬 수 있다. IL-15 항체의 투여는 대상체에서 글루텐-유도된 소장 점막 손상을 수선할 수 있다.

[0027] 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 IL-15(예를 들어, 인간 IL-15R α 와 복합체를 이루는 IL-15)에 결합하는 항체 중 임의의 것은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료 요법의 부분으로서 투여될 수 있다. 따라서, 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체를 IL-15 항체로 치료하는 방법을 특징으로 한다. 대상체는 바람직하게는 인간이다. 항체는 IL-15가 이상조절되는, 특히 IL-15가 상향조절되는 임의의 자가면역 또는 염증성 질환 또는 병태를 치료하기 위한 치료 요법의 부분으로서 투여될 수 있다.

[0028] 일부 상세한 실시형태에서, 방법은 셀리악병을 치료하기 위한 것일 수 있고, 대상체에게 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는, 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 임의의 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항체는 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있는 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 글루텐 민감성, 글루텐 알레르기 또는 셀리악병을 갖는 대상체에서 소장의 점막을 수선하는 방법은 대상체에게 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는, 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 임의의 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항체는 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있는 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 글루텐 민감성, 글루텐 알레르기 또는 셀리악병을 갖는 대상체에서 소장 용모상 높이 대 움 깊이 비(V/C)를 증가시키는 방법은 대상체에게 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는, 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 임의의 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항체는 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있는 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 글루텐 민감성, 글루텐 알레르기 또는 셀리악병을 갖는 대상체에서 소장 용모의 높이를 증가시키는 방법은 대상체에게 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는, 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 임의의 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항체는 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있는 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-글리아딘 항체의 감소를 필요로 하는 대상체에서 항-글리아딘 항체를 감소시키는 방법은 대상체에게 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는, 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 임의의 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항체는 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있는 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 글루텐-유도된 소장 점막 손상을 수선하는 방법은 대상체에게 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는, 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 임의의 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항체는 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있는 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 글루텐 민감성, 글루텐 알레르기 또는 셀리악병을 갖는다. 일부 실시형태에서, 방법은 난치성 셀리악병을 치료하기 위한 것일 수 있고, 대상체에게 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는, 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 임의의 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항체는 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있는 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 방법은 류마티스 관절염을 치료하기 위한 것일 수 있고, 대상체에게 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는, 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 임의의 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항체는 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있는 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 방법은 건선을 치료하기 위한 것일 수 있고, 대상체에게 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는, 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 임의의 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항체는 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부

형제를 포함할 수 있는 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 방법은 염증성 장 질환을 치료하기 위한 것일 수 있고, 대상체에게 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는, 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 임의의 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항체는 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있는 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 방법은 1형 당뇨병을 치료하기 위한 것일 수 있고, 대상체에게 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는, 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 임의의 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항체는 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있는 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 방법은 원형 탈모증을 치료하기 위한 것일 수 있고, 대상체에게 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는, 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 임의의 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항체는 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있는 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 방법은 T 세포 거대 과립 림프구성 백혈병을 치료하기 위한 것일 수 있고, 대상체에게 IL-15(예를 들어, IL-15 수용체-알파와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는, 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 임의의 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항체는 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있는 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 방법은 글루텐 노출, 예를 들어, 글루텐 민감성 또는 알레르기를 갖는 환자에서 글루텐 노출의 증상을 치료 또는 저해하기 위한 것일 수 있고, 대상체에게 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는, 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 임의의 항체를 투여하는 단계를 포함하며, 항체는 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있는 조성물 중에 존재할 수 있다. 글루텐 노출의 1종 이상의 증상은 근육 통증, 신체 통증, 관절 통증, 피로, 복부팽만(bloating), 가스, 구역, 경련, 변비, 설사, 피부 발진, 두통, 편두통, 우울증, 불안, 브레인 포그(brain fog) 및/또는 자극과민성(irritability) 중 1종 이상을 포함할 수 있다 (문헌[Biesiekierski JR (2015) United European gastroenterol. J. 3:160-165] 참고).

[0029] 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 IL-15(예를 들어, 인간 IL-15R α 와 복합체를 이루는 IL-15)에 결합하는 항체 중 임의의 것은 의약의 제조에 사용될 수 있다. 임의의 이러한 항체는 IL-15가 이상조절되는 임의의 자가면역 또는 염증성 질환 또는 병태를 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 셀리악병의 치료를 위해서 또는 셀리악병의 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다. 항체는 난치성 셀리악병의 치료를 위해서 또는 난치성 셀리악병의 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 류마티스 관절염의 치료를 위해서 또는 류마티스 관절염의 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 건선의 치료를 위해서 또는 건선의 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 염증성 장 질환의 치료를 위해서 또는 염증성 장 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 1형 당뇨병의 치료를 위해서 또는 1형 당뇨병의 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 원형 탈모증의 치료를 위해서 또는 원형 탈모증의 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 T 세포 거대 과립 림프구성 백혈병의 치료를 위해서 또는 T 세포 거대 과립 림프구성 백혈병의 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.

[0030] 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는 항체 중 임의의 것은 대상체로부터 단리된 조직 샘플에서 (선택적으로 IL-15R α 와 복합체를 이룬) IL-15를 검출하기 위한 시험관내 방법에서 사용될 수 있고, 이 방법은 항체를 대상체로부터 단리된 조직 샘플과 접촉시켜 (선택적으로 추가로 IL-15 수용체-알파와 복합체를 이룬) 항체-IL-15 복합체를 형성하는 단계, 및 조직 샘플에서 복합체를 검출하는 단계를 포함한다. 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 IL-15에 결합하는 항체 중 임의의 것은 대상체로부터 단리된 조직 샘플에서 IL-15 수용체-알파를 갖는 IL-15 복합체를 검출하기 위한 시험관내 방법에서 사용될 수 있고, 이 방법은 항체를 대상체로부터 단리된 조직 샘플과 접촉시켜 항체와 IL-15 및 IL-15 수용체 α 복합체의 항체-항원 복합체를 형성하는 단계, 및 조직 샘플에서 항체-항원 복합체를 검출하는 단계를 포함한다.

[0031] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는 항체 중 임의의 것을 발현하는 형질전환된 세포를 추가로 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 형질전환된 세포는 포유동물 세포일 수 있다. 일부 실시형태에서, 포유동물 세포는 중국 햄스터 난소 세포일 수 있다.

[0032] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는 항체 중 임의의 것을 암호화하는 폴리뉴

클레오타이드를 추가로 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 항체 중쇄 가변 영역을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 517의 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 경쇄 가변 영역을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 518의 핵산 서열을 포함한다. 이러한 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터가 또한 제공된다. 이러한 폴리뉴클레오타이드 또는 벡터를 포함하는 세포가 또한 제공된다. 상기 단락 중 임의의 것을 비롯한, 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같은 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는 항체의 가변 중쇄를 암호화하는 핵산 및 항체의 가변 경쇄를 암호화하는 핵산을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포가 또한 제공된다. 가변 중쇄를 암호화하는 핵산 및 가변 경쇄를 암호화하는 핵산은 동일하거나 또는 상이한 벡터 상에 존재할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0033]

도 1은 IL-15 수용체-알파를 갖는 인간 IL-15 복합체, 또는 복합체를 이루지 않은 IL-15R α 에 대한 항-IL-15 항체의 결합을 나타낸 도면. 복합체를 이루지 않은 제조한 인간 IL-15R α 또는 IL-15 수용체-알파를 갖는 제조한 IL-15 복합체에 대한 대표적인 하이브리도마 상청액의 결합을 세포 ELISA(cELISA) 및 ELISA에 의해서 결정하였다. 결과를 상대적인 형광 단위로 표현한다.

도 2A 및 도 2B는 항-IL-15 항체에 의한 IL-15 매개된 CTLL-2 증식의 용량 반응 저해를 나타낸 도면. 도 2A는 2000, 200 및 20pM로 희석된 대표적인 항-IL-15 항체에 의한 IL-15 매개된 CTLL-2 증식의 저해를 나타내고, 도 2B는 72시간 동안 전체 용량 반응에서의 저해를 나타낸다. 결과를 상대적인 발광 단위로서 나타낸다.

도 3은 대표적인 항-IL-15 항체, AMG714 또는 아이소타입 대조군(항-KLH C3 IgG1)에 의한 IL-15 매개된 NK-92 증식의 저해를 나타낸 도면. 72시간에 판독치를 취하고, 상대적인 발광 단위로서 표현한다. 결과를 3회 반복치의 평균 \pm 오차로서 표현한다.

도 4 내지 도 33은 항체 포획 수준, 단일 지점 친화도 측정치 및 모체 항체, 항체 4에 대한 서열 변화를 기술하는 항-IL-15 변이체의 BIACORE(등록상표) 프로파일을 나타낸 도면.

도 34a, 도 34b 및 도 34c는 모 항체, 항체 4에 대한 중쇄 및 경쇄 아미노산 치환을 기술하는 항-IL-15 항체 변이체를 나타낸 도면.

도 35는 모 항체, 항체 4에 비해서 IL-15-매개된 NK-92 증식의 개선된 저해를 갖는 항체 4 변이체 및 다른 항-IL-15 항체를 나타낸 도면. 72시간 후에 판독치를 취하고, 상대적인 발광 단위로서 표현한다.

도 36은 IL-15 수용체-알파와 복합체를 이루는 IL-15에 결합하는 항체 4 변이체 및 AMG714의 결합 동역학을 나타낸 도면. 결합 동역학은 Biacore T200(지이 헬쓰케어(GE Healthcare)) 시스템 상에서 표면 플라스몬 공명을 사용하여 결정하였다. 항체 4 변이체는 AMG714보다 더 높은 친화도로 IL-15 복합체에 결합하였다.

도 37은 NK-92 세포 기반 검정에서의 항-IL-15 항체의 비교를 나타낸 도면. 48시간 동안 항-IL-15 항체에 의한 IL-15 복합체 매개된 NK-92 증식의 25pM의 저해를 상대적인 발광 단위로서 표현한다. 항체 70 변이체는 서로와 유사한 효력을 갖고, AMG-714보다 더 낮은 IC-50 값을 갖는다.

도 38은 IL-15 상의 표면-노출된 잔기가 부위-지향된 돌연변이발생에 의해서 알라닌으로 전환되고, EXP1293(등록상표) F 세포에서 인간 IL-15R α 과 함께 공동 발현된 것을 나타낸 도면. 정제된 IL-15 변이체에 대한 항-IL-15 항체의 결합을 BICAORE(등록상표) T200(지이 헬쓰케어) 시스템 상에서 표면 플라스몬 공명을 사용하여 결정하였다. AMG714는 E98A, Q101A, H105A 또는 Q108A에 대한 상당히 감소된 결합을 갖거나 이들에 결합하지 않았는데, 그 이유는 신속한 해리 속도 또는 더 빠른 해리 속도를 특징으로 하기 때문이다. 항체 70a는 Q108A에 대한 낮은 결합을 가졌는데, 그 이유는 감소된 회합 속도 및 신속한 해리를 특징으로 하기 때문이다.

도 39A 및 도 39B는 항체 70a.FAb/IL-15 복합체 및 4차 IL-15 수용체 복합체의 결정 구조를 나타낸 도면. (도 39A) 인간 IL-15에 결합하는 항체 70a.FAb의 그림 표현, 정면도 및 측면도 (도 39B) 기능성 IL-15 복합체의 4차 구조. IL-15R α , IL-2R β 및 IL-2R γ 에 결합하는 인간 IL-15의 그림 표현(pdb 코드, 4GS7). 항체 70a.FAb는 IL-2R β 및 IL-2R γ 에 대한 IL-15의 결합을 파괴한다. 항체 70a FAb는 IL-15R α 에 대한 원위에서 IL-15에 결합하고, IL-15/ IL-15R α 복합체에 결합할 수 있다.

도 39C, 도 39D 및 도 39E는 항체 70a, IL-2R γ 및 IL-2R β 와 상호작용하는 IL-15의 주요 결합 잔기를 나타낸다. 수소 결합을 통해서 각각의 파트너 단백질과 접촉하는 IL-15 잔기만을 도시하고 번호 매긴다. (도 39C) 항체 70a FAb와의 상호작용을 위해서 IL-15에 의해서 사용되는 잔기 (도 39D) Q108, N112를 포함하는 IL-2R γ 와의

수소 결합을 매개하는 선택된 IL-15 잔기. (도 39E) IL-15 잔기, S7은 IL-2R β 와 수소 결합을 만든다.

도 39F, 39G 및 39H는 항체 70a를 갖는 인간 IL-15의 결정 구조를 나타낸 도면. (도 39F) 인간 IL-15에 결합한 항체 Fab를 도시한 그림 표현. (도 39G) CDRH2에서 Y52/54/56을 포함하는 삼중 타이로신 모티프가 항체와 인간 IL-15의 주요 결합 결정기이다. (도 39H) 인간 IL-15와의 상호작용을 매개하는 항체 70a로부터의 YYY 모티프의 클로즈 업. 이러한 모티프는 IL-15의 헬릭스 4 주변의 소수성 잔기를 차폐하고 보호하여 용매화를 방지한다. 이러한 상호작용에 관여되는 IL-15의 측쇄 및 잔기의 CDRH2를 각각 백색 막대 및 흑색 막대로 나타낸다.

도 40은 인간 IL-15에 대한 항체 70 변이체의 결합을 나타낸 도면. 항-IL-15 mAb에 의한 세포외 및 세포내 IL-15 결합을 인간 단핵구 하위세트: 고전(classical), 중간(intermediate) 및 비고전 단핵구 상에서 평가하였다. 항-KLH C3 IgG1 아이소타입 대조군을 분석에 포함시켰다(채워진 것). 대표적인 공여자 A 데이터를 나타낸다.

도 41은 예시적인 항-IL-15 항체에 의해서 마우스에서 IL-15 활성도의 저해를 나타낸 도면. 제공된 결과는 비히클 대조군 또는 IL-15/IL-15R α -Fc 복합체, 그 다음 예시적인 항-IL-15 항체 또는 항-KLH C3 IgG1 아이소타입 대조군이 주사된 마우스의 비장에서의 순환 NK 세포의 목록이다. 결과를 군당 8마리 동물의 평균 \pm 표준 편차로서 표현한다.

도 42는 예시적인 항-IL-15 항체에 의한 시노몰거스 원숭이에서 순환하는 중간 NK 세포 수의 저해를 나타낸 도면. 10mg/kg 또는 1mg/kg에서 시험된 예시적인 항-IL-15 항체가 주사된 시노몰거스 원숭이에서 순환하는 중간 NK 세포의 목록. NK 세포의 순환하는 중간 수를 NK 세포 마커 CD159a(NKG2A) 및 CD16의 발현에 의해서 정량하였다. 결과를 각각의 원숭이에 대한 개별 시간 지점으로서 표현하고, 실선은 군(n=4)당 중간 NK 세포 수를 나타낸다.

도 43a, 도 43b 및 도 43c는 다양한 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 조합물을 나타낸 도면.

도 44a, 도 44b 및 도 44c는 다양한 LCDR1, LCDR2 및 LCDR2 조합물을 나타낸 도면.

도 45a는 2개의 군에서 단계, 종점 및 항-IL15 항체로의 치료를 나타내는 레서스 마카크 셀리악병 모델의 연구 설계를 나타낸 도면.

도 45b는 소장 용모상 높이와 움 깊이(V/C) 간의 비에 의해서 측정되는 경우 항-IL15 치료에 의한 글루텐-유도된 소장 점막 손상의 감소를 나타낸 도면. 6개월의 GD 식이, 군 1 마카크에서의 35일의 aIL-15 치료(TD35), 및 군 2 마카크에서의 61일의 치료(TD61)에 상응하는 시간 지점에서 2개의 군의 마카크로부터 수집된 공장(jejunum) 부분 생검물을 사용하여 V/C 비를 결정하였다.

도 45c는 조직학적 석션에서 상피내 림프구(IEL)의 목록에 의해서 측정되는 경우 항-IL15 치료에 의한 글루텐-유도된 소장 점막 염증의 감소를 나타낸 도면. 시간 지점은 6개월의 GD 식이, 3개월의 GFD 식이, 군 1 마카크에서의 항-IL15 치료 후 35일(TD35), 및 군 2 마카크에서의 61일의 치료(TD61)를 반영한다. 청색 점선은 건강한 대조군 기준선을 나타낸다.

도 45d는 항-IL15 치료에 의한 글루텐-유도된 혈청 항체(항-글리아딘 항체)의 감소를 나타낸 도면. AGA는 항-글리아딘 항체이고; TG2는 항-트랜스글루타미나제 2 자가항체이다. 시간 지점 간의 거리는 2주 간격에 상응한다. 음성 기준선 수준은 점선으로 나타낸다. 항-IL15 치료의 시작을 화살표로 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0034] 개시내용의 양상에 관한 다양한 용어는 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 사용된다. 이러한 용어는 달리 지적되지 않는 한 한 관련 기술 분야에서의 이들의 통상적인 의미로 받아들여져야 한다. 다른 구체적으로 정의된 용어는 본 명세서에 제공된 정의와 일관된 방식으로 해석되어야 한다.
- [0035] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태는, 내용이 달리 명확하게 언급하지 않는 한 다수의 지시대상을 포함한다.
- [0036] 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용되고 임의의 동물을 포함한다. 반려 동물(예를 들어, 고양이, 개) 및 농장 포유동물(예를 들어, 돼지, 말, 소), 및 설치류(예를 들어, 마우스, 토끼 및 래트, 기니 피그) 및 비-인간 영장류를 비롯한, 포유동물이 바람직하다. 인간이 가장 바람직하다.
- [0037] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "IL-15 복합체"는 IL-15와 IL-15 수용체 알파(IL-15R α) 간의 상호작용을 지칭한다.

- [0038] 항체-항원 상호작용과 관련하여 "특이성"은 필수적으로 절대 지정이 아니라 항원에 대한 항체의 선택성 정도를 의미하는 상대적 용어를 구성할 수 있다. 항원에 대한 항체의 특이성은 항체의 가변 영역 및 통상적으로 항체의 상보성 결정 영역(CDR)에 의해 매개된다.
- [0039] 본 개시내용은 유리 (복합체를 이루지 않은) 인간 인터류킨 15(IL-15), 뿐만 아니라 IL-15 수용체 알파(IL-15 R α)에 결합된 IL-15 - IL-15 복합체에 특이적으로 결합하는 재조합 방식으로 생산된 항체를 제공한다. 항체는 높은 친화도로 이의 항원에 결합하여, 면역 세포의 IL-15-매개된 증식을 상당히 감소시킨다. 항체는 IL-15를 길항작용한다.
- [0040] 바람직한 양상에서, 항체는 108번 위치에 적어도 글루타민을 포함하는 인간 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15) 상의 에피토프에 결합한다. 에피토프는 인간 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)의 7번 위치의 세린 및 112번 위치의 아스파라긴 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다.
- [0041] 주어진 항체/항원 상호작용에 대한 에피토프는 다양한 실험 에피토프 매핑 방법을 사용하여 설명될 수 있다. 실험 방법은 돌연변이발생(알라닌 스캐닝 포함), X-선 결정학 및 관련 기술 분야에 널리 공지된 다양한 다른 방법을 포함한다.
- [0042] 항원과 항체 간의 상호작용을 위한 에피토프는 항원-항체 상호작용에 존재하는 원자 접촉을 정의하는 공간적 배위를 포함할 수 있다. 에피토프는 항원과 항체 간의 원자 접촉을 정의하는 공간적 배위를 특징으로 할 수 있다. 에피토프는 특정 기준에 의해서, 예를 들어, 원자(예를 들어, 비수소 원자) 간의 거리에 의해서 정의된 아미노산 잔기를 특징으로 할 수 있다.
- [0043] 항체, 예를 들어, Fab 단편과 이의 항원 간의 복합체의 공간 배위에 의해서 정의되는 X-선 유래된 결정 구조와 관련하여, 용어 에피토프는 원자 쌍 간의 수-매개된 수소 결합; 2.5 내지 3.5Å 사이의 헤테로원자의 수소 결합; 또는 방향족 고리 내의 공여자/수용자 원자에 상응하는 수소 결합을 갖는 것을 특징으로 하는 IL-15 잔기를 포함한다. 대안적으로, 주어진 IL-15 아미노산 잔기는, 그것이 원자 쌍 간의 소수성 상호작용 또는 반 데르 발스 상호작용에 참여하는 경우 에피토프의 부분으로서 간주된다.
- [0044] 에피토프는 또한 보다 일반적으로는 또 다른 아미노산에 의한 치환이 (예를 들어, 알라닌 스캐닝을 사용하여) 항체와 항원 간의 상호작용의 특징을 변경시킬 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 알라닌 스캐닝 돌연변이발생 실험은, IL-15 폴리펩타이드의 다양한 잔기가 알라닌으로 대체된 돌연변이체 IL-15를 사용하여 수행될 수 있다. 돌연변이체 IL-15에 대한 항체의 결합을 평가함으로써, 항체 결합에 대한 특정 IL-15 잔기의 중요성이 평가될 수 있다. 그러나, 비극성 측쇄가 항원과 항체의 결합 동안 매장되고, 항원에 대한 측쇄의 패키징이 일어나면, 이 위치에서 알라닌 돌연변이는 결합에 큰 영향을 갖지 않을 수 있다. 알라닌 돌연변이체가 항체에 의해서 감소된 결합을 유발하지만, 이것은 그 잔기가 접촉을 만드는 것을 의미하는 것이 아니라 IL-15의 국지적 3차원 구조가 알라닌의 도입에 의해서 동요될 수 있다는 것을 의미할 수 있다. 예컨대, X-선 결정학에 의한 복합체의 추가 구조 분석이 항체와 항원 간의 접촉 잔기를 평가하기 위해서 필요할 수 있다.
- [0045] 항-IL-15 항체는 바람직하게는 면역 세포, 예컨대, 자연 살해(NK) 세포 및 CD8⁺ T 세포의 증식을 저해, 감소 또는 예방할 수 있다. 일부 양상에서, 항-IL-15 항체는 NK 증식 검정에서 약 900pM 미만의 IC₅₀으로 증식을 저해한다. 일부 양상에서, 항-IL-15 항체는 NK 증식 검정에서 0pM 초과 내지 약 900pM 미만의 IC₅₀으로 증식을 저해한다. 항-IL-15 항체는 NK 증식 검정에서 약 1pM 내지 약 500pM의 IC₅₀으로 증식을 저해할 수 있다. 항-IL-15 항체는 NK 증식 검정에서 약 1pM 내지 약 250pM의 IC₅₀으로 증식을 저해할 수 있다. 항-IL-15 항체는 NK 증식 검정에서 약 1pM 내지 약 200pM의 IC₅₀으로 증식을 저해할 수 있다. 항-IL-15 항체는 NK 증식 검정에서 약 1pM 내지 약 150pM의 IC₅₀으로 증식을 저해할 수 있다. 항-IL-15 항체는 NK 증식 검정에서 약 1pM 내지 약 100pM의 IC₅₀으로 증식을 저해할 수 있다. 항-IL-15 항체는 바람직하게는 NK 증식 검정에서 약 1pM 내지 약 60pM의 IC₅₀으로 증식을 저해한다. 항-IL-15 항체는 바람직하게는 NK 증식 검정에서 약 5pM 내지 약 35pM의 IC₅₀으로 증식을 저해한다. 항-IL-15 항체는 바람직하게는 NK 증식 검정에서 약 5pM 내지 약 30pM의 IC₅₀으로 증식을 저해한다.
- [0046] 적합한 NK 증식 검정의 부분으로서, 세포, 예컨대, CTLL-2 세포를 배양하고, 적합한 농도의 IL-15와 IL-15 수용체 알파의 복합체를 사용하여 증식하도록 유도할 수 있다. 따라서, CTLL-2 증식 검정을 사용하여 증식 저해에 대한 항체의 IC₅₀을 결정할 수 있다. 본 명세서에 기술 또는 예시된 항-IL-15 항체 중 임의의 것을 세포 배양물

에 첨가하고, 이어서 세포를 48시간을 비롯한 적합한 시간 기간 동안 인큐베이션시키고, 그 후에 세포 생존력 검정 방식을 비롯한, 항체의 존재로 인한 증식 또는 증식의 저해에 대해서 평가하였다.

[0047] 본 명세서에 기술 또는 예시된 바와 같이, CDR 및 FR에 배정된 아미노산 위치는 문헌[Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 and 1991](또한 본 명세서에서 카바트 넘버링 시스템이라고도 지칭)에 따를 수 있다. 또한, CDR 및 FR에 배정된 아미노산 위치는 향상된 코티아 넘버링 양식(www.bioinfo.org.uk/mdex.html)에 따를 수 있다.

[0048] 카바트의 넘버링 시스템에 따라서, VH FR 및 CDR은 하기와 같이 배치될 수 있고: 잔기 1-30(FR1), 31-35(CDR1), 36-49(FR2), 50-65(CDR2), 66-94(FR3), 95-102(CDR3) 및 103-113(FR4), VL FR 및 CDR은 하기와 같이 배치된다: 잔기 1-23(FR1), 24-34(CDR1), 35-49(FR2), 50-56(CDR2), 57-88(FR3), 89-97(CDR3) 및 98-107(FR4). 일부 예에서, 가변 영역은 길이가 증가할 수 있고, 카바트 넘버링 시스템에 따라서 일부 아미노산은 숫자와 그 다음 문자에 의해서 지정될 수 있다. 본 명세서는 카바트 넘버링 시스템에 의해서 정의된 바와 같은 FR 및 CDR에 제한되지 않고, 고전적 넘버링 시스템 또는 문헌[Chothia *et al.* (1987) J. Mol. Biol. 196:901-17; Chothia *et al.* (1989) Nature 342:877-83; 및/또는 Al-Lazikani *et al.* (1997) J. Mol. Biol. 273:927-48]의 넘버링 시스템; 문헌[Honnegher *et al.* (2001) J. Mol. Biol., 309:657-70]의 넘버링 시스템; 또는 문헌[Giudicelli *et al.* (1997) Nucleic Acids Res. 25:206-11]에 논의된 IMGT 시스템을 비롯한, 모든 넘버링 시스템을 포함한다. 바람직한 양상에서, CDR은 카바트 넘버링 시스템에 따라서 정의된다.

[0049] 일부 특정 양상에서, 카바트 넘버링 시스템에 따라서, 본 명세서에 기술된 중쇄 CDR2 하위도메인 중 임의의 것에 대해서, 5개의 C-말단 아미노산이 항원 결합에 직접 참여할 수 없고, 따라서 이러한 5개의 C-말단 아미노산 중 임의의 하나 이상은 항원 결합에 상당히 부정적으로 영향을 미치지 않으면서 또 다른 자연 발생 아미노산으로 치환될 수 있다. 일부 양상에서, 카바트 넘버링 시스템에 따라서, 본 명세서에 기술된 경쇄 CDR1 하위도메인 중 임의의 것에 대해서, 4개의 N-말단 아미노산이 항원 결합에 직접 참여하지 않을 수 있고, 따라서 이러한 4개의 아미노산 중 임의의 하나 이상은 항원 결합에 상당히 부정적으로 영향을 미치지 않으면서 또 다른 자연 발생 아미노산으로 치환될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Padlan *et al.* (1995) FASEB J. 9:133-139]에 기술된 바와 같이, 중쇄 CDR2의 5개의 C 말단 아미노산 및/또는 경쇄 CDR1의 4개의 N-말단 아미노산은 항원 결합에 참여하지 않을 수 있다. 일부 양상에서, 중쇄 CDR2 및 경쇄 CDR1 둘 모두가 항원 결합에 직접 참여하지 않는다.

[0050] 일부 양상에서, 일부 양상에서, 항체는 IL-15(예를 들어, IL-15R α와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 특이적으로 결합하고, 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2, 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2를 포함하고, 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2를 포함한다. 항체는 서열번호 12, 서열번호 13 또는 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 FR3을 포함할 수 있다. 항체는 경쇄 가변 영역 또는 경쇄를 추가로 포함할 수 있다. 경쇄 가변 영역은 서열번호 2, 서열번호 5, 서열번호 8, 서열번호 455, 서열번호 457 또는 서열번호 459의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 경쇄 가변 영역은 서열번호 503, 서열번호 505, 서열번호 506, 서열번호 507, 서열번호 509 또는 서열번호 510의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 경쇄는 서열번호 3, 서열번호 6, 서열번호 9, 서열번호 456, 서열번호 458 또는 서열번호 460의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0051] 중쇄 가변 영역 CDR1은 서열번호 453 또는 서열번호 52 내지 서열번호 135 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 중쇄 가변 영역 CDR2는 서열번호 136 내지 서열번호 226 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 중쇄 가변 영역 CDR3은 서열번호 227 내지 서열번호 272 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인의 적합한 조합물을 도 43a 내지 도 43c에 나타낸다. 도 43a 내지 도 43c에 나타난 이러한 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 또는 CDR3 도메인을 포함하는 항체, 또는 중쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인의 조합물을 포함하는 항체는 경쇄 가변 영역 또는 경쇄를 추가로 포함할 수 있다. 경쇄 가변 영역은 서열번호 2, 서열번호 5, 서열번호 8, 서열번호 455, 서열번호 457 또는 서열번호 459의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 경쇄 가변 영역은 서열번호 503, 서열번호 505, 서열번호 506, 서열번호 507, 서열번호 509 또는 서열번호 510의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 경쇄는 서열번호 3, 서열번호 6, 서열번호 9, 서열번호 456, 서열번호 458 또는 서열번호 460의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0052] 일부 양상에서, 항체는 IL-15(예를 들어, IL-15R α와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 특이적으로 결합하고, 서열번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가

변 영역 CDR2, 및 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1을 포함하고, 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1을 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하고, 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 항체는 중쇄 가변 영역을 추가로 포함할 수 있다. 중쇄 가변 영역은 서열번호 1, 서열번호 4, 서열번호 7 또는 서열번호 454의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0053] 경쇄 가변 영역 CDR1은 서열번호 273 내지 서열번호 329 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 경쇄 가변 영역 CDR2는 서열번호 330 내지 서열번호 390 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 경쇄 가변 영역 CDR3은 서열번호 391 내지 서열번호 452 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인의 적합한 조합물을 도 44a 내지 도 44c에 나타낸다. 도 44a 내지 도 44c에 나타난 이러한 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 또는 CDR3 도메인을 포함하는 항체, 또는 경쇄 가변 영역 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인의 조합물을 포함하는 항체는 중쇄 가변 영역을 추가로 포함할 수 있다. 중쇄 가변 영역은 서열번호 1, 서열번호 4, 서열번호 7 또는 서열번호 454의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0054] 일부 양상에서, 항체는 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 특이적으로 결합하고, 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2, 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3, 서열번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2, 및 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 항체는 서열번호 12, 서열번호 13 또는 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 FR3을 추가로 포함할 수 있다.

[0055] 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2, 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3, 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2, 및 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 항체는 서열번호 12 또는 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 FR3을 추가로 포함할 수 있다.

[0056] 일부 양상에서, 항체는 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 특이적으로 결합하고, 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2, 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3, 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2, 및 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 항체는 서열번호 12, 서열번호 13 또는 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 FR3을 추가로 포함할 수 있다.

[0057] 일부 양상에서, 항체는 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 특이적으로 결합하고, 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2, 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3, 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2, 및 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 항체는 서열번호 12 또는 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 FR3을 추가로 포함할 수 있다.

[0058] 일부 양상에서, 항체는 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 특이적으로 결합하고, 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2, 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3, 서열번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2, 및 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 항체는 서열번호 12 또는 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 FR3을 추가로 포함할 수 있다.

[0059] 일부 양상에서, 항체는 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 특이적으로 결합하고, 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2, 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3, 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2, 및 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 항체는 서열번호 12 또는 서열번호 13의 아미노

산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 FR3을 추가로 포함할 수 있다.

[0060]

일부 양상에서, 항체는 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 특이적으로 결합하고, 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1, 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2, 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3, 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1, 서열번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2, 및 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하고, 여기서 서열번호 29의 Xaa5는 F(서열번호 519)이다. 항체는 서열번호 12 또는 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 FR3을 추가로 포함할 수 있다.

[0061]

일부 양상에서, 항체는 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 특이적으로 결합하고, 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2를 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 경쇄 가변 영역 또는 경쇄를 포함한다. 경쇄 가변 영역은 서열번호 2, 서열번호 5, 서열번호 8, 서열번호 455, 서열번호 457 또는 서열번호 459의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 경쇄 가변 영역은 서열번호 503, 서열번호 505, 서열번호 506, 서열번호 507, 서열번호 509 또는 서열번호 510의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 경쇄는 서열번호 6, 서열번호 9, 서열번호 456, 서열번호 458 또는 서열번호 460의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0062]

항체는 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 특이적으로 결합할 수 있고, 하기 표에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 하위도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하거나 또는 추가로 포함한다:

	FR1	H1	FR2	H2	FR3	H3	FR4
서열번호	10	16	11	19	14	20	15
서열번호	10	16	11	18	14	20	15
서열번호	10	16	11	18	13	20	15
서열번호	10	16	11	18	13	20	15
서열번호	10	16	11	18	13	20	15
서열번호	10	16	11	18	13	20	15

[0063]

[0064]

항체는 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 특이적으로 결합할 수 있고, 하기 표에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 하위도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하거나 또는 추가로 포함한다:

	FR1	L1	FR2	L2	FR3	L3	FR4
서열번호	21	27	22	28	23	31	24
서열번호	21	27	22	28	23	31	24
서열번호	21	26	22	28	23	31	24
서열번호	21	27	22	28	23	30	24
서열번호	21	27	22	28	23	519	24
서열번호	21	26	22	28	23	30	24

[0065]

[0066]

일부 양상에서, 항체는 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 특이적으로 결합하고, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 항체는 경쇄 가변 영역 또는 경쇄를 추가로 포함할 수 있다. 경쇄 가변 영역은 서열번호 2, 서열번호 5, 서열번호 8, 서열번호 454, 서열번호 457 또는 서열번호 459의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 경쇄 가변 영역은 서열번호 503, 서열번호 505, 서열번호 506, 서열번호 507, 서열번호 509 또는 서열번호 510의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 경쇄는 서열번호 3, 서열번호 6, 서열번호 9, 서열번호 456, 서열번호 458 또는 서열번호 460의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0067]

일부 양상에서, 항체는 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 특이적으로 결합하고, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 455의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 457의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 459의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 503의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 505의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 506의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 507의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 509의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 510의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 항체는 중쇄 가변 영역을 추가로 포함할 수 있다. 중쇄 가변 영역은 서열번호 1, 서열번호 4, 서열번호 7 또는 서열번호 454의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0068] 일부 양상에서, 항체는 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 특이적으로 결합하고, 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 456의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 458의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 바람직한 양상에서, 항체는 서열번호 460의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 항체는 중쇄 가변 영역을 추가로 포함할 수 있다. 중쇄 가변 영역은 서열번호 1, 서열번호 4, 서열번호 7 또는 서열번호 454의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0069] 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 455의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 457의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 항체는 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 459의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 이러한 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 쌍을 포함하는 항체는 바람직하게는 IL-15(예를 들어, IL-15R α 와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 특이적으로 결합한다.

[illegible]

임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0075] 항체는 IL-15(예를 들어, IL-15R α와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 특이적으로 결합할 수 있고, 하기 표에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 VL 또는 경쇄 쌍을 포함한다:

	VH	VL	L
서열번호	7	8	9
서열번호	454	8	9
서열번호	4	455	456
서열번호	4	457	458
서열번호	4	459	460
서열번호	4	5	6

[0076]

[0077] 항체는 IL-15(예를 들어, IL-15R α와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 특이적으로 결합할 수 있고, 하기 표에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 VL 또는 경쇄 쌍을 포함한다:

	VH	VL
서열번호	4	8
서열번호	4	503
서열번호	4	505
서열번호	4	509
서열번호	4	510
서열번호	454	455
서열번호	454	503
서열번호	454	457
서열번호	454	505
서열번호	454	406
서열번호	454	507
서열번호	454	5
서열번호	454	509
서열번호	454	510

[0078]

[0079] 본 명세서에 기술 또는 예시된 항체 중 임의의 것은 바람직하게는 인간 IL-15인 IL-15에 결합한다. 항체는 복합체를 이루지 않은 IL-15 또는 IL-15 수용체 알파(IL-15R-알파 또는 IL-15R α)와 복합체를 이룬 IL-15 - IL-15 복합체에 결합할 수 있다. 일부 양상에서, 인간 IL-15는 서열번호 511의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, IL-15R-알파는 AVI 및 His 태그 없이, 서열번호 512의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, IL-15R-알파는 서열번호 520의 아미노산 서열을 포함한다.

[0080] 항체는 약 1×10^{-2} M 미만의 해리 상수(KD)로 IL-15(예를 들어, IL-15R α와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 대한 친화도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, KD는 약 1×10^{-3} M 미만이다. 다른 실시형태에서, KD는 약 1×10^{-4} M 미만이다. 일부 실시형태에서, KD는 약 1×10^{-5} M 미만이다. 추가의 다른 실시형태에서, KD는 약 1×10^{-6} M 미만이다. 다른 실시형태에서, KD는 약 1×10^{-7} M 미만이다. 다른 실시형태에서, KD는 약 1×10^{-8} M 미만이다. 다른 실시형태에서, KD는 약 1×10^{-9} M 미만이다. 다른 실시형태에서, KD는 약 1×10^{-10} M 미만이다. 추가의 다른 실시형태에서, KD는 약 1×10^{-11} M 미만이다. 일부 실시형태에서, KD는 약 1×10^{-12} M 미만이다. 다른 실시형태에서, KD는 약 1×10^{-13} M 미만이다. 다른 실시형태에서, KD는 약 1×10^{-14} M 미만이다. 추가의 다른 실시형태에서, KD는 약 1×10^{-15} M 미만이다. 일부 양상에서, KD는 약 1.8×10^{-9} M 미만이다. 일부 양상에서, KD는 약 1.2×10^{-10} M 내지 약 2×10^{-10} M이다. 일부 양상에서, KD는 약 1.3×10^{-10} M 내지 약 1.9×10^{-10} M이다. 일부 양상에서, KD는 약 1.33×10^{-10} M 내지 약 1.93×10^{-10} M이다. 일부 양상에서, KD는 약 1.6×10^{-10} M 내지 약 1.8×10^{-10} M이다. 일부 양상에서, KD는 약 1.7×10^{-10} M이다. 친화도 값은 표면 플라즈몬 공명(SPR) 예컨대, BIACORE(등록상표) 분석 또는 OCTET(등록상표) Red 96(포르테 바이오(Forte Bio)) 딥-앤-리드 시스템(Dip-and-Read system)을 비롯한, 표준 방법에 의해서 획득된 것을 지칭한다. 바람직한 실시형태에서, 해리 상수는 SPR에 의해서 결정된다.

[0081] 일반적인 BIACORE(등록상표) SPR 분석에서, 항체는 센서 칩 표면 상에 고정되고, 적합한 농도의 IL-15 또는 IL-15 수용체 알파와 복합체를 이루는 IL-15가 표면을 통해서 통과된다. 굴절률 변화가 검출되고, 소프트웨어를 사용하여 분석용 센서그램을 생성시킨다. 고정된 항체와 IL-15 또는 IL-15 복합체 간의 상호작용은 약 1 내지 약 2분을 비롯한, 임의의 적합한 시간 길이 동안 수행될 수 있다. 상호작용의 온도는 약 25°C를 비롯한, 임의의 적합한 온도일 수 있다.

[0082] IL-15(예를 들어, IL-15R α와 복합체를 이루는 인간 IL-15)에 결합하는 항체는 단클론성 항체일 수 있다. 바람직하게는, 항체는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 전장 항체이다. 일부 양상에서, 항체는 항원-결합 특이성을 보유하

는 항체의 유도체 또는 단편 또는 부분을 포함하며, 또한 바람직하게는 (예를 들어, IL-15에 대한) 전장 모 항체 분자의 친화도를 실질적으로 보유한다. 예를 들어, 유도체는 단일 가변 영역(중쇄 또는 경쇄 가변 영역)을 포함할 수 있다. 적합한 항체 유도체 및 단편의 다른 예는 폴리에피토프(polyepitopic) 특이성을 갖는 항체, 다이아바디, 미니바디, Fab, F(Ab')₂, Fd, Fabc, 및 Fv 분자, 단일 쇠(Sc) 항체, 단일 쇠 Fv 항체(scFv), 개별 항체 경쇄, 개별 항체 중쇄, 항체 쇠와 다른 분자 간의 융합체, 중쇄 단량체 또는 이량체, 경쇄 단량체 또는 이량체, 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄로 이루어진 이량체, 및 다른 다량체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 단일 쇠 Fv 항체는 다가일 수 있다. 항체 유도체, 단편, 및/또는 부분은 임의의 세포 유형, 원핵세포 또는 진핵 세포에 의해서 재조합 방식으로 생산되거나 발현될 수 있다.

[0083] 전장 항체에서, 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본 명세서에서 HCVR 또는 VH라고 약칭) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본 명세서에서 LCVR 또는 VL이라고 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인, CL로 구성된다. VH 및 VL 영역은 보다 보존된 프레임워크 영역(FR)이라고 지칭되는 영역 사이에 배치된 상보성 결정 영역(CDR)이라고 지칭되는 초가변성 영역으로 추가로 나뉠 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 아미노-말단에서부터 카복시-말단으로 하기의 순서의 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 전형적으로, 항체의 항원 결합 특성은 CDR 서열에 대한 변화에 의한 것보다 FR 서열에 대한 변화에 의해서 방해될 가능성이 적다. 번역글로불린 분자는 임의의 종류(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 부류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위부류일 수 있다.

[0084] 항-IL-15 항체는 바람직하게는 완전 인간이다. 완전 인간 항체는 전체 분자가 인간 또는 달리는 인간 기원이거나 항체의 인간 형태와 동일한 아미노산 서열을 포함하는 항체이다. 완전 인간 항체는 예를 들어, 항체의 가변 영역을 암호화하는 인간 유전자가 재조합 방식으로 발현되는 경우, 인간 V 유전자 라이브러리로부터 수득된 것을 포함한다. 완전 인간 항체는 다른 유기체(예를 들어, 마우스 및 이종마우스 기술) 또는 인간 항체를 암호화하는 유전자로 형질전환된 다른 유기체 기원의 세포에서 발현될 수 있다. 완전 인간 항체는 국제 특허 제WO 08/151081호에 따라서 OMNIRAT(등록상표) 래트 시스템(오엠트, 인크.(OMT, Inc.))에서 발현될 수 있다. 그럼에도 불구하고 완전 인간 항체는 자연 발생 인간 서열에 의해 암호화되지 않은 아미노산 잔기, 예를 들어, 무작위 또는 부위 지향된 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이를 포함할 수 있다.

[0085] 일부 양상에서, 항-IL-15 항체는 비-번역글로불린 유래된 단백질 프레임워크를 포함할 수 있다. 예를 들어, 문헌[(Ku *et al.* (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92: 6552-6556)]을 참고할 수 있으며, 이것은 항원결합을 위해 선택된 CDR을 생성하도록 무작위화된 2개의 루프를 갖는 4개의 나선 번들 단백질 사이토크롬 b562를 기술한다.

[0086] 항-IL-15 항체는 항체 활성도, 순환 반감기 또는 사용/저장 안정성에 영향을 줄 수 있는 번역후 변형 또는 모이어티를 포함할 수 있다. 예를 들어, 항체는 메틸화, 아세틸화, 글리코실화, 황산화, 인산화, 카복실화, 및/또는 아마이드화될 수 있거나 또는 관련 기술 분야에 널리 공지된 다른 적합한 모이어티를 포함할 수 있다. 모이어티는 순환계에서 번역글로불린 분자 상에서 일반적으로 발견되거나 원핵 및 진핵 발현 시스템을 비롯한, 재조합 발현 시스템에 의해 항체에 달리 부가되는 임의의 화학적 기 또는 기의 조합물을 포함한다.

[0087] 본 개시내용에 의해 고려되는 측쇄 변형의 예는 예를 들어, 알데하이드와의 반응에 의한 환원적 알킬화에 이어서 NaBH₄를 사용한 환원; 메틸아세티미데이트를 사용한 아마이드화; 아세트산 무수물을 사용한 아실화; 사이아네이트를 사용한 아미노기의 카바모일화; 2,4,6-트라이나이트로벤젠 설폰산(TNBS)을 사용한 아미노기의 트라이나이트로벤질화; 석신산 무수물 및 테트라하이드로프탈산 무수물을 사용한 아미노기의 아실화; 및 피리독살-5-포스페이트를 사용한 라이신의 피리독살화에 이어서 NaBH₄를 사용한 환원에 의한 아미노기의 변형을 포함한다.

[0088] 아르기닌 잔기의 구아니딘기는 2,3-부탄다이온, 페닐글리옥살 및 글리옥살과 같은 시약을 사용한 헤테로사이클릭 축합 생성물의 형성에 의해 변형될 수 있다. 카복실기는 0-아실아이스오우레아 형성을 통한 카보다이이미드 활성화에 이어서 예를 들어, 상응하는 아마이드로의 후속적 유도체화에 의해 변형될 수 있다. 설피드틸기는 아이오도아세트산 또는 아이오도아세트아마이드를 사용한 카복시메틸화; 시스테인산으로의 과품산 산화; 다른 티올 화합물과 혼합된 다이설파이드의 형성; 말레이미드, 말레산 무수물 또는 다른 치환된 말레이미드와의 반응; 4-클로로머큐리벤조에이트, 4-클로로머큐리페닐설폰산, 페닐머큐리 클로라이드, 2-클로로머큐리-4-나이트로페놀 및 다른 머큐리얼을 사용한 머큐리얼 유도체의 형성; 알칼리 pH에서 사이아네이트를 사용한 카바모일화와 같은 방법에 의해 변형될 수 있다. 트립토판 잔기는 예를 들어, N-브로모숙신이미드를 사용한 산화 또는 2-하이드록

시-5-나이트로벤질브로마이드 또는 설페닐 할라이드를 사용한 인돌 고리의 알킬화에 의해 변형될 수 있다. 한편, 타이로신 잔기는 3-나이트로타이로신 유도체를 형성하기 위한 테트라나이트로메탄을 사용한 질화에 의해 변형될 수 있다. 히스티딘 잔기의 이미다졸 고리의 변형은 요오도아세트산 유도체를 사용한 알킬화 또는 디에틸 피로카보네이트를 사용한 N-카보에톡실화에 의해 성취될 수 있다.

[0089] 항-IL-15 항체는 제한 없이 IgG를 이화작용으로부터 보호하고 고혈청 항체 농도를 유지하는데 주요 역할을 하는 수용체인 신생아 Fc 수용체(FcRn)와 항체의 상호작용을 조절하는 변형을 포함하는, 혈청 반감기 및 생분포를 조절하는 변형을 포함할 수 있다. 혈청 반감기 조절 변형은 미국 특허 제7,083,784호에 기재된 바와 같이, M252Y/S254T/T256E(EU 넘버링 시스템(Edelman, G.M. et al. (1969) Proc. Natl. Acad. USA 63, 78-85)에 따른 넘버링을 사용함)의 3중 치환을 비롯한, IgG1, IgG2, 또는 IgG4의 Fc 영역에서 일어날 수 있다. 다른 치환이 250 및 428번 위치(예를 들어, 미국 특허 제7,217,797호 참고), 뿐만 아니라 307, 380 및 434번 위치(예를 들어, PCT 공개 제WO 00/042072호 참고)에서 일어날 수 있다. Fc 수용체에 대한 결합, 및 FcRn 결합 및 혈청 반감기를 비롯한, 이들 수용체에 의해 매개되는 후속적 기능을 조절하는 불변 도메인 아미노산 치환의 예는 미국 특허 공개 제2009/0142340호, 제2009/0068175호 및 제2009/0092599호에 기술되어 있다. 임의의 부류의 항체는 이 중성을 감소시키기 위해 누락되거나 제거된 중쇄 C-말단 라이신(Δ K)을 가질 수 있다. 인간 IgG4에서 S228P(EU 넘버링)의 치환은 생체내에서 항체 Fab-아암 교환을 안정화시킬 수 있고(Labrin et al. (2009) Nature Biotechnology 27:8; 767-773), 이러한 치환은 M252Y/S254T/T256E 및/또는 Δ K 변형과 동시에 존재할 수 있다.

[0090] 항-IL-15 항체는 바람직하게는 인간 불변 도메인을 포함한다. 중쇄 불변 도메인은 바람직하게는 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4 불변 도메인이다. 경쇄 불변 도메인은 바람직하게는 인간 람다 불변도메인이다.

[0091] 항-IL-15 항체와 함께 사용될 수 있는 인간 중쇄 IgG1 불변 영역은 인간 IgG1(서열번호 32), 인간 IgG1(Δ K)(서열번호 33), 인간 IgG1 252Y/254T/256E(서열번호 34), 인간 IgG1 252Y/254T/256E(Δ K)(서열번호 35), 인간 IgG1 L235A/G237A(서열번호 36), 인간 IgG1 L235A/G237A(Δ K)(서열번호 37) 인간 IgG1 L234A/L235A/G237A(서열번호 38), 및 인간 IgG1 L234A/L235A/G237A(Δ K)(서열번호 39)로부터 선택될 수 있다. 항-IL-15 항체와 함께 사용될 수 있는 인간 중쇄 IgG2 불변 영역은 인간 IgG2(서열번호 40), 인간 IgG2(Δ K)(서열번호 41), 인간 IgG2 A330S/P331S(서열번호 42) 및 인간 IgG (Δ K)(서열번호 43)로부터 선택될 수 있다. 항-IL-15 항체와 함께 사용될 수 있는 인간 중쇄 IgG4 불변 영역은 인간 IgG4(서열번호 44), 인간 IgG4(Δ K)(서열번호 45), 인간 IgG4 S228P(서열번호 46), 인간 IgG4 S228P(Δ K)(서열번호 47), 인간 IgG4 228P/252Y/254T/256E(서열번호 48), 인간 IgG4 228P/252Y/254T/256E(Δ K)(서열번호 49), 인간 IgG4 252Y/254T/256E(서열번호 50), 및 인간 IgG4 252Y/254T/256E(Δ K)(서열번호 51)로부터 선택될 수 있다.

[0092] 항-IL-15 항체는 임의의 화학 또는 생물분자 모이어티에 표지, 결합 또는 접합될 수 있다. 표지된 항체는 치료, 진단 또는 기본적인 연구 응용에서 사용될 수 있다. 이러한 표지/접합체, 예컨대, 형광색소, 전기화학발광성 프로브, 양자점, 방사선표지, 효소, 형광 단백질 및 발광 단백질은 검출 가능할 수 있거나, 바이오틴 또는 PEG를 포함할 수 있다.

[0093] 항체는 단백질분해 절단을 예방하거나 활성도 또는 안정성을 향상시키기 위해서 공지된 보호/차단기에 의해서 유도체화될 수 있다.

[0094] 항-IL-15 항체, 이의 도메인(예를 들어, VH 및 VL 도메인), 및 이의 하위도메인(예를 들어, FR 및 CDR)을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 본 개시내용에서 특징으로 한다. 폴리뉴클레오타이드는 RNA, DNA, cDNA, RNA와 DNA의 혼성체, 및 RNA, DNA 또는 이의 혼성체의 단일, 이중, 또는 삼중 가닥을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 상보성 핵산 서열이 또한 본 개시내용의 범주에 포함된다.

[0095] 일부 양상에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 1, 서열번호 4 또는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 항체 중쇄 가변 영역을 암호화하는 제1 핵산 서열을 포함한다. 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2, 서열번호 5 또는 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 항체 경쇄 가변 영역을 암호화하는 제2 핵산 서열을 추가로 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 3, 서열번호 6 또는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 항체 경쇄를 암호화하는 제2 핵산 서열을 추가로 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 항체 중쇄 불변 영역, 예컨대, 본 명세서에 기술된 IgG1, IgG2 또는 IgG4 불변 영역 중 임의의 것을 암호화하는 제3 핵산 서열을 추가로 포함할 수 있다.

[0096] 일부 양상에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 4, 서열번호 7 또는 서열번호 454의 아미노산 서열을 포함하는 항체 중쇄 가변 영역을 암호화하는 제1 핵산 서열을 포함한다. 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 5, 서열번호 8,

서열번호 455, 서열번호 457, 서열번호 459, 서열번호 503, 서열번호 505, 서열번호 506, 서열번호 507, 서열번호 509 또는 서열번호 510의 아미노산 서열을 포함하는 항체 경쇄 가변 영역을 암호화하는 제2 핵산 서열을 추가로 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 6, 서열번호 9, 서열번호 456, 서열번호 458 또는 서열번호 460의 아미노산 서열을 포함하는 항체 경쇄를 암호화하는 제2 핵산 서열을 추가로 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 항체 중쇄 불변 영역, 예컨대, 본 명세서에 기술된 IgG1, IgG2 또는 IgG4 불변 영역 중 임의의 것을 암호화하는 제3 핵산 서열을 추가로 포함할 수 있다.

[0097] 일부 양상에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 2, 서열번호 5 또는 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 항체 경쇄 가변 영역을 암호화하는 제1 핵산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 3, 서열번호 6 또는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 항체 경쇄를 암호화하는 제1 핵산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 517의 핵산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 518의 핵산 서열을 포함한다.

[0098] 일부 양상에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 5, 서열번호 8, 서열번호 455, 서열번호 457, 서열번호 459, 서열번호 503, 서열번호 505, 서열번호 506, 서열번호 507, 서열번호 509 또는 서열번호 510의 아미노산 서열을 포함하는 항체 경쇄 가변 영역을 암호화하는 제1 핵산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 6, 서열번호 9, 서열번호 456, 서열번호 458 또는 서열번호 460의 아미노산 서열을 포함하는 항체 경쇄를 암호화하는 제1 핵산 서열을 포함한다.

[0099] 임의의 이러한 폴리뉴클레오타이드가 벡터 내에 포함될 수 있다. 따라서, 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터는 본 개시내용의 부분으로서 제공된다. 벡터는 발현 벡터일 수 있다. 관심대상 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 함유하는 재조합 발현 벡터가 따라서 제공된다. 발현 벡터는 1종 이상의 추가 서열, 예컨대, 비제한적으로 조절 서열, 선택 마커, 정제 태그 또는 폴리아데닐화 신호를 함유할 수 있다. 이러한 조절 요소는 전사 프로모터, 인핸서, mRNA 리보솜 결합 부위 또는 전사 및 번역의 종결을 제어하는 서열을 포함할 수 있다.

[0100] 발현 벡터, 특히, 포유동물 발현 벡터는 1종 이상의 비전사 요소, 예컨대, 복제 기점, 발현될 유전자에 연결된 적합한 프로모터 및 인핸서, 다른 5' 또는 3' 사이에 배치된 비전사 서열, 5' 또는 3' 비번역 서열(예컨대, 필요한 리보솜 결합 부위), 폴리아데닐화 부위, 스플라이스 공여자 및 수용자 부위, 또는 전사 종결 서열을 포함할 수 있다. 특정 숙주에서 복제 능력을 부여하는 복제 기점이 또한 혼입될 수 있다.

[0101] 벡터는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 숙주 세포, 바람직하게는 항체를 발현할 수 있는 숙주 세포의 다양한 어레이 중 임의의 것을 형질전환시키는 데 사용될 수 있다. 벡터는 플라스미드, 파지미드, 코스미드, 바크미드, 박테리아 인공 염색체(BAC), 효모 인공 염색체(YAC), 및 바쿨로바이러스, 뿐만 아니라 다른 박테리아, 진핵, 효모, 및 바이러스 벡터를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 적합한 숙주 세포는 CHO 세포, NS0 세포, HEK293 세포 또는 공지 또는 생산된 임의의 진핵 안정적인 세포주를 포함하지만 이들로 제한되지 않고, 또한 박테리아 효모 및 곤충 세포를 포함한다.

[0102] 항체는 또한 하이브리도마 세포에 의해서 생산될 수 있고; 하이브리도마의 생산 방법은 널리 공지되어 있고, 관련 기술 분야에서 확립되어 있다.

[0103] 본 개시내용은 또한 항-IL-15 항체를 포함하는 조성물을 제공한다. 조성물은 본 명세서에 기술 및/또는 예시된 항체 중 임의의 것 및 허용 가능한 담체, 예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 적합한 담체는 항체의 생물학적 활성도를 방해하지 않고, 바람직하게는 투여되는 숙주에게 독성이 없는 임의의 매질을 포함한다. 담체는 수성 용액일 수 있다. 조성물은 본 명세서에 기술 및/또는 예시된 항체 중 임의의 것 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다.

[0104] 항-IL-15 항체는 IL-15가 이상조절되는 자가면역 질환을 비롯한, 자가면역 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. 항-IL-15 항체는 IL-15가 이상조절되는 염증성 질환을 비롯한, 염증성 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. 항-IL-15 항체는 IL-15가 이상조절되는 염증성 장애를 비롯한, 염증성 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 양상에서, 항-IL-15 항체는 대상체에서 셀리악병, 난치성 셀리악병, 류마티스 관절염, 건선, 염증성 장 질환, 1형 당뇨병, 원형 탈모증뿐만 아니라 특정 유형의 암, 예컨대, T 세포 거대 과립 림프구성 백혈병을 치료하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 치료 방법을 특징으로 한다.

[0105] 일부 양상에서, 치료 방법은 IL-15가 이상조절되는 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 항-IL-15 항체, 또는 이의 조성물을 투여하여 자가면역 질환을 대상체에서 치료하는 단계를 포함한다. 항-IL-15 항체는 바람직하게는 대상체에서 IL-15가 이상조절되는 자가면역 질환을 치료하기에 효과적인 양으로 투여된다. 유효량

은 예를 들어, 대상체의 요구 또는 병태에 따라서 달라질 수 있다. 투여는 의사의 지시 또는 제어 하에서 일어날 수 있다.

[0106] 일부 양상에서, 치료 방법은 IL-15가 이상조절되는 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 항-IL-15 항체, 또는 이의 조성물을 투여하여 염증성 질환을 대상체에서 치료하는 단계를 포함한다. 항-IL-15 항체는 바람직하게는 대상체에서 IL-15가 이상조절되는 염증성 질환을 치료하기에 효과적인 양으로 투여된다. 유효량은 예를 들어, 대상체의 요구 또는 병태에 따라서 달라질 수 있다. 투여는 의사의 지시 또는 제어 하에서 일어날 수 있다.

[0107] 일부 양상에서, 치료 방법은 IL-15가 이상조절되는 염증성 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 항-IL-15 항체, 또는 이의 조성물을 투여하여 염증성 장애를 대상체에서 치료하는 단계를 포함한다. 항-IL-15 항체는 바람직하게는 대상체에서 IL-15가 이상조절되는 염증성 장애를 치료하기에 효과적인 양으로 투여된다. 유효량은 예를 들어, 대상체의 요구 또는 병태에 따라서 달라질 수 있다. 투여는 의사의 지시 또는 제어 하에서 일어날 수 있다.

[0108] 일부 양상에서, 치료 방법은 항-IL-15 항체, 또는 이의 조성물을, 셀리악병에 대한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하여, 셀리악병을 대상체에서 치료하는 단계를 포함하며, 셀리악병은 난치성일 수 있다. 난치성 셀리악병(RCD)은, 6 내지 12개월의 엄격한 글루텐-무함유 식이 후 그리고 증상(악성)의 다른 원인이 배제된 경우, 셀리악병의 거듭되는 증상을 치유 또는 입증하는 데 실패한 환자에게 발생한다. 이것은 또한 엄격한 글루텐 무함유 식이를 유지하면서, 장기간 글루텐-무함유 식이에 이미 반응하였지만, 셀리악병의 증상을 현재 나타내는 환자에게 일어날 수 있다(Rishi et al. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*:10 537-546 (2016)). 항-IL-15 항체는 바람직하게는 대상체에서 셀리악병을 치료하기에 효과적인 양으로 투여된다. 유효량은 예를 들어, 대상체의 요구 또는 병태에 따라서 달라질 수 있다. 투여는 의사의 지시 또는 제어 하에서 일어날 수 있다.

[0109] 항-IL-15 항체는 글루텐 노출, 예를 들어, 글루텐의 섭취에 의한 1종 이상의 증상을 치료 또는 저해하는 데 사용될 수 있다. 1종 이상의 증상은 근육 통증, 신체 통증, 관절 통증, 피로, 복부팽만, 가스, 구역, 경련, 변비, 설사, 피부 발진, 두통, 편두통, 우울증, 불안, 브레인 포그 및 자극과민성을 포함한다. 일반적으로, 방법은 항-IL-15 항체, 또는 이의 조성물을, 글루텐에 노출된 글루텐 민감성을 갖는 대상체에게 투여하여 글루텐 노출의 1종 이상의 증상을 대상체에서 저해 또는 치료하는 단계를 포함한다. 항-IL-15 항체는 바람직하게는 대상체에서 글루텐 노출의 1종 이상의 증상을 치료 또는 저해하는 데 효과적인 양으로 투여된다. 유효량은 예를 들어, 대상체의 요구 또는 병태에 따라서 달라질 수 있다. 투여는 의사의 지시 또는 제어 하에서 일어날 수 있다.

[0110] 일부 양상에서, 치료 방법은 항-IL-15 항체, 또는 이의 조성물을, 류마티스 관절염에 대한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하여, 류마티스 관절염을 대상체에서 치료하는 단계를 포함한다. 항-IL-15 항체는 바람직하게는 대상체에서 류마티스 관절염을 치료하기에 효과적인 양으로 투여된다. 유효량은 예를 들어, 대상체의 요구 또는 병태에 따라서 달라질 수 있다. 투여는 의사의 지시 또는 제어 하에서 일어날 수 있다.

[0111] 일부 양상에서, 치료 방법은 항-IL-15 항체, 또는 이의 조성물을, 건선에 대한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하여, 건선을 대상체에서 치료하는 단계를 포함한다. 항-IL-15 항체는 바람직하게는 대상체에서 건선을 치료하기에 효과적인 양으로 투여된다. 유효량은 예를 들어, 대상체의 요구 또는 병태에 따라서 달라질 수 있다. 투여는 의사의 지시 또는 제어 하에서 일어날 수 있다.

[0112] 일부 양상에서, 치료 방법은 항-IL-15 항체, 또는 이의 조성물을, 염증성 장 질환에 대한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하여, 염증성 장 질환을 대상체에서 치료하는 단계를 포함한다. 항-IL-15 항체는 바람직하게는 대상체에서 염증성 장 질환을 치료하기에 효과적인 양으로 투여된다. 유효량은 예를 들어, 대상체의 요구 또는 병태에 따라서 달라질 수 있다. 투여는 의사의 지시 또는 제어 하에서 일어날 수 있다.

[0113] 일부 양상에서, 치료 방법은 항-IL-15 항체, 또는 이의 조성물을, 1형 당뇨병에 대한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하여, 1형 당뇨병을 대상체에서 치료하는 단계를 포함한다. 항-IL-15 항체는 바람직하게는 대상체에서 1형 당뇨병을 치료하기에 효과적인 양으로 투여된다. 유효량은 예를 들어, 대상체의 요구 또는 병태에 따라서 달라질 수 있다. 투여는 의사의 지시 또는 제어 하에서 일어날 수 있다.

[0114] 일부 양상에서, 치료 방법은 항-IL-15 항체, 또는 이의 조성물을, 원형 탈모증에 대한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하여, 원형 탈모증을 대상체에서 치료하는 단계를 포함한다. 항-IL-15 항체는 바람직하게는 대상체에서 원형 탈모증을 치료하기에 효과적인 양으로 투여된다. 유효량은 예를 들어, 대상체의 요구 또는 병태에 따

라서 달라질 수 있다. 투여는 의사의 지시 또는 제어 하에서 일어날 수 있다.

- [0115] 일부 양상에서, 치료 방법은 항-IL-15 항체, 또는 이의 조성물을, T 세포 거대 과립 림프구성 백혈병에 대한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하여, T 세포 거대 과립 림프구성 백혈병을 대상체에서 치료하는 단계를 포함한다. 항-IL-15 항체는 바람직하게는 대상체에서 T 세포 거대 과립 림프구성 백혈병을 치료하기에 효과적인 양으로 투여된다. 유효량은 예를 들어, 대상체의 요구 또는 병태에 따라서 달라질 수 있다. 투여는 의사의 지시 또는 제어 하에서 일어날 수 있다.
- [0116] 항-IL-15 항체는 의약의 제조에 사용될 수 있다. 예를 들어, 항-IL-15 항체는 셀리악병의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조 또는 조제에 사용될 수 있다. 항-IL-15 항체는 난치성 셀리악병의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조 또는 조제에 사용될 수 있다. 항-IL-15 항체는 류마티스 관절염의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조 또는 조제에 사용될 수 있다. 항-IL-15 항체는 건선의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조 또는 조제에 사용될 수 있다. 항-IL-15 항체는 염증성 장 질환의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조 또는 조제에 사용될 수 있다. 항-IL-15 항체는 1형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조 또는 조제에 사용될 수 있다. 항-IL-15 항체는 원형 탈모증의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조 또는 조제에 사용될 수 있다. 항-IL-15 항체는 T 세포 거대 과립 림프구성 백혈병의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조 또는 조제에 사용될 수 있다. 항-IL-15 항체는 글루텐 노출, 예를 들어, 글루텐 민감성 또는 알레르기를 갖는 환자에서의 글루텐 노출의 1종 이상의 증상의 치료 또는 저해에 사용하기 위한 의약의 제조 또는 조제에 사용될 수 있다. 1종 이상의 증상은 근육 통증, 신체 통증, 관절 통증, 피로, 복부팽만, 가스, 구역, 경련, 변비, 설사, 피부 발진, 두통, 편두통, 우울증, 불안, 브레인 포그 및/또는 자극과민성을 포함할 수 있다.
- [0117] 항-IL-15 항체는 셀리악병의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다. 항-IL-15 항체는 난치성 셀리악병의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다. 항-IL-15 항체는 류마티스 관절염의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다. 항-IL-15 항체는 건선의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다. 항-IL-15 항체는 염증성 장 질환의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다. 항-IL-15 항체는 1형 당뇨병의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다. 항-IL-15 항체는 원형 탈모증의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다. 항-IL-15 항체는 T 세포 거대 과립 림프구성 백혈병의 치료에 사용하기 위한 것일 수 있다. 항-IL-15 항체는 글루텐 노출, 예를 들어, 글루텐 민감성 또는 알레르기를 갖는 환자에서의 글루텐 노출의 1종 이상의 증상의 치료 또는 저해에 사용하기 위한 것일 수 있다. 1종 이상의 증상은 근육 통증, 신체 통증, 관절 통증, 피로, 복부팽만, 가스, 구역, 경련, 변비, 설사, 피부 발진, 두통, 편두통, 우울증, 불안, 브레인 포그 및/또는 자극과민성을 포함할 수 있다.
- [0118] 본 개시내용은 또한 항-IL-15 항체 중 임의의 것을 포함하는 키트를 특징으로 하고, 이러한 키트는 특히 진단, 기본 연구 또는 치료 방법에 사용하기 위한 항체 또는 다른 작용제를 공급하는 데 사용될 수 있다. 일부 양상에서, 키트는 본 명세서에 기술 또는 예시된 임의의 항-IL-15 항체 및 셀리악병을 치료하는 방법에서 항체를 사용하는 것에 대한 지시서를 포함한다. 일부 양상에서, 키트는 본 명세서에 기술 또는 예시된 임의의 항-IL-15 항체 및 난치성 셀리악병을 치료하는 방법에서 항체를 사용하는 것에 대한 지시서를 포함한다. 일부 양상에서, 키트는 본 명세서에 기술 또는 예시된 임의의 항-IL-15 항체 및 예를 들어, 글루텐 민감성 또는 알레르기를 갖는 환자에서, 글루텐 노출의 1종 이상의 증상을 치료 또는 저해하는 방법에서 항체를 사용하는 것에 대한 지시서를 포함한다. 일부 양상에서, 키트는 본 명세서에 기술 또는 예시된 임의의 항-IL-15 항체 및 류마티스 관절염을 치료하는 방법에서 항체를 사용하는 것에 대한 지시서를 포함한다. 일부 양상에서, 키트는 본 명세서에 기술 또는 예시된 임의의 항-IL-15 항체 및 건선을 치료하는 방법에서 항체를 사용하는 것에 대한 지시서를 포함한다. 일부 양상에서, 키트는 본 명세서에 기술 또는 예시된 임의의 항-IL-15 항체 및 염증성 장 질환을 치료하는 방법에서 항체를 사용하는 것에 대한 지시서를 포함한다. 일부 양상에서, 키트는 본 명세서에 기술 또는 예시된 임의의 항-IL-15 항체 및 1형 당뇨병을 치료하는 방법에서 항체를 사용하는 것에 대한 지시서를 포함한다. 일부 양상에서, 키트는 본 명세서에 기술 또는 예시된 임의의 항-IL-15 항체 및 원형 탈모증을 치료하는 방법에서 항체를 사용하는 것에 대한 지시서를 포함한다. 일부 양상에서, 키트는 본 명세서에 기술 또는 예시된 임의의 항-IL-15 항체 및 T 세포 거대 과립 림프구성 백혈병을 치료하는 방법에서 항체를 사용하는 것에 대한 지시서를 포함한다.
- [0119] 또한 대상체로부터 단리된 조직 샘플에서 IL-15를 검출하는 방법이 또한 제공된다. 일반적으로, 이러한 방법은 본 명세서에 기술 또는 예시된 임의의 항-IL-15 항체를 대상체로부터 단리된 조직 샘플과 접촉시켜 IL-15 수용체-알파를 갖는 항체-IL-15 복합체를 형성하는 단계, 및 조직 샘플에서 복합체를 검출하는 단계를 포함한다. 방법은 대상체로부터 조직 샘플을 단리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 조직 샘플은 위장 조직, 예컨대, 식도 조직, 위 조직, 소장 조직, 대장 조직, 및 위장관으로부터의 다른 조직으로부터 유래될 수 있다. 항체는 검출

가능한 표지에 접합될 수 있다. 항체는 검출 가능한 표지로 표지된 2차 항체로 검출될 수 있다. 이러한 방법은 생체내에서, 시험관내에서, 또는 동일계에서 수행될 수 있다.

[0120] 또한 대상체로부터 단리된 조직 샘플에서 IL-15와 IL-15 수용체-알파의 복합체를 검출하는 방법이 제공된다. 일반적으로, 이러한 방법은 본 명세서에 기술 또는 예시된 임의의 항-IL-15 항체를 대상체로부터 단리된 조직 샘플과 접촉시켜 IL-15와 IL-15 수용체-알파의 복합체에 결합된 항-IL-15 항체의 항체-항원 복합체를 형성하는 단계 및 조직 샘플에서 항체-항원 복합체를 검출하는 단계를 포함한다. 방법은 대상체로부터 조직 샘플을 단리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 조직 샘플은 위장 조직, 예컨대, 식도 조직, 위 조직, 소장 조직, 대장 조직, 및 위장관으로부터의 다른 조직으로부터 유래될 수 있다. 항체는 검출 가능한 표지에 접합될 수 있다. 항체는 검출 가능한 표지로 표지된 2차 항체로 검출될 수 있다. 이러한 방법은 생체내에서, 시험관내에서, 또는 동일계에서 수행될 수 있다.

[0121] 하기 실시예는 본 개시 내용을 기술하기 위해서 보다 상세하게 제공된다. 이것은 본 개시내용을 제한하지 않고 설명하는 것으로 의도된다. 실시예에서, 잔기의 위치에 대한 언급은 달리 제시되지 않는 한, 본 명세서에 언급된 바와 같은 관련 서열에서의 위치에 대한 언급이다.

[0122] **실시예 1**

[0123] **트랜스제닉 래트의 생성, 면역화 및 하이브리도마의 생산**

[0124] 1.1 IL-15 단백질 및 IL-15R α 단백질

[0125] 인간 인터류킨 15(IL-15)를 구입하거나(시그마) 또는 1:1 비의 N-말단에 위치한 HIS 및 AVI 태그(서열번호 512)와 함께 인간 IL-15 및 가용성 IL-15 수용체 α (IL-15R α)를 암호화하는 플라스미드를 사용하여, 포유동물 HEK293F 발현 시스템에서 생산하였다.

[0126] 1.2 트랜스제닉 래트의 생성

[0127] 트랜스제닉 래트를 PCT 공개 제WO 08/151081호에 기술된 바와 같이 생성시켰다. 간략하면, 메가뉴클레아제 발현 작제물을 대상체 동물의 게놈 내에 통합시켰다. 생식 세포에서 메가뉴클레아제의 발현은 내인성 래트 면역글로불린 유전자에서 이중 가닥 브레이크를 유발하였다. 이러한 트랜스제닉 래트의 교배는 돌연변이된/비활성화된 내인성 래트 면역글로불린 유전자를 갖는 자손을 생성시켰다.

[0128] 래트가 완전 인간 가변 영역을 갖는 항체를 생산할 수 있도록 인공 인간 면역글로불린 유전자를 보유하도록 트랜스제닉 래트를 추가로 변형시켰다.

[0129] 1.3 면역화

[0130] IL-15 수용체-알파를 갖는 IL-15 복합체에 대한 완전 인간 단클론성 항체를 생성시키기 위해서, 트랜스제닉 래트(상기에 기술된 바와 같이 생성됨)를 인간 IL-15R α 를 암호화하는 DNA를 갖는 인간 IL-15를 암호화하는 DNA로 면역화시켰다.

[0131] 10마리의 동물을 면역화시키고, 하악하(submandibular) 출혈에 의해서 수득된 혈장 샘플을 사용하여 면역화의 기간에 걸쳐서 면역 반응을 모니터링하였다. ELISA에 의해서 항체 발현에 대해서 혈장을 스크리닝하고, 융합체 및 하이브리도마 생성을 위해서 충분한 역가의 항-IL-15 항체를 갖는 동물을 선택하였다. 높은 역가를 갖는 동물을 재조합 인간 IL-15 복합체로 피하로 부스팅시키고, 5일 후에 희생시켰다.

[0132] 1.4 IL-15 복합체에 대한 단클론성 항체를 생산하는 하이브리도마의 생성

[0133] IL-15 수용체-알파를 갖는 IL-15 복합체에 대한 단클론성 항체를 생산하는 하이브리도마를 생성시키기 위해서, 면역화된 동물로부터의 비장세포 및 림프절 세포를 단리시키고, 불멸화된 세포주에 융합시켰다. 림프구의 단일 세포 현탁액을 P3X63Ag8.653 비분비 마우스 골수종 세포(ATCC, CRL-1580)에 융합시켰다. 세포를 대략 1×10^5 개 세포/ μ l로 편평 바닥 마이크로타이터 플레이트에 플레이팅하고, 그 다음 통상적인 시약 외에, 10% 태아 클론 혈청 및 $1 \times$ HAT(시그마)를 함유하는 선택적인 배지 중에서 2주 인큐베이션시켰다. 이어서 개별 웰을 높은 친화도를 갖는 인간 IL-15 IgG 항체에 대해서 ELISA 및 BIACORE(등록상표)에 의해서 스크리닝하였다.

[0134] **실시예 2**

[0135] **하이브리도마의 스크리닝**

- [0136] 2.1 IL-15 복합체에 결합하지만 복합체를 이루지 않은 IL-15 수용체 α에 결합하지 않는 항체를 선택하기 위한 ELISA의 사용
- [0137] 마이크로타이터 플레이트를 정제된 IL-15 또는 정제된 IL-15R α 또는 정제된 IL-15 복합체로 코팅하였다. 간략하면, 마이크로타이터 플레이트를 PBS 중에서 정제된 단백질로 코팅하고, 이어서 관련 없는 단백질, 예컨대, PBS 중에 희석된 소 혈청 알부민(BSA)으로 차단시켰다. 하이브리도마 상청액의 희석액을 각각의 웰에 첨가하고, 1 내지 2시간 동안 37℃에서 인큐베이션시켰다. 플레이트를 PBS/TWEEN(등록상표) 20으로 세척하고, 이어서 적합한 검출 시약(예를 들어, 호스래디쉬 퍼옥시다제) 알칼린 포스파타제에 접합된 염소-항-인간 IgG Fc-특이적 다클론성 시약과 함께 1시간 동안 37℃에서 인큐베이션시켰다. 세척 후, 플레이트를 적합한 기질(예를 들어, 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘 TMD)로 현상시키고, 405의 OD에서 분석하였다. IL-15 복합체와 양성 반응성을 나타내지만 IL-15R α와는 양성 반응성을 나타내지 않는 항체를 생산한 하이브리도마를 추가 특징규명을 위해서 선택하였다.
- [0138] 2.2 IL-15 복합체에 결합하지만 복합체를 이루지 않은 IL-15 수용체 α에 결합하지 않는 항체를 선택하기 위한 세포 기반 ELISA(cELISA)의 사용
- [0139] 상기와 같이 시험된 하이브리도마 각각을 또한 세포-기반 효소-결합 면역흡착 검정(cELISA)으로 시험하여 IL-15 복합체에 결합하지만 복합체를 이루지 않은 IL-15R α에 결합하지 않는 항체를 선택하였다.
- [0140] cELISA를 하기와 같이 수행하였다. IL-15 복합체를 발현하도록 IL-15 및 IL-15R α를 암호화하는 DNA를 HEK 세포에 형질주입시켰다. 형질주입된 HEK 세포를 ELISA 플레이트 상에 코팅하고, 세포의 표면 상에 발현된 IL-15 복합체에 결합할 수 있도록 하이브리도마 상청액의 희석액을 플레이트에 도포하였다. 복합체를 이루지 않은 IL-15R α를 발현하도록 IL-15R α가 형질주입된 HEK 세포를 사용하여 검정을 반복하였다. 전통적인 ELISA에 더하여 cELISA를 사용하는 것의 이점은 네이티브 단백질을 사용하여 항체를 스크리닝한다는 것이다.
- [0141] 양성 대조군으로서, IL-15 복합체 또는 복합체를 이루지 않은 IL-15R α의 세포 표면 발현을 항-인간 IL-15-피코에리트린(PE) 항체(알앤디 시스템즈(R&D Systems), 카탈로그 번호 IC2471P)를 사용하여 분석하였다. IL-15 복합체와 양성 반응성을 나타내지만 IL-15R α와는 양성 반응성을 나타내지 않는 항체를 생산한 하이브리도마를 추가 특징규명을 위해서 선택하였다.
- [0142] 대표적인 선택 결과를 도 1에 나타낸다. 항체 4는 복합체를 이루지 않은 IL-15 및 IL-15 복합체에 결합하였지만, 복합체를 이루지 않은 IL-15R α에 결합하지 않았다. 항체 1A6은 복합체를 이루지 않은 IL-15, IL-15 복합체 또는 IL-15R α에 결합하지 않아서, 추가 특징규명을 위해서 선택되지 않았다. 항체 1B3은 복합체를 이루지 않은 IL-15, IL-15 복합체 및 IL-15R α에 결합하였다. 복합체를 이루지 않은 IL-15R α에 대한 결합은 이롭지 않았는데, 그 이유는 그 클론이 IL-15 특이적이지 않음을 나타내기 때문이다.
- [0143] **실시예 3**
- [0144] **추가 개발을 위한 후보물질 항체의 식별**
- [0145] 3.1 CTLL-2 세포 기반 검정
- [0146] IL-15 복합체에 결합하지만 IL-15 α에 결합하지 않은 1500개의 하이브리도마 샘플을 무린 CTLL-2 세포-기반 검정에서 시험하여 어느 것이 IL-15의 생물학적 활성도를 중화시키는지 결정하였다. CTLL-2 세포주는 세포독성 T 세포 림프종(ATCC: TIB-214)으로부터 유래되며, IL-2 및 IL-15 둘 모두에 반응성이다.
- [0147] 하이브리도마 상청액(비정제된 항체)을 CTLL-2 세포의 IL-15-유도된 증식을 중화시키는 능력에 대해서 시험하였다.
- [0148] CTLL-2 세포를 시험 전에 IL-2 또는 IL-15가 없는 완전 배지 중에서 4시간 동안 인큐베이션시켰다. CTLL-2 세포 (5×10⁴/웰)를 96-웰 플레이트 내에서 200pM에서 IL-15 수용체-알파를 갖는 IL-15 복합체와 함께 인큐베이션시켜 세포 증식을 유도하였다. 하이브리도마 상청액을 플레이트에 첨가하여 48시간 동안 인큐베이션시켰다. 이어서 세포 증식의 저해를 제조사의 지시서에 따라서 CELLTITER-GLO(등록상표) 발광 세포 생존력 검정(프로메가)을 사용하여 평가하고, GLOMAX(등록상표) 96 마이크로플레이트 발광측정기(프로메가) 상에서 판독하였다. 데이터 나타내지 않음.
- [0149] 3.2 BIAcore(등록상표) 검정

- [0150] 상기에 기술된 세포 기반 검정과 동시에, 1500개의 하이브리도마를 또한 IL-15 복합체 결합 활성도에 대해서 시험하고, 이의 친화도를 측정하였다. 표면 플라즈몬 공명(SPR) 검정을 사용하였다. SPR 스크리닝을 BIACORE(등록상표) 4000 바이오센서(지이 헬쓰케어)를 사용하여 단일 농도 분석물 통과 검정으로 수행하였다. CM5 시리즈 S(지이 헬쓰케어)를 기계에 도킹하였다. 비아 정규화(Bia Normalisation) 용액(지이 헬쓰케어)으로의 정규화를 사용하였다. 유체역학적 어드레싱을 도킹된 칩 상에서 수행하고, 내부 품질 제어 체크에 통과시켰다.
- [0151] 항-래트 Fc 단편 항체(베틸(Bethyl) A110-136A)를 아민 커플링 키트(지이 헬쓰케어)를 사용하여 CM5 센서 칩의 표면 상에 고정시켰다. 항체를 고정화를 위해서 아세트산나트륨 pH 4.5 중에서 $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도로 희석시키고, HBS-EP+ 완충액(지이 헬쓰케어) 및 10분의 커플링 시간을 사용하여 유동 셀 1 내지 4 상의 스팟 1, 2, 4, 5 상에 고정시켰다. 모든 상호작용을 25°C 에서 측정하였다. 이것은 4개의 유동 셀 상의 각각의 스팟에 대해서 10,000 내지 12,000 반응 단위의 고정화 수준을 초래하였다. 세포를 100mM 인산 완충액을 사용하여 재생시켰다.
- [0152] 하이브리도마 결합 평가를 위해서, $70\mu\text{l}$ 의 HBS-EP+ 전개(running) 완충액을 $50\mu\text{l}$ 의 래트 하이브리도마 상청액에 첨가하였다. 하기 방법을 사용하였다:
- [0153] 시작 - 각각 $30\mu\text{l}/\text{분}$ 에서 재생 3회 사이클 10초
- [0154] 샘플 구동:
- [0155] 포획 - 스팟 1 - 유동 셀 1 내지 4 - 130초 주입 - $30\mu\text{l}/\text{분}$ - 정상 주입 - 4종의 상이한 샘플을 이 단계에서 4개의 유동 셀 각각으로부터의 스팟 1 상에 적재한다.
- [0156] 포획 - 스팟 5 - 유동 셀 1 내지 4 - 130초 주입 - $30\mu\text{l}/\text{분}$ - 정상 주입 - 4종의 상이한 샘플을 이 단계에서 4개의 유동 셀 각각으로부터의 스팟 1 상에 적재한다.
- [0157] 샘플 - 모든 스팟, 모든 유동 셀 - 60초 주입, 60초 오프-레이트 - $30\mu\text{l}/\text{분}$ - 정상 주입 - 인간 IL-15 복합체 ($20\mu\text{g}/\text{ml}$; 배취 491p90A)를 모든 유동 셀 및 모든 스팟 상에 주입한다.
- [0158] 재생 1 - 20초 100mM 인산
- [0159] 재생 2 - 15초 100mM 인산
- [0160] 재생 3 - 10초 100mM 인산
- [0161] 매 96-웰 플레이트 사이에서 시작 사이클에 따라서 또 다른 재생 사이클을 수행하였다.
- [0162] 분석
- [0163] 비아이벨류에이션(BiaEvaluation) 소프트웨어를 사용하여, 동역학을 사용한 포획을 분석을 위해서 사용하였다. 5-4 및 1-2에 대한 센서그램을 분석하였다. 이것은 IL-15 복합체 신호가 항체를 함유하지 않은 스팟으로부터 감산될 수 있게 한다. 스팟 3은 분석에서 사용되지 않았다. 이어서 각각의 센서그램을 분석하였고, 복합체에 대한 항체의 결합을 나타내지 않은 샘플을 불합격시키고, IL-15 수용체-알파를 갖는 IL-15 복합체에 대한 결합을 나타낸 것을 합격시켰다. 곡선 피팅을 수행하고, 친화도 측정의 표를 얻었다.
- [0164] 3.3 가변 영역 서열결정
- [0165] 선택된 비클론성 하이브리도마 펠릿에서의 항체 가변 영역의 분자 아이덴티티를 역전사 중합효소 연쇄 반응에 의해서 확립하였다.
- [0166] 간략하면, RNALATER(등록상표)(써모) 내에서 -80°C 에서의 동결보존 이후에 하이브리도마 펠릿을 함유하는 96웰 플레이트를 해동시켰다. 플레이트를 $1000\times\text{g}$ 에서 5분 동안 회전시켜 세포를 펠릿화시키고, RNALATER(등록상표) 완충액을 제거하였다. RNA를 GENELUTE^(상표명) 96 웰 총 RNA 정제 키트(시그마 #RTN9602, RTN9604)를 사용하여 제조사의 프로토콜에 따라서 하이브리도마의 플레이트로부터 분리시켰다. 생성된 RNA 샘플의 농도 및 품질을 NANODROP(등록상표) 8000 분광광도계(써모)를 사용하여 결정하였다. RNA를 올리고(dT) 프라이머 및 애큐스크립트(AccuScript) 역전사효소(애질런트 #600184)를 사용하여 cDNA로 역전사시켰다. cDNA 합성 반응을 제조사의 프로토콜에 따라서 조립하고, cDNA 합성을 42°C 에서 30분 동안 수행하였다.
- [0167] 트랜스제닉 설치류 유래 하이브리도마로부터의 인간 항체 가변 영역의 증폭을 PfuUltraII(애질런트) 또는 Q5 고 정확도 DNA 중합효소(NEB)를 사용하여 제조사의 지시에 따라서 PCR에 의해서 수행하였다. 증쇄를 설치류 증쇄 불변 영역 DNA 서열 및 인간 증쇄 리더 서열의 DNA 서열에 특이적인 프라이머 쌍을 사용하여 증폭시켰다. 람다

경쇄 가변 영역을 인간 람다 불변 영역 DNA 서열 및 인간 람다 쇠 리더 서열의 DNA 서열에 특이적인 프라이머 쌍을 사용하여 유사하게 증폭시켰다.

[0168] PCR 반응의 소량 분취물을 e-젤 전기영동 시스템(써모)을 사용하여 겔 상에서 전개시켜 가변 영역의 성공적인 증폭을 확인하였다. GENELUTE^(상표명) 96 웰 PCR 세정 시스템(시그마 #PCR9604)을 사용하여 제조사의 프로토콜에 따라서 반응의 PCR 후 세정을 수행하였다. 생성된 정제된 DNA의 농도를 나노드롭(Nanodrop) 분광광도계를 사용하여 평가하였다. PCR 단편의 생어 서열결정을 중쇄 및 경쇄 앰플리콘에 내부에 결합하도록 설계된 올리고를 사용하여 수행하였다. 생성된 DNA 서열을 전장 항체 쇠 생성에서 이것을 사용하기 이전에 추가 분석을 위해서 아미노산 서열로 개념적으로 번역하였다. 고유한 아미노산 서열(완전 서열 내에 적어도 하나의 아미노산 변화를 가짐)을 갖는 항체 가변 영역을 전장 인간 항체로의 전환을 위해서 선택하였다.

[0169] 3.4 항체 생산을 위한 플라스미드의 생성

[0170] 합성 올리고뉴클레오타이드(젠아트(GeneArt), 독일 소재)의 조립에 의해서 생성된 DNA 신생의 합성 이전에 GENEOPTIMIZER(등록상표) 기술을 사용하여 가변 영역 서열을 DNA 서열로 역변역하였다. 합성된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 인간 IgG1 중쇄 불변 영역(예컨대, 스위스프로트 기탁 번호(Swissprot accession number) P01857) 또는 인간 람다 불변 영역(스위스프로트 기탁 번호 P0CG05) 중 어느 하나를 함유하는 포유동물 발현 벡터 내에 서브클로닝하여 전장 항체 쇠를 생성하였다.

[0171] 3.5 항체의 발현

[0172] 항체 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 플라스미드를 EXPI293(등록상표) 세포(라이프 테크놀로지스) 내에 공동 형질주입시킴으로써 항체를 생산하였다. 형질주입 전달, 실험에 필요한 세포의 수를 결정하였다. 각각의 20ml 형질주입을 위해서, 20ml의 EXPI293(등록상표) 발현 배지 중에서 3.6×10^7 개 세포가 필요하였다. 형질주입 전달, 세포를 TPP 50ml 생물반응기 튜브 내에 0.9×10^6 개 생존 가능한 세포/ml의 밀도로 시딩하고, 밤새 37°C에서 8% CO₂의 가습 분위기에서 공기 중에서 200rpm으로 회전하는 오비탈 진탕기 상에서 인큐베이션시켰다. 형질주입 일에, 세포 수 및 생존력을 자동화 세포 계수기를 사용하여 결정하였다. 98% 초과인 생존 가능한 세포를 갖는 배양물만을 사용하였다. 각각의 20ml 형질주입을 위해서, 10μg의 중쇄 DNA 및 10μg의 경쇄 DNA를 OPTI-MEM(등록상표) I 환원된 혈청 배지(카탈로그 번호 31985-062) 중에 1.0ml의 총 부피로 희석시킴으로써 지질-DNA 복합체를 제조하였다. 54μl의 EXPIFECTAMINE(등록상표) 293 시약을 OPTI-MEM(등록상표) I 배지 중에 1.0ml의 총 부피로 희석시켰다. 두 바이알을 온화하게 혼합하고, 5분 동안 실온에서 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후에, 희석된 DNA를 희석된 EXPIFECTAMINE(등록상표) 293 시약과 혼합하고, DNA-EXPIFECTAMINE(등록상표) 293 시약 혼합물을 추가 20분 동안 실온에서 인큐베이션시켜 DNA-EXPIFECTAMINE(등록상표) 293 시약 복합체를 형성시켰다. 인큐베이션 후에, 2ml의 DNA-EXPIFECTAMINE(등록상표) 293 시약 복합체를 각각의 TPP 50ml 생물반응기 튜브에 첨가하였다. 음성 대조군 튜브에, DNA-EXPIFECTAMINE(등록상표) 293 시약 복합체 대신에 2ml의 OPTI-MEM(등록상표) I 배지를 첨가하였다. 세포를 8% CO₂의 가습 분위기를 갖는 37°C 인큐베이터에서 공기 중에서 200rpm으로 회전하는 오비탈 진탕기 상에서 인큐베이션시켰다. 형질주입 대략 16 내지 18시간 후에, 100μl의 EXPIFECTAMINE(등록상표) 293 형질주입 인핸서 1 및 1.0ml의 EXPIFECTAMINE(등록상표) 293 형질주입 인핸서 2를 각각의 튜브에 첨가하였다. 항체를 형질주입 대략 72시간 후에 수거하였다.

[0173] 3.6 항체의 정제

[0174] 형질주입된 EXPI293(등록상표) 세포의 배양물을 50ml 펠콘 튜브에서 3000×g로 20분 동안 회전시키고, 상청액을 0.22μm 필터(코닝)를 사용하여 여과하였다. 항체-함유 상청액을 길슨(Gilson) ASPEC GX274 로봇을 사용하여 단백질 A 크로마토그래피에 의해서 정제하였다. 간략하면, 1.2ml MABSELECT SURE(등록상표) 단백질 A 수지(지이 헬쓰케어)가 패킹된 SPE 카트리지를(애질런트, 12131014)를 3 칼럼 부피의 1× PBS로 사전 평형화시켰다. 18ml의 상청액을 칼럼 상에서 이동시키고, 4ml 1× PBS로 세척하였다. 각각의 칼럼을 0.9ml의 0.1M 시트르산, pH 2.9로 사전 용리시켰다. 정제된 항체를 2ml의 0.1M 시트르산, pH 2.9로 용리시켰다. 항체를 소렌센스(Sørensen) PBS(59.5mM KH₂PO₄, 7.3mM Na₂HPO₄·2H₂O, 145.4mM NaCl(pH 약 5.8)) 중에서 PD-10 칼럼(지이 헬쓰케어)을 사용하여 탈염시켰다.

[0175] 3.7 CTLL-2 세포 상에서의 3지점 희석물

[0176] 각각의 정제된 항체를 CTLL2 세포의 IL-15 매개된 증식을 저해하는 능력에 대해서 3종의 상이한 희석물에서 시

험하였다.

[0177] CTLL-2 세포를 시험 전에 IL-2 또는 IL-15가 없는 완전 배지 중에서 4시간 동안 인큐베이션시켰다. 세포(5×10^4 /웰)를 96-웰 플레이트 내에서 IL-15 수용체-알파를 갖는 IL-15 복합체 200pM(최대 세포 증식의 50%를 유도하는 농도(EC_{50}))과 함께 인큐베이션시켰다. 항체 희석물을 플레이트에 첨가하여 48시간 동안 인큐베이션시켰다. 3종의 항-IL-15 항체 희석물을 사용하였다: 2000pM, 200pM 및 20pM. 이어서 세포 증식의 저해를 제조사의 지시서에 따라서 CELLTITER-GLO(등록상표) 발광 세포 생존력 검정(프로메가)을 사용하여 평가하고, GLOMAX(등록상표) 96 마이크로플레이트 발광측정기(프로메가) 상에서 관독하였다. 데이터를 상대적인 발광 단위(존재하는 ATP의 정량화를 기초로 하는 배양물에서 생존 가능한 세포의 수, 대사 활성 세포의 지시자)로서 표현하였다.

[0178] IL-15의 생물학적 활성도를 기능적으로 중화시키는 항체의 능력의 이러한 조 용량 반응을 사용하여 추가 분석을 위한 항체를 선택하였다. 대표적인 선택 결과를 도 2A에 나타낸다. 항체 4는 IL-15 활성도의 상당히 강력한 길 항제였다.

[0179] 3.8 CTLL-2 세포에 대한 전체 용량 반응

[0180] 전체 용량 반응 곡선을 생성시키려는 목적으로 상기 CTLL-2 세포 검정의 10-지점 버전으로 선택된 항체를 이동시켰다.

[0181] 대표적인 선택 결과를 도 2B에 나타낸다. IC_{50} 값(세포 증식이 절반 감소되는 항-IL-15 항체의 농도)을 사용하여 각각의 항체의 상대적인 저해 프로파일 평가하였다. 시험된 항체 중에서, 가장 강력한 항체는 항체 4 및 항체 10F였다.

[0182] 3.9 NK-92 세포에 대한 전체 용량 반응

[0183] CTLL-2 세포 검정에서 가장 강력한 항체를 NK-92 세포를 사용하는 추가 세포 검정에 적용하였다. 세포주는 NK 악성 비호지킨 림프종(ATCC: CRL-2407)으로부터 유래된다.

[0184] NK-92 세포를 시험 전에 IL-2 또는 IL-15가 없는 완전 배지 중에서 4시간 동안 인큐베이션시켰다. 세포(5×10^4 /웰)를 96-웰 플레이트 내에서 25pM(EC_{50})에서 IL-15 수용체-알파와 복합체를 이룬 IL-15 복합체와 함께 인큐베이션시켜 세포 증식을 유도하였다. 항체 용량을 플레이트에 첨가하여 48시간 동안 인큐베이션시켰다. 이어서 세포 증식의 저해를 제조사의 지시서에 따라서 CELLTITER-GLO(등록상표) 발광 세포 생존력 검정(프로메가)을 사용하여 평가하고, 상기에 기술된 바와 같이 GLOMAX(등록상표) 96 마이크로플레이트 발광측정기(프로메가) 상에서 관독하였다. 데이터를 상대적인 발광 단위로서 나타내었다.

[0185] 대표적인 선택 결과를 도 3에 나타낸다. IC_{50} 값을 사용하여 각각의 항체의 상대적인 저해 프로파일 평가하였다. 항체 4는 가장 낮은 저해 IC_{50} 값(0.1nM)을 가졌고, IL-15 유래된 세포 기반 증식의 가장 강력한 저해제로서 식별되었다.

[0186] **실시예 4**

[0187] **항체의 변형**

[0188] 항체의 생물물리학적 특성에 대한 긍정적인 효과를 생성하고, 뿐만 아니라 효력을 개선시키기 위한 목적으로 항체 4를 변경시켰다.

[0189] 4.1 결합을 위해서 중대한 아미노산의 위치

[0190] CDR 서열 내의 각각의 잔기를 변형시키고, 항체 효력 및 결합 특성(CDR 스캐닝)에 대한 효과를 평가함으로써 모 항체의 변이체를 생성시켰다. 잔기를 알라닌(A), 아스파르트산(D), 히스티딘(H), 라이신(K), 류신(L), 글루타민(Q), 세린(S), 트립토판(W) 또는 타이로신(Y)으로 변형시킴으로써 각각의 CDR 위치에서 9종의 변이체를 생성시켰다. 모든 기능성 특성이 표 1에 나타낸 바와 같이 시험되도록 이의 특성 범위로 인해서 이러한 9종의 아미노산을 선택하였다.

표 1

아미노산 기능성 특성

아미노산	기능성 특성
알라닌 (A)	작은 크기
아스파르트산 (D)	산성
히스티딘 (H)	염기성; 고리 구조
라이신 (K)	염기성
류신 (L)	소수성
글루타민 (Q)	아마이드
세린 (S)	친핵성
트립토판 (W)	방향족
타이로신 (Y)	방향족

[0191]

[0192]

이것은 각각 1개의 아미노산이 항체 4와 상이한 항체 4의 약 520개 변이체의 선택을 초래하였다. 항체를 상기에 기술된 바와 같이 생성시켰고, CM5 단백질 A(지이 헬쓰케어) 칩을 사용하여 Biacore T200(지이 헬쓰케어) 시스템 상에서 표면 플라즈몬 공명을 사용하여 스크리닝을 수행하였다. 사용된 전개 완충액은 HBS-EP+(지이 헬쓰케어)였고, 모든 상호작용은 25℃에서 측정하였고, 데이터 수집 속도를 10Hz로 설정하였다. 방법을 실시하기 이전에, 칩의 유동 셀 모두가 0.1M 시트르산(pH 3.0)의 2회의 연속적인 60s 펄스로 세정되는 시작 사이클을 수행하였다.

[0193]

항체 변이체를 공동 발현하는 EXP1293(등록상표) F 세포의 상청액을 HBS-EP+(지이 헬쓰케어) 중에 100/1로 희석시키고, 인간 IL-15 복합체를 동일한 완충액 중에서 10μg/ml로 희석시켰다. 항체를 칩의 제2 유동 셀 상에 포획하고, 두 유동 셀 모두를 통해서 30μl/분의 유량으로 30μl의 인간 IL-15 복합체를 주입하고, 120s의 해리 시간을 허용함으로써 결합을 측정하였다. 칩 표면을 두 유동 셀 상의 0.1M 시트르산(pH 3.0)의 2회의 연속적인 60s 펄스로의 사이클 사이에서 재생시켰다.

[0194]

FC2-1로부터의 데이터를 분석을 위해서 사용하였다. 샘플의 주입 5s 후('조기 결합') 또는 해리 종결 5s 전('후기 결합')에서 시작하는 1s 윈도우에 대해서 각각 계산된, 2개의 맞춤 보고 지점을 생성함으로써 생성된 센서그램을 분석하였다. 항체를 이러한 2개의 보고 지점의 비('후기 결합'/'조기 결합')를 기초로 해리 속도의 예측으로서 순위 매겼다. 상대적인 포획 수준을 생산성의 대략적인 지시인자로서 사용하였다. CDR 변형 실험의 결과들도 5 내지 도 34에 나타난다. 도 5 내지 도 33은 개선된 항체로 이어지는 단일 변형(음영 회색)을 나타내고, 도 34는 개선된 항체로 이어지는 시험된 단일 및 다중 변형을 요약한다.

[0195]

이러한 실험은 결합 및 효력에 중대한 아미노산뿐만 아니라 결합 또는 효력에 변화가 없이 치환될 수 있는 아미노산을 식별하였다. 놀랍게도, 방향족 아미노산 Y 또는 W에 의한 중쇄의 CDR2 내의 54번 또는 56번 위치에서의 아미노산의 치환은 항체의 효력 증가로 이어졌다는 것을 발견하였다.

[0196]

방향족 아미노산 페닐알라닌(F)에 의한 중쇄의 CDR2 내의 54번 또는 56번 위치에서의 아미노산의 치환을 시험하기 위해서 추가 변이체를 제조하였다. 이러한 2종의 변이체는 또한 NK-92 세포 증식 검정에서 효력의 증가를 나타내었다.

[0197]

중쇄의 CDR2의 54번 또는 56번 위치에서의 아미노산 둘 모두가 Y, W 또는 F로 변형된 이중 변이체를 생성시켰다. 이중 변이체의 효력을 섹션 3.9에 기술된 바와 같은 NK-92 세포 증식 검정으로 평가하였다. 결과를 표 2에 나타낸다.

표 2

54 내지 56 이중 변이체.

		위치 54		
		F	Y	W
위치 56	F	4.9 pM	6.6 pM	3.4 pM
	Y	11.2 pM	7.4 pM	10.1 pM
	W	8.3 pM	7.6 pM	5.1 pM

[0198]

[0199]

54번 및 56번 위치에서 2개의 방향족 아미노산을 포함하는 것의 효과는 반작용성이 아니라 대신에 효력의 누적 개선으로 이어지는 것을 발견하였다.

[0200]

항체 11(54Y 및 56Y 포함)은 항체 4에 비해서 NK-92 세포 증식 검정에서 IC₅₀의 적어도 10배 개선을 갖는다(도 35 및 표 3).

[0201]

4.2 잠재적인 면역원성 에피토프를 감소시키기 위한 항체 4의 변형

[0202]

항체에서 잠재적으로 면역원성인 에피토프를 제거하기 위해서 펩타이드 서열에 대해서 이 영역 내의 서열을 생식계열 항체 서열로 되돌리는 치환을 수행할 수 있다. 종쇄에서 I82aS의 치환(항체 63)은 생식계열 서열을 초래하였고, 이 영역에서 예측된 면역원성 펩타이드를 제거하였다. 이러한 치환은 표 3에 나타난 바와 같이 NK-92 검정에서 효력에 영향을 갖지 않았다(항체 11과 비교된 항체 63).

[0203]

경쇄에서 N30S의 치환(항체 73)은 생식계열 서열을 초래하였고, 이 영역에서 예측된 면역원성 펩타이드를 제거하였다. 이러한 치환은 표 3에 나타난 바와 같이 NK-92 검정에서 효력에 미미한 영향을 가졌다(항체 11과 비교된 항체 73).

[0204]

두 치환 모두를 하나의 항체, 항체 64에 조합한 경우, 항체 11과 비교할 때 효력의 약간의 감소가 관찰되었다(도 35).

표 3

감소된 면역원성 변이체의 목록

항체 #	중쇄 치환	경쇄 치환	pM 단위의 IC ₅₀ (NK-92)	VL 서열번호	VL 서열번호	완전 L 서열번호
항체 4	아생형	WT	148	7	8	9
항체 11	S54Y + N56Y	WT	6.3	454	8	9
항체 63	S54Y + N56Y + I82aS	WT	4.21075	4	8	
항체 64	S54Y + N56Y + I82aS	N30S	13.5975	4	455	456
항체 65	S54Y + N56Y + I82aS	D92E	42.48	4	503	
항체 66	S54Y + N56Y + I82aS	S93L	6.0443	4	457	458
항체 67	S54Y + N56Y + I82aS	S93E	7.688	4	505	
항체 68	S54Y + N56Y + I82aS	S93F	5.338	4	459	460
항체 69	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+D92E	162.5	4	507	
항체 70a	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+S93L	18.178	4	5	6
항체 71	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+S93E	26.39	4	509	
항체 72	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+S93F	20.93	4	510	
항체 73	S54Y + N56Y	N30S	11.842	454	455	
항체 74	S54Y + N56Y	D92E	33.9	454	503	

[0205]

항체 #	중쇄 치환	경쇄 치환	pM 단위의 IC ₅₀ (NK-92)	VL 서열번호	VL 서열번호	완전 L 서열번호
항체 75	S54Y + N56Y	S93L	3.136	454	457	
항체 76	S54Y + N56Y	S93E	7.686	454	505	
항체 77	S54Y + N56Y	S93F	5.694	454	506	
항체 78	S54Y + N56Y	N30S+D92E	168	454	507	
항체 79	S54Y + N56Y	N30S+S93L	12.38	454	5	
항체 80	S54Y + N56Y	N30S+S93E	22.75	454	509	
항체 81	S54Y + N56Y	N30S+S93F	17.29	454	510	

[0206]

[0207] 4.3 제조성을 개선시키기 위한 항체 64의 변형

[0208] 항체 64 및 관련된 항체의 가변 중쇄 및 경쇄 서열의 아미노산 분석은 이성질체화를 겪을 수 있는 아미노산을 식별하였다. 이러한 아미노산으로의 변화는 항체의 안정성을 시간에 따라서 변경시켰다. 경쇄에서, D92 및 S93은 잠재적인 아스파르트산 이성질체화 부위로서 식별되었다. 이러한 예측된 문제의 잠재적인 영향을 감소시키기 위해서 이러한 위치에서 보존적 또는 반보존적 아미노산 치환을 함유하는 항체 64의 변이체를 생성시켰다. 이러한 치환 및 생성된 변이체의 효력에 대한 이의 영향을 표 4에 열거한다. 도 35는 NK-92 세포 증식 검정에서 시험된 변이체의 대표적인 선택을 나타낸다.

[0209] D92를 변화시킴으로써 생산성을 향상시키기 위한 변형은 효력의 손실로 이어졌다(항체 11과 비교된 항체 68 참고). S93을 L93으로 변경시키는 것은 놀랍게도 표 3 및 도 35에 나타난 바와 같이, 항체의 효력의 개선을 초래하였다.

[0210] 항체 70을 생성시키기 위해서 항체 4에 대해서 수행된 변형의 요약을 표 4에 제공한다.

표 4

변형 요약

아미노산 위치	비변형된 간기 (항체 4)	변형된 간기 (항체 70)	개선된 특성
H54	S	Y	개선된 효력
H56	N	Y	개선된 효력
H82a	I	S	생식계열화(germlining)에 의한 잠재적인 면역원성 에피토프의 제거
L30	N	S	생식계열화(germlining)에 의한 잠재적인 면역원성 에피토프의 제거
L93	S	L	잠재적인 이성질체화 부위 감소

[0211]

실시예 5

[0212]

항체 70 변이체의 수용체 친화도 및 선택성

[0213]

[0214] 항체 70의 불변 영역 변이체를 생성시켰다. 항체 70의 중쇄 가변 영역을 표 5에 기술된 인간 IgG 아이소타입 불변 도메인과 인-프레임으로 합성하였다.

표 5

항체 70 변이체

항체 70 변이체	서열번호
항체 70a	33
항체 70b	35
항체 70e	47
항체 70f	49

[0215]

[0216] IL-15는 IL-15R α , IL-2R β 및 IL-2R γ 로 구성된 복합체에 결합하고, 이를 통해서 신호전달한다. 항체를 IL-15R α , 뿐만 아니라 공통 수용체 IL-2R β/γ 를 공유하는 사이토카인, 예컨대, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 및 IL-21에 결합하는 이의 능력에 대해서 평가하였다. 항체 70 변이체는 IL-15R α , IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 및 IL-21에 결합하지 않았다.

[0217] IL-15 수용체-알파와 복합체를 이루는 인간 IL-15에 대한 항체 70 변이체의 결합을 표면 플라즈몬 공명을 사용하여 BIACORE(등록상표) T200(지이 헬쓰케어) 시스템 상에서 단백질 A 센서 칩(지이 헬쓰케어)을 사용하여 평가하였다. 항체는 제2 유동 셀 상에 150 내지 200RU의 수준으로 포획되었다. 정제된 사이토카인을 HBS-EP+ 중에 10 μ g/ml로 희석시켰다. 두 유동 셀 모두에 걸쳐서 30 μ l/분의 유량에서의 45 μ l의 각각의 사이토카인의 주입 및 180s의 해리 시간의 허용에 의해서 결합을 측정하였다. 칩 표면을 50mM 수산화나트륨의 2회 10s 펄스로의 사이클 사이에서 재생시켰다. 사용된 전개 완충액은 HBS-EP+(지이 헬쓰케어)였고, 모든 상호작용은 25℃에서 측정하

였고, 데이터 수집 속도를 10Hz로 설정하였다.

[0218] 표면 플라스몬 공명 데이터의 요약을 도 36에 나타낸다. 친화도를 KD(항체와 이의 항원 간의 평형 해리 상수)에 의해서 측정할 수 있다. 항체 70 변이체는 항체 4(평균 KD = 0.629nM) 및 AMG714(평균 KD = 1.84nM)와 비교할 때, 가장 낮은 KD 값(0.133 내지 0.193nM)을 가졌다. 항체 70의 변이체와 AMG714 간의 KD의 큰 차이는 해리 속도(kd)에 의해서 유도된다. IL-15는, 항체 70 변이체로부터의 IL-15의 해리 속도보다 10배 빠르게 AMG714로부터 해리된다. 일단 IL-15에 결합되면, 항체 70 및 이의 변이체는 더 긴 시간 동안 결합되어 유지되고, 따라서 IL-15 활성화도 저해에 우수하다. 이것을 세포 기반 효력 검정으로 시험하였다.

[0219] 항체 70 변이체 및 AMG714의 효력을 IL-15 수용체-알파와 복합체를 이루는 IL-15를 사용하여 NK-92 증식 검정으로 25pM(EC50)에서 평가하여 실시예 3에 기술된 바와 같은 세포 증식을 유도하였다. 도 37 및 표 6은, 항체 70 변이체의 IC₅₀이 AMG714의 IC₅₀보다 83 내지 98배 더 낮았음을 나타낸다. 따라서, 항체 70은 세포 기반 효력 검정에서 IL-15 활성화도 저해에 우수하였다.

표 6

NK-92 증식 검정에서 항-IL-15 항체에 대한 IC₅₀ 값

항체	평균 IC ₅₀ (pM)	표준 편차	최소 IC ₅₀ (pM)	최대 IC ₅₀ (pM)
AMG714	1303.2	666.2	377.8	2653.9
항체 70a	14.7	3.8	10.2	22.0
항체 70b	13.3	2.5	10.6	16.6
항체 70e	15.7	4.7	11.7	20.9
항체 70f	14.6	5.0	7.3	29.8

[0220]

[0221] 항체 70F로의 후속 연구는 430pM의 KD를 갖는 에피토프에 대한 평균 친화도를 초래하였다. 종합하면, 이러한 결과는, 항체 70 변이체가 AMG714와 비교할 때 인간 IL-15에 대한 개선된 결합 능력, 친화도 및 효력을 갖는다는 것을 시사한다.

[0222]

실시예 6

[0223]

항체 70의 에피토프 맵핑

[0224]

알라닌 스캐닝 실험을 사용하여 에피토프 맵핑을 수행하였다. 모델링 분석을 수행하여 IL-15R α 결합에 관여되지 않은 IL-15 상의 가능성 있는 노출된 잔기를 결정하였다. 이어서 이러한 이론적으로 노출된 잔기 각각을 알라닌으로 치환시켜 IL-15 작제물을 설계하였다. 이러한 변이체의 목록을 표 7에 열거한다.

표 7

IL-15 알라닌 변이체의 목록

잔기	위치	측쇄의 용매 노출의 백분율
N	1	37.7
V	3	52
N	4	55
S	7	55.1
D	8	26.8
K	10	66.1
K	11	53.6
E	13	35.2
D	14	65.5
L	15	35.2
Q	17	70.7
S	18	79.1
H	20	94.5
S	29	34

[0225]

잔기	위치	측쇄의 용매 노출의 백분율
D	30	78.8
H	32	57.2
P	33	61.1
S	34	69.8
K	36	46
K	41	63.6
Q	48	61.4
D	56	43.7
A	57	66.7
H	60	56.4
D	61	61
E	64	70.4
I	68	64.6
L	69	31.6
N	72	59.6
S	75	70.2
N	77	77.9
N	79	96.5
V	80	96.9
T	81	91.5
E	82	42.9
S	83	93.8
K	86	65.7

잔기	위치	측쇄의 용매 노출의 백분율
E	92	64.1
K	94	50.5
N	95	59.2
K	97	77.1
E	98	37.6
Q	101	49.5
H	105	55.2
Q	108	60.7
M	109	55.4
I	111	41.3
N	112	93.3

이어서 이러한 작제물을 IL-15R α와 함께 공동발현시키고, 발현 배양물로부터의 상청액을 SPR을 사용하여 단백질 발현 및 항체 70a에 대한 결합에 대해서 시험하였다.

사용된 전개 완충액은 HBS-EP+(지이 헬쓰케어)였다. 모든 상호작용은 25℃에서 측정하였고, 데이터 수집 속도를 10Hz로 설정하였다. FC2-1로부터의 데이터를 분석을 위해서 사용하였다. 샘플의 주입 10s 후('조기 결합') 또는 해리 종결 10s 전('후기 결합')에서 시작하는 5s 윈도우에 대해서 각각 계산된, 2개의 맞춤 보고 지점을 생성함으로써 생성된 센서그램을 분석하였다. 이러한 값을 형질주입되지 않은 대조군에 대한 값으로부터 감산하고, 먼저 이러한 2개의 맞춤 보고 지점의 비('후기 결합'/'조기 결합')를 취하고, 이어서, IL-15 수용체-알파와 복합체를 이루는 야생형 인간 IL-15에 대해서 계산된 값의 분율로서 생성된 값을 취함으로써 상대적인 해리 속도를 예측하였다(데이터 나타내지 않음).

상청액 스크린으로부터의 결과를 확인하기 위해서, IL-15 수용체-알파와 복합체를 이루는 야생형 인간 IL-15와 비교할 때 더 신속한 해리 속도를 나타낸 샘플을 정제하고, SPR에 의해서 재시험하였다. 단백질 A 센서 칩(지이 헬쓰케어)을 사용하여 제2 유동 셀 상에 항체 70a는 150 내지 200RU의 포획 수준으로 포획되었다. 정제된 IL-15 알라닌 스캔 작제물을 HBS-EP+ 중에 10μg/ml로 희석시키고, 이어서 2-배 희석 연속물을 제조하였다. 두 유동 셀 모두에 걸쳐서 30μl/분의 유량에서의 45μl의 각각의 희석물의 주입 및 600s의 해리 시간의 허용에 의해서 결합

을 측정하였다. 칩 표면을 50mM 수산화나트륨의 10s 펄스로의 사이클 사이에서 재생시켰다. 사용된 이동 완충액은 HBS-EP+(지이 헬쓰케어)였고, 모든 상호작용은 25℃에서 측정하였고, 데이터 수집 속도를 10Hz로 설정하였다. Fc2-1로부터의 데이터를 분석을 위해서 사용하였고, 생성된 센서그램을 1:1 랭뮤어식(Langmuir equation)(국지 R최대 피팅 사용)을 사용하여 피팅시켜 KD를 결정하였다. 시험된 항-IL-15 항체에 대한 결합에서 감소를 나타낸 IL-15R α 와 공동 발현된 모든 IL-15 알라닌 변이체에 대한 데이터를 도 38에 나타낸다. 항체 70a는 Q108A 치환을 갖는 돌연변이된 IL-15에 대해서 낮은 결합을 가졌다. AMG714는 하기 아미노산 치환을 갖는 돌연변이된 IL-15에 대해서 결합을 갖지 않거나 상당히 감소된 결합을 가졌다: E98A, Q101A, H105A 및 Q108A. 이러한 결과는, 이러한 4종의 아미노산의 돌연변이가 IL-15 수용체-알파를 갖는 IL-15 복합체에 대한 AMG714의 결합을 파괴하고, Q108의 돌연변이 만 IL-15 수용체-알파와 복합체를 이루는 IL-15에 대한 항체 70a의 결합을 파괴한다는 것을 나타낸다. 도 38에서의 결과는, 시험된 IL-15에서의 잔기의 경우, AMG714 항체의 결합은 잔기의 변경 시에 감소되는 반면, 항체 70a의 결합은 IL-15에 대한 항체의 높은 친화도를 고려할 때 변경에 의해서 감소되지 않았고; IL-15에서의 Q108의 변경 만 항체 70a에 의해서 결합 감소를 초래하였음을 나타낸다.

[0231] 두 항체 모두(항체 70a 및 AMG714)가 IL-15의 Q108A 돌연변이체에 대해서 낮은 결합을 나타내거나 결합을 나타내지 않은 것을 고려하여, Q108 및 야생형 IL-15 복합체에 동등한 친화도로 결합한 또 다른 항-IL-15 항체를 사용하여 항체 70a에 대해서 추가적인 스크린을 수행하였는데, 이는 Q108A 돌연변이체가 정확하게 폴딩됨을 입증한다. 알라닌 스캐닝은, 돌연변이되는 경우 IL-15에 대한 항체의 결합을 파괴할 수 있는 잔기를 식별한다. IL-15와 접촉하고, 따라서 항체 70a 결합 에피토프를 결정하는 정확한 잔기를 결정하기 위해서, 항체 70a와 인간 IL-15의 상호작용을 X-선 결정학에 의해서 특징규명하였다.

[0232] 결정화 실험을 위한 제조에서, 재조합 인간 IL-15를 발현시키고, 박테리아로부터 정제하였다. Fc로부터 항체 Fab를 분리하는 항체 힌지의 파괴인-매개된 절단에 의해서 항체 70a Fab(Fab는 단편 항원 결합임)를 제조하였다. Fab를 표준 단백질-A 크로마토그래피 방법을 통해서 정제하고, IL-15와 복합체를 이루게 하였다. Fab:IL-15를 크기 배제 크로마토그래피에 의해서 정제하고, 희소 행렬 결정화 스크린을 사용하여 결정화 스크리닝을 위해서 설정하였다. 회절 데이터 수집을 위해서 사용된 최종 결정을 10% 폴리에틸렌글리콜(PEG) 20000, 20% PEG 500 모노메틸 에터(MME), 30mM CaCl₂, 30mM MgCl₂, 100mM의 비규격 이미다졸/소듐 카코딜레이트/MES(산)/비스-트리스 완충액 믹스, pH 6.5 중에서 형성하였다. 회절 데이터를 2.25Å으로 빔라인 i04에서 다이아몬드 싱크로트론 설비에서 수집하였다. 모델 빌딩을 위한 템플레이트로서 인간 IL-15 및 Fab 분자의 공개된 구조를 사용한 분자 대체에 의해서 구조를 해석하였다. 구조를 23.6/28.9의 R/R_{free} 값에 대한 실험 데이터에 대해서 반복적으로 개선시켰다. 구조는, 항체 70a의 가변 영역이 인간 IL-15의 IL-2R γ 및 IL-2R β 결합 부위에서 결합하고, 따라서 이러한 수용체 단위와 IL-15의 상호작용을 차단한다는 것을 나타낸다(도 39A 및 39B). 이것은, IL-15 측쇄와 Fab의 측쇄의 상호작용을 관찰하고, 이것을 IL-2R γ 및 IL-2R β 와 상호작용하는 IL-15 측쇄와 비교하고, 두 상호작용 모두에 공통적인 측쇄 또는 잔기를 탐색함으로써 추가로 입증된다.

[0233] 표 8은 IL-15 측쇄와 항체 70a의 Fab 단편의 측쇄 간의 상호작용을 열거한다. IL-15와 접촉하는 항체 70a Fab의 측쇄는 항체 70a 및 관련 항체의 파라토프를 형성한다. 표에 제시된 해석은 하기에 상응한다: "소수성 상호작용" - 원자쌍 간의 반 데르 발스 상호작용; "수-매개된" - 원자쌍 간의 수 매개된 수소 결합; "수소 결합" - 2.5 내지 3.5Å의 헤테로원자의 수소 결합; "H-파이 수소 결합" - 방향족 내의 공여자/수용자 원자에 상응하는 수소 결합.

표 8

IL-15와 항체 70a의 Fab의 측쇄 상호작용

IL-15 잔기		항체 70a Fab				
잔기	화학 원자 명칭	CDR	잔기	화학 원자 명칭 해석		
Ile6	측쇄	CDR_L1	Tyr81	페닐 고리	소수성 상호작용 수-매개된 수소 결합	
Ser7	골격 카보닐	CDR_L1	Arg29	골격 카보닐		
Lys10	아미노기	CDR_L1	Leu28	골격 카보닐		수소 결합
Lys10	아미노기	CDR_L1	Arg29	골격 카보닐		수소 결합
Lys10	골격 카보닐	CDR_L1	Tyr32	하이드록실기		수소 결합
Lys10	측쇄의 지방족 부분	CDR_L1	Tyr32	페닐 고리	소수성 상호작용	
Glu13	카복실레이트	CDR_H3	Trp99	인돌 질소	수소 결합	
Glu13	카복실레이트	CDR_L2	Lys51	아마이드	수-매개된 수소 결합	
Glu13	카복실레이트	CDR_L2	Asn58	아마이드 질소		
Asp14	카복실레이트기	CDR_L1	Tyr32	하이드록실기		수소 결합
Asp14	카복실레이트기	CDR_L2	Lys51	아미노기		수소 결합
Ser29	골격 카보닐	CDR_H1	Ser32	하이드록실기		수소 결합
Val31	골격 카보닐	CDR_H2	Tyr52	하이드록실기	수소 결합	
Pro81	측쇄	CDR_H2	Tyr54	페닐 고리	소수성 상호작용	
Gln101	아마이드 질소	CDR_H3	Ile97	골격 카보닐	수소 결합	
Val104	측쇄	CDR_H3	Trp99	인돌기	소수성 상호작용	
His105	측쇄 질소	CDR_H3	Gly98	골격 아마이드	수소 결합	
His105	측쇄 질소	CDR_H1	Ser32	골격 카보닐	수소 결합	
Gln108	아마이드 질소	CDR_L3	Gly95	골격 카보닐	수소 결합	
Gln108	아마이드 산소	CDR_L1	Tyr31	하이드록실기	수소 결합	
Gln108	아마이드 산소	CDR_H3	Gly99	골격 카보닐	수-매개된 수소 결합	
Ile111	골격 카보닐	CDR_L3	Lys95A	아미노기	수소 결합	
Asn112	아마이드 질소	CDR_H1	Trp34	인돌기	H-파이 수소 결합	
Asn112	골격 카보닐	CDR_H2	Asn58	아마이드 질소	수소 결합	
Thr113	측쇄 메틸	CDR_H2	Tyr56	페닐 고리	소수성 상호작용	
Ser114	C-말단	CDR_L3	Lys95A	아미노기	수소 결합	

[0234]

[0235]

4차 IL-15 수용체 복합체(pdb 코드 4GS7)의 X-선 구조에 대해서 유사한 분석을 수행하였다. 표 9는, IL-15의 측쇄와 IL-2R γ 및 IL-2R β 의 측쇄 간에 일어나는 수소 결합을 기초로 IL-2R γ 및 IL-2R β 에 대한 IL-15 복합체의 결합에 IL-15가 중요함을 나타낸다.

표 9

IL-15와 IL-2R(감마) 및 IL-2R(베타)의 측쇄 상호작용

IL-15 잔기			IL-2R(감마) 잔기			해석
잔기	화학 원자 명칭		잔기	화학 원자 명칭		
Asp30	아마이드 산소		Asn71	측쇄 질소		수소 결합
Asp30	카복실레이트기		Thr105	하이드록실기		수소 결합
His32	측쇄 질소		Asp73	카복실레이트기		수소 결합
Gln108	아마이드 산소		Tyr103	하이드록실기		수소 결합
Gln108	아미노기		Pro207	아마이드 산소		수소 결합
Gln108	아미노기		Ser211	하이드록실기		수소 결합
Asn112	카복실레이트기		Cys160	설파이드		수소 결합
Asn112	아미노기		Tyr103	하이드록실기		수소 결합

IL-15 잔기			IL-2R(베타) 잔기			해석
잔기	화학 원자 명칭		잔기	화학 원자 명칭		
Asn1	카복실레이트기		Thr74	하이드록실기		수소 결합
Asp8	카복실레이트기		His133	측쇄 질소		수소 결합
Asp8	카복실레이트기		Tyr134	하이드록실기		수소 결합
Glu64	카복실레이트기		Arg42	아미노기		수소 결합
Asn65	카복실레이트기		Arg42	아미노기		수소 결합
Asn65	카복실레이트기		Arg42	아미노기		수소 결합
Ser7	하이드록실기		Glu136	카복실레이트기		수소 결합
Asn65	측쇄 질소		Gln70	폴릭 카보닐		수소 결합

[0236]

[0237]

항체 70과 인간 IL-15의 상호작용에 대해서 형성된 용매 접근 가능한 표면적은 2270.9Å²이다. 이러한 값은 문헌[Strake and Rupley (1973) J. Mol. Biol. 79: 351-71]의 방법을 사용하여 PYMOL로 계산되었다.

[0238]

항체 70a Fab와 IL-15의 측쇄 상호작용 및 IL2R 베타 및 감마 쇄와 IL-15의 측쇄 상호작용의 비교는 몇몇 공통 잔기를 식별한다. S7(Ser7)은 IL-2R β 와 수소 결합을 형성하고, Q108(Gln108) 및 N112(Asn112)는 IL-2R γ 와 수소 결합을 형성한다(도 39C 내지 도 39E). 이러한 3개의 잔기는 또한 항체 70a Fab가 결합하여 수소 결합을 형성하는 IL-15 상의 에피토프를 형성함으로써, IL-15와 IL-2R β 및 IL-2R γ 의 상호작용을 예방한다.

[0239]

항체 70a의 친화도 및 효력 성숙 동안 발견된, CDRH2 내의 Y52/54/56을 포함하는 삼중 타이로신 모티프가 항체와 인간 IL-15의 주요 결합 결정기이다. 결정 구조(도 39F 내지 도 39H)를 조사하여, 이러한 모티프가 IL-15의 헬릭스-4 주변의 소수성 잔기를 차폐하고 보호하여 용매화를 방지하고, 구조를 안정화시킨다는 것이 인지될 수 있다.

[0240]

실시예 7

[0241]

일차 인간 세포 상의 IL-15에 대한 변이체 결합의 유세포 측정법 검출

[0242]

항체를 추가로 특징규명하기 위해서, 일차 인간 세포 상의 IL-15에 결합하는 능력을 시험하였다. 인간 말초 단핵 세포(PBMC)를 림포프랩(Lymphoprep)(액시스-섉�드(Axis-Shield), 림포프랩)을 사용하여 버피 코트로부터 분리 및 정제하고, 리드 Ab의 결합을 유세포 분석법 분석에 의해서 평가하였다.

[0243]

1×10^6 개의 생존 가능한 PBMC를 먼저 96-웰 폴리프로필렌 플레이트(시그마/코닝) 내에 웰당 시딩하고, 좀비 바이올렛 염료(Zombie Violet dye)(바이오레전드(Biolegend))로 20분 동안 4℃에서 염색하였다. 세포를 FACS 완충액 중에 희석된 트루스테인(TruStain) FcX Fc 블록(바이오레전드)으로 10분 동안 실온에서 추가로 염색하였다. 표면 염색을 위해서, PBMC를 10 μ g/ml의 시험 또는 아이소타입 대조군 항체(표 10에 열거됨)와 함께 염색하고, 20분 동안 4℃에서 인큐베이션시켰다. 면역염색 후, 이어서 샘플을 제조사의 지시서에 따라서 BD 사이토픽스/사이토펜(cytofix/cytoperm)(비디 바이오사이언시스(BD Biosciences))으로 고정시키고, 분석 시까지 4℃에서 저장하였다. 세포내 염색을 위해서, PBMC를 염색 전에 BD 사이토픽스/사이토펜(비디 바이오사이언시스)으로 고정시켰다. 샘플을 BD FACSCanto II(비디 바이오사이언시스)를 사용하여 분석하였다.

[0244]

초기 이중항 차별을 모든 세포 사건 상에서 수행하여 분석으로부터 세포 응집물을 제거하였다. 생존력 염료를 사용하여 죽은 세포를 제외시킨 후에 살아있는 세포를 선택하였다. 백혈구의 초기 게이팅은 세포를 하기로 분리하였다: CD3⁻CD8⁻ 세포, CD3⁺CD8⁺ T 세포, 및 CD3⁺CD8⁻(추정상 CD4⁺) T 세포. CD3⁻ 집단의 추가 분석은 세포를 CD19⁺ B 세포 및 CD19⁻ 세포 집단으로 분리하였다. 후자 집단을 다시 추가로 게이팅시켜 CD56dimCD16⁺ 및 CD56briCD16dim/- NK 세포를 선택하였다. 추가로, CD14 및 CD16 발현의 수준을 기초로, 그 다음 단핵구(Hi SSC 집단)를 3종의 주요 단핵구 하위세트: 고전(CD14⁺ CD16⁻), 중간(CD14intCD16int), 및 비고전(CD14dimCD16⁺)으로 분류하였다.

[0245]

FLOWJO(등록상표) 분석 소프트웨어 V.10을 사용하여 데이터 분석을 수행하였다.

표 10

항체 및 접합체의 목록

특이성	접합체	클론	종 및 아이소타입	공급원
항-인간 항체				
CD3	APC-Vio770	REA613	재조합 인간 IgG1	밀테니이 바이오테크
CD8	바이오그린	BW135/80	마우스 IgG2a	밀테니이 바이오테크
CD14	PerCP	TU64	마우스 IgG2a κ	밀테니이 바이오테크
CD16	FITC	REA423	재조합 인간 IgG1	밀테니이 바이오테크
CD19	PE	LT19	마우스 IgG1 κ	밀테니이 바이오테크
CD56	PE Vio770	AF12-7H3	마우스 IgG1	밀테니이 바이오테크
IL-15	iFluor647	항체 70a	인간 IgG1 λ	인하우스
	iFluor647	항체 70b	인간 IgG1 λ	인하우스
	iFluor647	항체 70c	인간 IgG4 λ	인하우스
	iFluor647	항체 70f	인간 IgG4 λ	인하우스
아이소타입 대조군 항체				
항-KLH C3 IgG1	iFluor647		인간 IgG1	인하우스
항-KLH C3 IgG4	iFluor647		인간 IgG4	인하우스
APC: 알로파코사이아닌; FITC: 플루오레세인 아이소티오사이아네이트; PE: 피코에리트린; PerCP: 페리디닌 클로로필 단백질				

[0246]

[0247] 단핵구에 대한 항체 70 변이체의 대표적인 결합을 도 40에 나타낸다. 항체 70 변이체의 적절한 결합이 모든 단핵구 하위세트(고전, 중간, 비고전)의 세포 표면 상에서 검출되었다. 더 높은 결합 수준이 모든 단핵구 하위세트에서 세포내 결합에서 보고되었다. 결합 검출 수준에서의 미미한 차이가 항체 70 변이체 둘 모두 사이에서 관찰되었다. 미결합 또는 낮은 결합이 T CD4⁺ 및 CD8⁺ 세포, 및 NK 세포의 모든 하위세트 상의 표면 상에서 검출되었다(데이터 나타내지 않음). 이러한 결과는 항체 70 변이체가 일차 세포 상의 인간 IL-15에 결합할 수 있음을 나타낸다.

[0248] **실시예 8**

[0249] **동물 모델에서 항-IL-15 항체의 효능**

[0250] 8.1 인간 IL-15 및 IL-15 수용체-알파와 복합체를 이루는 IL-15의 생체내 중화

[0251] 본 연구는, 재조합 인간 IL-15 또는 IL-15/IL-15R α 복합체가 C57BL/6 마우스에서 NK 및 NKT 세포 확장을 유도할 수 있는 정도 및 본 발명의 예시 항체가 이러한 유도를 중화시킬 수 있는 정도를 결정하기 위해서 수행되었다.

[0252] 8마리 수컷 C57BL/6 마우스의 군에게 항체 70f(10, 3, 1, 0.3 또는 0.1mg/kg) 또는 아이소타입 대조군(10mg/kg)의 단일 용량을 i.p.로 1일(제1 사이토카인 주입 1시간 전)에 제공하였다. 재조합 IL-15 복합체(IL-15R α 는 Fc 키메라임)(1.5 μ g /마우스)를 매일 1일 내지 3일의 3일 동안 i.p. 주사함으로써 NK1.1+ 세포를 유도시켰다. 4일에, 마우스로부터의 비장을 수거하였다. 세포 현탁액을 각각의 마우스의 전체 비장으로부터 제조하고, 자동화 세포 계수기 상에서 계수하였다. 전체 비장 세포의 %를 기초로 유세포 분석법에 의해서 NK1.1+ 수를 세포 현탁액으로부터 평가하였다. 피코에리트린-접합된 항-마우스 NK-1.1(BD553165)을 사용하였다. 50,000 회 사건/샘플을 세포측정기 상에서 획득하였다.

[0253] 도 41에 나타낸 바와 같이, IL-15/IL-15R α 복합체의 주입은 마우스 비장에서 NK1.1+ 세포 축적을 유도하였다. 이러한 축적은 0.3mg/kg으로부터의 항체 70f로의 치료에 의해서 상당히 저해될 수 있었지만 인간 아이소타입 대조군 항체에 의해서는 저해되지 않았다.

[0254] 8.2 비-인간 영장류에서 순환 NK 세포 수에 대한 항-IL-15 항체의 효과

[0255] 항-IL-15 항체의 투여는 시노물거스 원숭이에서 순환 NK 세포 수를 감소시켰다고 이미 보고되어 있다(Lebrec *et al.* (2013) J. Immunol. 191:5551-5558). 항체 70을 추가로 특징규명하기 위해서, 순환 NK 세포 상의 IL-15 활성도를 길항작용하는 것의 결과를 생체내에서 시험하였다. 4마리의 시노물거스 원숭이의 군에게 항체 70f를 1 또는 10mg/kg으로 또는 항체 70b를 10mg/kg으로 단일 정맥내 주사에 의해서 제공하였다. 전혈 샘플을 투여전 및 연구 2, 5, 8, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 102, 120 및 150일에 유세포 분석함으로써 결정된, NK 세포 마커 CD159a(NKG2A)의 발현에 의해서 NK 세포의 순환하는 수를 정량하였다.

[0256] 각각의 원숭이에 대한 시간 지점 및 중간(실선) 말초 혈액 NK 세포 계수치를 도 42에 나타낸다. 1 또는 10mg/kg의 항체 70f 또는 10mg/kg의 항체 70b의 투여는, 연구 7일로부터 순환 NK 세포 수를 투여전 미만으로 상당히 감소시켰고, 이것은 대부분의 동물에서 연구 120일까지 지속되었다.

[0257] 8.3 비-인간 영장류에서 셀리악병의 레서스 모델에서 항-IL-15 항체의 효과

[0258] "글루텐-민감성 장질환"이라고 명명된 만성 설사 질환은 글루텐-함유 사료가 제공된 포획된 레서스 원숭이의 하위세트에서 설명되어 있다. 글루텐-함유 식이가 공급되는 경우, 글루텐-민감성 마카크는, 장 조직 트랜스글루타미나제 자가항체의 존재, 항-글리아딘 혈청 항체, 영양분 재흡수 감소, 생체이물 대사(xenobiotic metabolism)의 감소, 용모상 위축, 소화관 마이크로비움 다양성 감소, 만성 설사, 체중 감소, 암 소인 및 면역유전성(MHC II-연결된) 회합의 존재를 비롯한, 셀리악병의 징후 및 증상을 나타내었다(Bethune MT *et al.* (2008) PLoS ONE. 3(2):e1614). 글루텐-무함유 식이는 이러한 임상적, 조직학적 및 혈청학적 특징을 역전시켰지만, 식이 글루텐의 재도입은 신속한 재발을 유발하였다. 흥미롭게도, 글루텐 민감성 마카크로부터의 생검은 공장 조직에서 IL-15 과발현을 나타내었다(Sestak K *et al.* (2016) Nutrients. 8(7):401.)

[0259] 글루텐 유도 증상을 저해하는 본 발명의 항-IL-15 항체의 능력을 글루텐-민감성 장질환을 갖는 레서스 마카크에서 시험하였다. 글루텐-무함유(GFD) 및 글루텐-함유(GD) 식이를 6마리 전부의 글루텐 민감성 마카크에게 제공하여 문헌[Sestak *et al.*, 2015; 2016]에 기술된 바와 같은 항-글리아딘(AGA) 및 항-트랜스글루타미나제 2(TG2)

양성 및 음성 혈장 항체 반응을 특징으로 하는, 면역학적 완화 단계 및 재발 단계를 각각 유도하였다. AGA/TG2 항체 재발을 유도한 후, 마카크에게 여전히 글루텐 함유 식이를 공급하면서, 항체 70f를 정맥내로(i.v.) 주단위로 10mg/kg(BW)의 용량으로 3마리의 동물에게 28일 동안(군 1) 투여하였고, 3마리의 동물에게 90일 동안(군 2) 투여하였다. 장 생검물을 연구 단계에서 취하여 용모 높이 대 움 깊이 비, 및 상피내 림프구(IEL) 계수치를 측정하였다. 트랜스글루타미나제-2 및 항-글리아딘 항체에 대한 자가항체의 존재를 혈청 샘플로부터 측정하였다. 연구 설계를 도 45a에 나타낸다.

[0260] AGA 및 TG2 혈장(IgG) 항체, 소장 용모상 높이 대 움 깊이, 즉 V/C 비의 형태측정 평가를 비롯한 GS 장질환의 평가를 문헌[Sestak et al., 2015; 2016]에서 이미 확립된 프로토콜에 따라서 수행하였다. 소장 생검물을 면역학적 재발(GD) 및 완화(GFD), 뿐만 아니라 항-IL-15 항체 치료 기간의 시작 및 마지막에 상응하는 시간에 수집하였다. 생검물을 수집하고, 문헌[Sestak et al., 2016]에 기술된 바와 같이 상피내 림프구(IEL) 계수치에 대해서 계산하였다.

[0261] **결과:**

[0262] 항-IL15 항체 치료 이전, 치료 동안 및 치료 후에 글루텐 민감성 레서스 마카크로부터 수집된 공장 생검 조직의 평가는, 소장 조직 구조물, 즉, 용모상 높이 대 움 깊이 비(V/C)의 형태학적 평가 시 장질환의 개선을 나타내었다. 글루텐 식이 시에, 두 군 모두 내의 마카크는 용모 높이, 움 깊이 조직 구조물의 상당한 손실을 가졌다(도 45b). V/C 비는 항-IL15 항체 치료로 상당히 개선되었고($p<0.0001$), 이는 셀리악 마카크의 군 둘 모두에서 이득이었는데, 그 이유는 모든 치료된 동물은 이의 소장 용모의 높이, 즉, V/C 비가 건강한, 연령 매치된 대조군과 대등한 정도까지 증가되었기 때문이다(도 45b).

[0263] 글루텐 민감성 레서스 마카크에서 항-IL-15 항체 치료의 효능을 평가하기 위해서 소장 IEL의 계수치를 GD 식이(6개월), GFD(3개월), 및 GD를 유지시키면서 항-IL-15 항체 치료(35일 및 61일)를 나타내는 시간 지점에 취한 생검 샘플들 사이에서 비교하였다(도 45c). 동물에게 GD를 유지시킨 경우 더 이른 시간 지점에 취한 IEL 계수치와 비교할 때, 항-IL15 항체 치료군은 상당히 더 낮은 IEL 계수치를 가졌다($p<0.0001$). 글루텐 함유 식이가 공급되었음에도 불구하고, 군 1에서는 치료 후 35일(TD35) 그리고 군 2 마카크에서는 TD61에 측정된 항-IL15 항체 치료는, 3개월 GFD와 연관된 것보다 IEL의 더 큰 감소를 초래하였다($p<0.0001$)(도 45c).

[0264] 치료 전에, 항-글리아딘 항체의 수준은 글루텐에 대한 노출 시에 증가되었고, 5/6 동물(동물 1B는 AGA 반응을 갖지 않음)에서 글루텐 무함유 식이 시에 감소되었는데, 이는 그 동물이 글루텐 민감성임을 나타낸다(도 45d). 항-IL-15 치료는 치료 전에 높은 AGA 수준을 갖는 5/5 동물에서 항-글리아딘(AGA) 항체를 감소시켰는데, 이는 이러한 동물이 GD에 여전히 노출된 것을 고려할 때 놀라운 것이었다.

[0265] 요약하면, 항-IL15 항체 치료는, 셀리악병의 레서스 마카크 모델로 측정되는 경우 글루텐-유도된 소장 점막 손상을 악화(개선된 V/C 비)시키고, 글루텐-유도된 소장 점막 염증을 악화(감소된 IEL 계수치)시키고, 글루텐-유도된 혈청 항체를 악화(감소된 항-글리아딘 항체)시켰다.

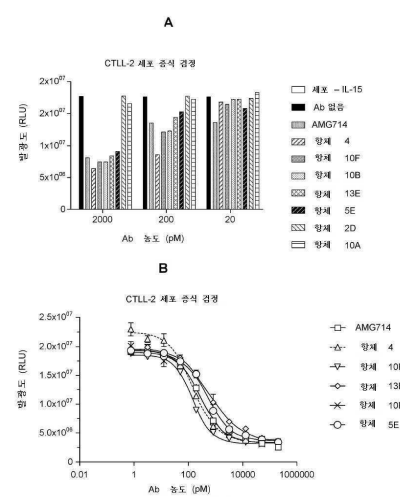
[0266] 본 개시내용은 상기에 기술 및 예시된 실시형태로 제한되지 않고, 첨부된 청구범위의 범주 내에서의 변경 및 변형이 가능할 수 있다.

도면

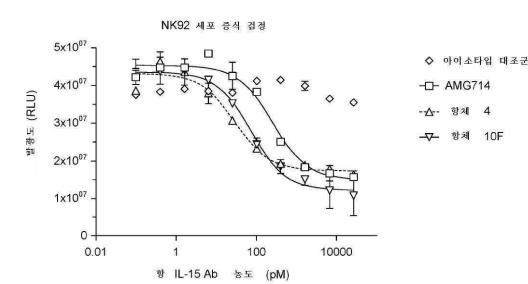
도면1

마카크 생검에서 면역페이전인 라이보브도마 상평면						
최저로 용질주입된 세포(CELISA)...			최저로 포획된 클레이드 (ELISA)...			
종류	IL-15 복합체		IL-15 복합체		유리 수용체 IL-15Rα	
	rfu	% 양성	rfu	% 양성	rfu	% 양성
항체 1A6	120	12%	150	18%	93	16%
항체 1B3	1160	120%	1629	191%	1488	258%
항체 2D	972	98%	1280	142%	30	6%
항체 4	1534	149%	1242	140%	97	19%
항체 10A	1435	119%	1222	139%	57	11%
항체 10B	1471	122%	1160	132%	72	14%
항체 10F	1235	102%	831	95%	96	19%
항체 13E	1435	118%	1362	167%	113	16%
항체 5E	994	100%	810	94%	41	10%
항체 10H	1137	119%	1752	217%	1440	316%
항체 10F-7	43	4%	152	19%	88	19%

도면2



도면3



도면4

실시 #	아이소산 치환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 조기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
1	VL_Q024A	338.1	1.35E+05	1.55E-04	1.15E-09	138.8	133.3	129.6	0.972
1	VL_Q024L	335.6	1.39E+05	1.60E-04	1.15E-09	139.5	134.5	130.6	0.971
1	VL_Q024Y	324.8	1.39E+05	1.45E-04	1.04E-09	134.3	129.4	126	0.974
1	VL_Q024W	358.3	1.36E+05	1.40E-04	1.03E-09	148.1	142.6	139	0.975
1	VL_Q024K	336.6	1.28E+05	1.65E-04	1.29E-09	134.8	128.4	124.6	0.970
1	VL_G025Q	309.3	8.36E+04	3.88E-04	4.64E-09	110.8	94.3	89.9	0.953
1	VL_G025W	387.8	7.42E+04	7.03E-03	9.47E-09	121	83.8	39.8	0.475
1	VL_G025S	370.9	8.85E+04	3.94E-04	4.45E-09	135	117.3	111.6	0.951
1	VL_G025Y	348.7	7.23E+04	3.65E-03	5.04E-08	115.4	85.9	57.3	0.667
1	VL_G025H	384.3	9.15E+04	2.90E-04	3.17E-09	140.6	123.5	118.8	0.962
1	VL_D026A	353	1.21E+05	1.65E-04	1.36E-09	139.2	131	127.4	0.973
1	VL_D026Q	417.8	1.12E+05	1.81E-04	1.61E-09	160.3	149.7	145.4	0.971
1	VL_D026S	356	1.20E+05	1.69E-04	1.41E-09	140.2	132.1	128.3	0.971
1	VL_D026W	396.7	1.15E+05	1.76E-04	1.53E-09	153.6	144.3	140.1	0.971
1	VL_D026H	366.2	1.19E+05	1.35E-04	1.13E-09	142.2	134.1	130.7	0.975
1	VL_D026K	328.7	1.15E+05	1.79E-04	1.55E-09	128.9	120.3	116.8	0.971

도면5

실시 #	아이소산 치환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 조기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
1	VL_D026K	429.2	1.30E+05	4.78E-04	3.69E-09	175.1	167	156.9	0.940
1	VL_T027A	322.1	9.77E+04	1.94E-04	1.99E-09	118.6	106.3	103.1	0.970
1	VL_T027K	385	6.16E+04	7.42E-03	1.21E-07	111.2	70.3	31.5	0.448
1	VL_T027S	412.1	1.25E+05	6.70E-04	5.37E-09	166.8	157.1	144.7	0.921
1	VL_T027D	331.7	1.28E+05	4.64E-03	3.62E-08	131	114.7	68.6	0.598
1	VL_T027Y	329.6	9.76E+04	4.14E-03	4.24E-08	120.6	98.7	62.1	0.629
1	VL_T027H	369.9	1.09E+05	4.82E-03	4.43E-08	137.8	115.4	67.8	0.588
1	VL_L028A	347.2	6.52E+04	1.15E-03	1.76E-08	118	89.7	78.9	0.879
1	VL_L028K	345.7	1.45E+05	1.22E-03	8.45E-09	7	6.7	5.8	0.866
1	VL_L028Q	336.9	5.98E+04	2.86E-03	4.78E-08	108.5	75.3	54.7	0.726
1	VL_L028Y	403.9	5.26E+04	3.02E-04	5.75E-09	126.1	89.3	86	0.963
1	VL_L028D	376.9	1.26E+05	4.93E-04	3.93E-09	7.1	7.4	7.1	0.959
1	VL_R029A	334.2	1.46E+05	1.63E-04	1.12E-09	146	141.3	137.3	0.972
1	VL_R029K	305.7	1.38E+05	1.66E-04	1.20E-09	129.8	124.5	120.9	0.971
1	VL_R029Q	372.9	1.45E+05	1.49E-04	1.02E-09	162.3	157.6	153.6	0.975
1	VL_R029W	339.7	1.35E+05	1.59E-04	1.18E-09	141.7	135.8	132.1	0.973
1	VL_R029S	348.9	1.45E+05	1.69E-04	1.17E-09	152.6	147.9	143.7	0.972

도면6

실시 #	아미노산 치환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 초기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
1	VL_R029L	398.9	1.42E+05	1.51E-04	1.06E-09	171.9	166.7	162.4	0.974
1	VL_R029D	384	1.40E+05	1.50E-04	1.07E-09	167.4	162.4	158.3	0.975
1	VL_R029Y	424.6	1.41E+05	1.39E-04	9.89E-10	180.3	175.3	170.8	0.974
1	VL_R029H	414	1.42E+05	1.35E-04	9.47E-10	177.9	173.3	169.1	0.976
1	VL_N030H	330.4	1.25E+05	3.05E-04	2.45E-09	134.9	127.3	121.9	0.958
1	VL_N030D	421.3	1.35E+05	6.28E-04	4.65E-09	160.2	172.5	159.5	0.925
1	VL_N030Y	357.1	1.39E+05	1.08E-03	7.80E-09	147.6	139.8	122.5	0.876
1	VL_N030W	434.1	1.14E+05	2.75E-03	2.40E-08	169	150.1	110.3	0.735
1	VL_N030S	342.8	1.42E+05	3.42E-04	2.41E-09	146.7	141.2	134.5	0.953
1	VL_N030L	305.5	1.42E+05	3.38E-03	2.38E-08	125.3	114.1	77.6	0.680
1	VL_Y031A	346.4	1.20E+05	3.21E-04	2.67E-09	7.9	7.2	7.1	0.986
1	VL_Y031K	288.3	1.06E+05	2.43E-04	2.29E-09	7.4	6.5	6.3	0.969
1	VL_Y031Q	392.9	1.36E+10	3.54E+02	2.61E-08	19.4	18.2	8.4	0.462
1	VL_Y031S	394	1.59E+05	1.87E-03	1.18E-08	10.7	10.8	9.2	0.852
1	VL_Y031L	3	8.54E+04	4.69E-04	5.49E-09	7.4	5.7	5.4	0.947
1	VL_Y031D	403.2	9.13E+04	5.99E-07	6.13E-12	7.8	7.5	7.6	1.013
1	VL_Y031H	363.6	1.49E+05	8.97E-04	6.00E-09	8.2	8	7.4	0.925

도면7

실시 #	아미노산 치환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 초기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
1	VL_Y032A	401.9	1.05E+05	7.29E-03	6.94E-08	144	144	112.8	0.470
1	VL_Y032K	281.5	8.23E+04	1.74E-03	2.11E-08	101	101	82.6	0.821
1	VL_Y032Q	353.6	9.69E+04	4.54E-04	4.69E-09	140.3	140.3	124.6	0.945
1	VL_Y032W	364.2	1.03E+05	2.06E-04	2.00E-09	138.8	138.8	126.1	0.971
1	VL_Y032S	344.3	2.66E+05	5.85E-03	2.20E-08	15.5	15.5	15.4	0.623
1	VL_Y032L	315	1.00E+05	6.45E-04	6.43E-09	125.5	125.5	112	0.925
1	VL_Y032D	353.2	2.21E+05	3.55E-02	1.61E-07	102.1	102.1	65.5	0.153
1	VL_Y032H	298.7	1.15E+05	1.80E-04	1.56E-09	122.9	122.9	114.5	0.972
1	VL_A033L	339.6	4.58E+04	3.34E-04	7.31E-09	112.5	112.5	73	0.960
1	VL_A033D	363.2	3.60E+04	6.17E-04	1.71E-08	110.3	110.3	61.2	0.930
1	VL_A033Y	389.5	3.93E+04	8.74E-03	2.22E-07	64.5	64.5	31.4	0.411
1	VL_A033Q	375.6	3.21E+04	9.43E-04	2.94E-08	107.5	107.5	55.2	0.900
1	VL_A033W	384	1.09E+05	3.34E-04	3.06E-09	7.4	7.8	7.8	0.923
1	VL_A033H	383.4	4.35E+04	6.08E-03	1.40E-07	101.8	55.7	55.7	0.522
1	VL_A033K	353.9	1.27E+05	8.64E-04	6.82E-09	7.2	7.2	7.2	0.889
1	VL_S034A	380.3	1.36E+05	1.55E-04	1.14E-09	159.2	153.1	153.1	0.973
1	VL_S034L	361.4	7.86E+04	1.07E-04	1.36E-09	7.1	5.6	5.6	0.982

도면8

실시 #	아미노산 치환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 초기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
1	VL_S034D	388.7	4.67E+04	8.33E-03	1.78E-07	44.9	24.2	10.3	0.426
1	VL_S034Y	351.5	8.05E+04	6.45E-07	8.01E-12	7.3	6	5.9	0.983
1	VL_S034Q	373.7	8.52E+07	6.82E-01	8.00E-09	9.8	10.3	6.7	0.650
1	VL_S034W	355.6	1.16E+05	2.17E-04	1.87E-09	7.3	6.9	6.5	0.942
1	VL_S034H	378.9	7.57E+05	1.33E-01	1.75E-07	68.3	42.3	7.3	0.173
1	VL_G025K	397.5	5.98E+04	5.25E-04	8.78E-09	125.3	93.7	88.1	0.940
1	VL_G025L	394.7	6.02E+04	4.22E-03	7.01E-08	126.9	86.3	54.6	0.633
1	VL_G025D	395.2	1.33E+05	2.31E-04	1.73E-09	165.4	158.3	152.9	0.966
1	VL_D026Y	470.1	1.18E+05	1.54E-04	1.30E-09	184.5	173.8	169.4	0.975
1	VL_T027Q	421.7	1.03E+05	2.51E-03	2.43E-08	161.2	140.1	105.7	0.754
1	VL_T027W	345.4	7.80E+04	4.75E-03	6.08E-08	121.6	90.7	53.4	0.589
1	VL_T027L	380	1.05E+05	2.35E-03	2.24E-08	150	130.6	100.3	0.768
1	VL_L028S	357.7	5.93E+04	4.48E-03	7.55E-08	114.9	76.6	46.7	0.610
1	VL_L028W	404.6	5.44E+04	5.20E-03	9.57E-08	116.3	71.4	41.9	0.587
1	VL_L028H	398.6	5.97E+04	7.56E-04	1.27E-08	134.7	99.8	91.6	0.918
1	VL_N030K	320.8	7.47E+04	1.00E-03	1.34E-08	112	90	80.2	0.891
1	VL_N030Q	379.1	1.20E+05	1.05E-03	8.71E-09	155.4	143.8	126.9	0.882

도면9

실시 #	아미노산 치환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 초기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
1	VL_Y031W	343.9	1.84E+05	8.74E-03	4.75E-08	145.1	126.2	48.6	0.385
1	VL_G050L	400.4	5.95E+04	8.12E-04	1.37E-08	126.1	93	84.8	0.912
1	VL_G050D	383	1.50E+05	4.97E-04	3.30E-09	169.8	164.3	154	0.937
1	VL_G050Y	368.2	8.91E+04	8.58E-04	9.62E-09	136.8	117.8	106.4	0.903
1	VL_K051A	358.7	1.48E+05	1.40E-04	9.42E-10	161.6	157	153.1	0.975
1	VL_K051L	391.7	1.40E+05	1.21E-04	8.65E-10	174.7	168.9	165.2	0.978
1	VL_K051Q	361.2	1.43E+05	1.47E-04	1.03E-09	162.8	157.3	153.3	0.975
1	VL_K051Y	312.9	1.34E+05	1.51E-04	1.12E-09	138.8	132.7	129.5	0.976
1	VL_K051S	415.3	7.08E+04	2.25E-04	3.18E-09	163.9	132.4	128.6	0.971
1	VL_K051W	447.3	1.26E+05	1.73E-04	1.38E-09	190.8	182.1	177.3	0.974
1	VL_N052A	320.3	1.34E+05	1.76E-04	1.31E-09	140.3	134.3	130.6	0.972
1	VL_N052Q	430.2	1.27E+05	1.67E-04	1.31E-09	184.9	176.8	172.2	0.974
2	VH_G026A	268.4	1.46E+05	1.85E-04	1.26E-09	107.8	104.7	101.4	0.968
2	VH_G026K	360	1.30E+05	1.78E-04	1.36E-09	145.1	139.5	135.3	0.970
2	VH_G026W	354.4	1.34E+05	1.60E-04	1.19E-09	144.8	140	136	0.971
2	VH_G026S	341.3	1.41E+05	1.66E-04	1.18E-09	143.6	139.4	135.3	0.971

도면10

실시 #	아미노산 지환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 회대 (RU)	결합 초기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
2	VH_G026L	356.7	1.43E+05	1.66E-04	1.16E-09	150.7	147.2	142.8	0.970
2	VH_G026D	363.9	1.47E+05	1.88E-04	1.28E-09	155.9	152.8	148	0.969
2	VH_G026Y	341.7	1.38E+05	1.78E-04	1.30E-09	142.1	137.2	133.1	0.970
2	VH_G026H	366.6	1.36E+05	1.85E-04	1.36E-09	160.4	155.9	151.1	0.969
2	VH_G027K	366.2	1.30E+05	1.79E-04	1.38E-09	147.4	141.7	137.3	0.969
2	VH_G027Q	318.7	1.42E+05	1.96E-04	1.38E-09	135.6	131.2	126.9	0.967
2	VH_G027W	303.4	1.38E+05	1.90E-04	1.38E-09	126.8	121.8	117.8	0.967
2	VH_G027S	371.6	1.38E+05	1.77E-04	1.28E-09	154.9	150.8	146.1	0.969
2	VH_G027L	348.8	1.47E+05	1.67E-04	1.14E-09	149.5	145.7	141.3	0.974
2	VH_G027D	314.6	1.44E+05	2.23E-04	1.55E-09	137.2	132.4	127.8	0.965
2	VH_G027Y	391.9	1.38E+05	1.82E-04	1.32E-09	164.8	160.3	155.5	0.970
2	VH_G027H	368.6	1.42E+05	1.88E-04	1.33E-09	156.3	152.4	147.6	0.969
2	VH_S028A	373.7	1.42E+05	1.63E-04	1.15E-09	158.8	155	150.5	0.971
2	VH_S028L	336.4	1.41E+05	1.85E-04	1.31E-09	142.9	137.9	133.6	0.969
2	VH_S028Y	342.1	1.39E+05	1.67E-04	1.20E-09	143.7	138.5	134.4	0.970
2	VH_S028W	341.9	1.34E+05	1.95E-04	1.46E-09	141.5	135.6	131.3	0.968
2	VH_S028H	310.9	1.39E+05	1.74E-04	1.25E-09	131.7	126.9	123.1	0.970

도면11

실시 #	아미노산 지환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 회대 (RU)	결합 초기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
2	VH_S028K	385.6	1.25E+05	1.75E-04	1.40E-09	154.2	147.9	143.6	0.971
2	VH_I029A	368.5	1.38E+05	2.26E-04	1.64E-09	154.2	150.1	144.8	0.965
2	VH_I029K	319.9	1.27E+05	2.42E-04	1.91E-09	123.3	116.8	112.4	0.962
2	VH_I029Q	338.6	1.37E+05	2.24E-04	1.64E-09	140.5	135.9	131.2	0.965
2	VH_I029W	321.1	1.35E+05	2.26E-04	1.68E-09	131.8	125.7	121.4	0.966
2	VH_I029L	371.5	1.42E+05	1.56E-04	1.10E-09	158	153.5	149.1	0.971
2	VH_I029H	351.4	1.33E+05	2.41E-04	1.82E-09	143.5	137	132	0.964
2	VH_S030A	310.2	1.43E+05	1.56E-04	1.09E-09	133.3	128.5	124.9	0.972
2	VH_S030L	328.8	1.34E+05	1.88E-04	1.40E-09	139.3	133.4	129.3	0.969
2	VH_S030D	362.3	1.45E+05	1.88E-04	1.30E-09	159	154.4	149.6	0.969
2	VH_S030Y	358	1.29E+05	1.86E-04	1.44E-09	149.2	142.6	138.3	0.970
2	VH_S030Q	367	1.41E+05	1.39E-04	9.81E-10	157.2	152.4	148.4	0.974
2	VH_S030W	376.4	1.32E+05	1.76E-04	1.33E-09	155.5	149.6	145.1	0.970
2	VH_S030H	380.5	1.41E+05	1.51E-04	1.07E-09	160.7	155.9	151.6	0.972
2	VH_S030K	343.5	1.24E+05	1.61E-04	1.30E-09	136.7	129.7	126	0.971
2	VH_S031A	349.6	1.39E+05	1.78E-04	1.28E-09	148.6	143.4	139.1	0.970
2	VH_S031L	351.2	1.32E+05	1.96E-04	1.48E-09	148.3	142	137.6	0.969

도면12

실시 #	아미노산 지환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 회대 (RU)	결합 초기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
2	VH_S031D	363.4	1.37E+05	2.79E-04	2.03E-09	158.3	152.6	146.5	0.960
2	VH_S031Y	371.5	1.35E+05	2.22E-04	1.64E-09	155.9	150.3	145.1	0.965
2	VH_S031Q	334.3	1.40E+05	1.78E-04	1.27E-09	142.5	137.3	133.2	0.970
2	VH_S031W	365.8	1.27E+05	1.75E-04	1.37E-09	142	135.3	131.2	0.970
2	VH_S031H	366.4	1.37E+05	1.95E-04	1.43E-09	150	144.5	139.8	0.967
2	VH_S031K	380.3	1.30E+05	2.73E-04	2.10E-09	156.7	150.7	144.8	0.961
2	VH_S032A	332.3	1.38E+05	1.36E-04	9.87E-10	140.6	135.6	132.2	0.975
2	VH_S032L	366.7	1.30E+05	1.54E-03	1.19E-08	149.7	139.7	116.8	0.836
2	VH_S032D	364.2	1.07E+05	2.77E-03	2.60E-08	149.3	129.9	95.4	0.734
2	VH_S032Y	313.6	1.39E+05	6.63E-04	4.77E-09	130.1	124.3	114.1	0.918
2	VH_S032Q	545.7	1.32E+05	2.52E-04	1.92E-09	224.6	216.9	208.9	0.963
2	VH_S032W	371.9	1.24E+05	3.25E-04	2.63E-09	144.5	137	130.7	0.954
2	VH_S032H	339.4	1.33E+05	5.65E-04	4.24E-09	141.1	133.6	124.1	0.929
2	VH_S032K	386.6	1.17E+05	8.48E-04	7.24E-09	148.9	138.3	124.8	0.902
2	VH_N033A	355.8	1.21E+05	2.63E-04	2.16E-09	146.2	138.5	133.3	0.962
2	VH_N033K	302.3	1.02E+05	2.65E-04	2.60E-09	116.1	105.8	101.6	0.960
2	VH_N033Q	365.1	1.38E+05	1.65E-04	1.19E-09	156.1	152.2	147.8	0.971

도면13

실시 #	아미노산 지환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 회대 (RU)	결합 초기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
2	VH_N033W	381.1	1.31E+05	3.48E-04	2.65E-09	156.5	150.9	143.6	0.952
2	VH_N033S	321.5	1.28E+05	2.41E-04	1.88E-09	134.1	128	123.3	0.963
2	VH_N033L	344	1.29E+05	2.02E-04	1.56E-09	140.6	134.3	129.8	0.966
2	VH_N033D	372.7	1.03E+05	1.25E-03	1.21E-08	148.2	133	115.2	0.866
2	VH_N033Y	377.8	1.38E+05	2.11E-04	1.53E-09	160.5	155.8	150.5	0.966
2	VH_N033H	358.6	1.40E+05	1.41E-04	1.01E-09	153.5	148.6	144.6	0.973
2	VH_N033A	397.2	1.22E+05	2.68E-03	2.20E-08	164.1	148.8	110.1	0.740
2	VH_W034Q	378	1.25E+05	1.90E-03	1.51E-08	153.7	142.4	114.8	0.806
2	Parent clone	361.4	1.41E+05	1.38E-04	9.82E-10	156.5	151.9	147.9	0.974
2	VH_W034S	446	9.21E+04	2.79E-03	3.03E-08	171.1	143.5	105.4	0.734
2	VH_W034L	335.3	1.33E+05	1.17E-03	8.85E-09	140.8	132.4	115.2	0.870
2	VH_W034D	344.6	1.31E+05	3.31E-03	2.53E-08	150	134.3	92.4	0.688
2	VH_W034H	366.3	1.04E+05	2.61E-03	2.51E-08	139.5	121.5	90.7	0.747
2	VH_W035A	23.7	1.04E+05	6.49E-04	6.21E-09	10.6	9.1	8.4	0.923
2	VH_W035K	20.7	9.20E+04	6.04E-04	6.56E-09	12.4	10.5	9.7	0.924
2	VH_W035Q	76.3	9.27E+04	3.20E-04	3.45E-09	31.1	27.7	26.5	0.957
2	VH_W035Y	327.9	1.38E+05	1.77E-04	1.29E-09	140.7	135.8	131.7	0.970

도면14

실시 #	아미노산 지환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 조기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
2	VH_I029S	334.2	1.39E+05	2.40E-04	2.65E-09	143.3	138.2	133.1	0.963
2	VH_I029D	343.6	1.43E+05	2.52E-04	1.88E-09	152.5	147.5	142.1	0.963
2	VH_I029Y	382.8	1.32E+05	2.09E-04	1.56E-09	159.8	153.7	148.6	0.967
2	VH_W034K	325.8	3.25E+05	4.06E-02	1.21E-08	68.4	48.4	10.8	0.223
2	VL_R091D	1.9	1.05E+05	6.94E-04	1.53E-09	9.3	8.2	7.5	0.915
2	VH_E050S	348.9	1.56E+05	1.86E-03	1.01E-09	155.4	147.7	118.9	0.805
2	VH_E050L	376.3	1.16E+05	7.91E-03	2.20E-08	132.2	105.4	44.2	0.419
2	VH_E050D	367.4	1.35E+05	3.40E-03	1.51E-08	156.5	141.5	96.5	0.682
2	VH_E050Y	379.9	1.07E+05	5.24E-03	9.82E-10	135.7	112.8	63.4	0.562
2	VH_E050H	352.9	1.46E+05	1.02E-03	3.03E-08	152.6	146.2	129	0.882
2	VH_I051A	361.3	1.45E+05	1.84E-04	8.85E-09	158.6	153.9	149.2	0.969
2	VH_I051K	359.9	1.16E+05	3.26E-04	2.53E-08	141.5	132.1	126.2	0.955
2	VH_I051Y	388.4	1.32E+05	1.73E-04	2.51E-08	163.7	156.6	152.1	0.971
2	VL_P055Q	370.6	1.35E+05	1.72E-04	6.21E-09	161.8	155.4	150.9	0.971
2	VL_R054D	377.5	8.42E+04	2.07E-04	6.56E-09	97.6	84.4	81.7	0.968
2	VH_P100Y	350.1	6.91E+04	5.89E-04	3.45E-09	120.7	95.5	89.1	0.933
2	VH_S100aD	393.8	9.83E+04	3.07E-06	3.12E-11	10.1	9.6	9.5	0.990

도면15

실시 #	아미노산 지환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 조기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
2	VL_S090W	386.1	1.27E+05	4.87E-04	3.84E-09	10.3	10.4	9.9	0.952
2	VL_N089H	400.3	1.40E+05	5.11E-04	3.64E-09	175.2	168.7	157.9	0.936
2	VL_P055H	378.3	1.38E+05	1.44E-04	1.04E-09	164.8	159.7	155.6	0.974
2	VH_Y102A	407.7	1.36E+05	1.20E-04	8.80E-10	173.1	167.7	163.7	0.976
2	VL_N053Y	387.3	1.14E+05	3.96E-04	3.13E-09	157.5	146.8	139.9	0.953
2	VL_S056A	335.5	1.44E+05	1.51E-04	1.05E-09	148.9	144.8	140.8	0.972
2	VL_S056Q	360.8	1.41E+05	1.53E-04	1.09E-09	158.9	153.9	149.8	0.973

3	VH_I097K	479.1	1.38E+05	2.35E-04	1.70E-09	190.3	184.2	173.2	0.940
3	VH_I097S	640.8	1.32E+05	9.43E-04	7.15E-09	259.8	247.3	198.1	0.801
3	VH_I097L	572.5	1.40E+05	3.00E-04	2.15E-09	237.1	229.6	212.9	0.927
3	VH_I097D	585	1.55E+05	4.70E-03	3.04E-08	211.8	192.9	76.3	0.396
3	VH_I097Y	541.7	9.89E+04	2.27E-04	2.29E-09	206.5	186.9	176.6	0.945
3	VH_I097H	559.9	1.22E+05	1.46E-04	1.19E-09	218.6	207.7	199.5	0.961
3	VH_G098K	514	7.22E+04	1.69E-07	2.35E-12	5.7	6.2	7.5	1.210
3	VH_G098W	582.4	1.09E+05	4.29E-07	3.94E-12	4.8	6.5	6.6	1.015
3	VH_G098S	552.6	2.15E+05	3.20E-02	1.48E-07	168.6	111.8	6.6	0.059

도면16

실시 #	아미노산 지환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 조기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
3	VH_G098D	766.5	1.12E+05	4.84E-02	4.30E-07	153.7	59.5	9.9	0.166
3	VH_G098Y	622.4	7.45E+04	6.00E-09	8.06E-14	5.7	5.9	7	1.186
3	VH_W099A	544.2	9.58E+04	2.74E-07	2.85E-12	5.1	5.9	6.6	1.119
3	VH_W099K	583.7	6.75E+04	9.48E-08	1.40E-12	6	5.4	7	1.296
3	VH_W099Q	564.8	1.65E+05	2.81E-04	1.71E-09	6.4	9.6	8.1	0.844
3	VH_W099Y	610.4	2.12E+05	1.91E-02	9.02E-08	208.5	161.4	13.9	0.086
3	VH_W099S	693.4	1.54E+05	2.69E-07	1.75E-12	5.9	7.4	7.9	1.068
3	VH_W099D	579.5	6.93E+04	3.51E-07	5.08E-12	4.9	5	5.7	1.140
3	VH_W099H	664.4	2.88E+05	3.94E-02	1.37E-07	207.8	139.4	8.4	0.060
3	VH_P100A	600.8	4.80E+05	9.72E-02	2.03E-07	129.4	76.1	7	0.092
3	VH_P100K	532.7	1.00E+05	7.84E-04	7.84E-09	6.1	10.4	7.1	0.683
3	VH_P100Q	638.1	1.47E+05	2.22E-06	1.50E-11	5.5	8.5	7.9	0.929
3	VH_P100W	744.8	9.12E+04	8.95E-07	9.81E-12	6	7.2	8.5	1.181
3	VH_P100S	520.8	7.99E+05	1.93E-01	2.42E-07	109.9	58.3	6.2	0.106
3	VH_P100L	912.7	1.26E+05	2.13E-06	1.69E-11	6.7	10.6	9.9	0.934
3	VH_P100D	679.9	7.17E+04	2.92E-07	4.07E-12	4.8	5.3	6.2	1.170
3	VH_P100H	736.3	1.48E+05	1.32E-04	8.91E-10	15.5	18.5	17.1	0.924

도면17

실시 #	아미노산 지환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 조기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
3	VH_S100aA	655.9	1.16E+05	2.22E-04	1.92E-09	266.8	250.7	236.9	0.945
3	VH_S100aL	617.3	1.27E+05	7.29E-04	5.75E-09	253.9	240.5	202.3	0.841
3	VH_S100aQ	667.6	1.41E+05	1.77E-04	1.25E-09	282.2	274.5	261.8	0.954
3	VH_S100aW	616.1	1.10E+05	5.59E-04	5.08E-09	243.2	224.7	196.7	0.875
3	VH_S100aH	647.1	1.46E+05	2.06E-04	1.41E-09	281.3	274.2	259.9	0.948
3	VH_S100aK	799.8	3.10E+05	4.10E-02	1.32E-07	234.4	159.1	10.3	0.065
3	VH_F100bA	330.8	8.97E+04	4.80E-04	5.34E-09	123.2	107.5	96.2	0.895
3	VH_F100bK	-2.9	9.43E+04	4.28E-03	4.54E-08	5	5	2.2	0.440
3	VH_F100bQ	283.7	7.88E+04	5.62E-04	7.13E-09	102.3	85	74.7	0.879
3	VH_F100bW	14.1	4.24E+05	6.96E-03	1.64E-08	8.8	7.5	2.7	0.360
3	VH_F100bS	355.8	9.81E+04	3.85E-04	3.92E-09	145.3	129.4	118.4	0.915
3	VH_F100bL	744.1	1.81E+05	3.80E-04	2.10E-09	360.2	355.3	325.5	0.916
3	VH_F100bD	-9.8	8.83E+04	1.34E-02	1.51E-07	6.5	4.6	0	0.000
3	VH_F100bH	-0.8	6.00E+04	1.21E-02	2.02E-07	7.2	4.3	0	0.000
3	VH_D101A	140.8	1.46E+05	4.56E-04	3.13E-09	69.4	68	60.8	0.894
3	VH_D101L	-0.6	7.58E+04	1.47E-02	1.94E-07	6	4	-0.2	-0.050
3	VH_D101Q	735.8	1.83E+05	2.54E-04	1.39E-09	343.1	337.8	319	0.944

도면18

실시 #	아미노산 치환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 조기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
3	VH_D101S	-2	1.57E+05	5.89E-03	3.76E-08	4.6	5.2	1.8	0.346
3	VH_D101W	245.1	1.51E+05	4.03E-04	2.67E-09	109.9	107.2	97.6	0.910
3	VH_D101H	534.2	2.09E+05	4.27E-04	2.04E-09	259	255.1	232.6	0.912
3	VH_D101K	698.6	2.13E+05	4.12E-04	1.93E-09	321.1	315.4	289.4	0.918
3	VH_Y102K	899.4	2.73E+05	2.21E-04	8.08E-10	450.8	451.8	430.5	0.953
3	VH_Y102Q	763.5	3.30E+05	2.37E-04	7.17E-10	394.6	396.2	376.4	0.950
3	VH_Y102W	660.2	3.26E+05	2.43E-04	7.46E-10	346.9	348.4	330.1	0.947
3	VH_Y102L	778.2	1.33E+05	1.56E-04	1.17E-09	328.1	316.4	303.2	0.958
3	VH_Y102D	339.3	1.51E+05	2.60E-04	1.72E-09	146.5	143.6	134.2	0.935
3	VH_Y102H	720	1.37E+05	1.62E-04	1.19E-09	308.2	298.4	285.7	0.957
3	VH_E095A	819.8	9.76E+04	4.61E-04	4.72E-09	298.7	269.4	241	0.895
3	VH_E095K	621.7	5.79E+10	2.61E-02	4.51E-09	12.5	19.9	11.2	0.563
3	VH_E095Q	0.5	9.82E+04	4.84E-03	4.93E-08	5	4.1	1.1	0.268
3	VH_E095W	735.9	1.09E+05	5.16E-10	4.71E-15	7.6	8.4	10.4	1.238
3	VH_E095S	158	1.13E+05	8.78E-04	7.78E-09	67.4	62.1	50.2	0.808
3	VH_E095L	878.7	9.70E+04	6.37E-04	6.57E-09	314.3	281.6	241.9	0.859
3	VH_E095D	776.9	8.75E+04	9.77E-04	1.12E-08	259.2	224.6	178.5	0.795

도면19

실시 #	아미노산 치환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 조기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
3	VH_E095Y	23.9	1.10E+05	1.31E-03	1.19E-08	15	14.3	10.6	0.741
3	VH_E095H	694.5	9.06E+04	8.47E-04	9.34E-09	244.1	213.6	175.2	0.820
3	VH_G096A	599	1.06E+05	9.02E-04	8.51E-09	250.1	227.6	184.5	0.811
3	VH_G096K	-1	5.54E+05	8.41E-03	1.52E-08	5	5	2.4	0.480
3	VH_G096Q	609.8	9.98E+04	1.53E-03	1.53E-08	244.5	216.7	152.9	0.706
3	VH_G096W	-2.7	4.37E+05	5.74E-03	1.32E-08	5.4	5.9	3.6	0.610
3	VH_G096S	939.9	1.01E+05	1.07E-03	1.06E-08	382.2	341.9	267.2	0.782
3	VH_G096L	807.4	3.47E+05	4.78E-02	1.38E-07	204.8	140.5	13	0.093

4	VL_S090A	399.4	1.21E+05	2.03E-04	1.68E-09	158.7	149.1	141.2	0.947
4	VL_S090L	382.7	9.53E+04	3.82E-03	4.01E-08	88.6	64.7	34.7	0.536
4	VL_S090D	388.3	9.69E+04	5.99E-03	6.19E-08	126.7	95.9	31.1	0.324
4	VL_S090Y	379.9	7.60E+08	1.15E-02	1.51E-07	37.4	26.4	4.5	0.170
4	VL_S090Q	395.2	1.83E+09	1.40E-02	7.65E-08	20.4	18.3	3.7	0.202
4	VL_S090H	383.2	1.56E+10	2.44E-02	1.56E-08	7.6	9.8	4.3	0.439
4	VL_R091A	421.8	7.20E+04	1.96E-03	2.72E-08	75.7	59.6	37.8	0.634
4	VL_R091K	404.1	1.74E+05	1.59E-02	9.14E-08	142.7	108.8	8.3	0.076

도면20

실시 #	아미노산 치환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 조기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
4	VL_R091Q	400.5	8.98E+07	2.00E-01	2.23E-07	72.7	38.2	4.4	0.115
4	VL_R091W	397.9	7.93E+04	4.22E-04	5.33E-09	4.4	5.1	4.4	0.863
4	VL_R091L	398.6	8.23E+04	3.12E-04	3.79E-09	4.7	5.2	4.7	0.904
4	VL_R091Y	408.2	1.24E+05	8.09E-04	6.52E-09	4.9	5.1	4.1	0.804
4	VL_R091H	388.3	1.40E+05	5.41E-02	3.87E-07	85	33.2	5.1	0.154
4	VL_D092A	404.3	7.79E+04	3.30E-04	4.24E-09	137.4	114.5	105.6	0.922
4	VL_D092L	393.1	1.85E+05	2.60E-02	1.41E-07	101.3	68.3	5.6	0.082
4	VL_D092Q	382.2	8.07E+04	2.18E-03	2.70E-08	126.2	102.3	62.7	0.613
4	VL_D092Y	380.6	1.15E+05	1.09E-02	9.41E-08	99.1	71.6	14.6	0.204
4	VL_D092S	384.7	1.09E+05	2.35E-04	2.15E-09	148.3	137.9	129.7	0.941
4	VL_D092W	380.4	8.75E+04	2.35E-03	2.68E-08	117.8	95.5	58.7	0.615
4	VL_D092H	380.3	6.82E+04	9.91E-04	1.45E-08	125	98.8	78.6	0.796
4	VL_D092K	396.8	9.43E+04	6.91E-03	7.32E-08	99.2	69.6	22.2	0.319
4	VL_S093A	390.7	1.32E+05	2.29E-04	1.74E-09	162.9	156.4	147.3	0.942
4	VL_S093L	405.5	1.47E+05	1.58E-04	1.08E-09	173.5	169	161.7	0.957
4	VL_S093D	399	1.33E+05	2.62E-04	1.98E-09	167.8	160.9	150.4	0.935
4	VL_S093Y	411.3	1.39E+05	1.72E-04	1.24E-09	171.9	165.9	158.2	0.954

도면21

실시 #	아미노산 치환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 조기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
4	VL_S093Q	388.9	1.35E+05	2.17E-04	1.61E-09	163.7	158.3	149.5	0.944
4	VL_S093W	413	1.40E+05	1.65E-04	1.18E-09	171.6	166	158.4	0.954
4	VL_S093H	388.9	1.26E+05	2.26E-04	1.79E-09	159.1	152.3	143.6	0.943
4	VL_S093K	396	1.15E+05	2.03E-04	1.77E-09	156.2	146	138.3	0.947
4	VL_S094A	411.6	1.27E+05	2.42E-04	1.91E-09	169	160.4	150.6	0.939
4	VL_S094L	395.2	1.37E+05	2.33E-04	1.70E-09	167.4	162	152.5	0.941
4	VL_S094D	404.5	1.31E+05	2.73E-04	2.08E-09	171	164	153	0.933
4	VL_S094K	409	1.29E+05	2.66E-04	2.07E-09	167.8	160.1	149.6	0.934
4	VL_S094Q	390.5	1.27E+05	2.05E-04	1.62E-09	158.6	150.6	142.7	0.948
4	VL_S094W	418.1	1.35E+05	2.59E-04	1.93E-09	172.5	165.4	154.5	0.934
4	VL_S094H	416.6	1.15E+05	2.50E-04	2.17E-09	164.2	153.2	143.7	0.938
4	VL_S094K	387.2	1.02E+05	2.73E-04	2.68E-09	146.8	134.1	125.1	0.933
4	VL_G095A	396.5	1.17E+05	1.45E-03	1.24E-08	156.5	144.3	103.1	0.714
4	VL_G095K	399.5	1.53E+05	2.34E-03	1.53E-08	8.8	13.8	6.4	0.464
4	VL_G095Q	406.1	1.45E+05	1.18E-02	8.13E-08	25.2	29.7	6.9	0.232
4	VL_G095W	419.5	1.94E+05	5.16E-02	2.66E-07	83.4	39.2	7	0.179
4	VL_G095S	405.3	1.99E+05	1.84E-02	9.23E-08	128.1	95.5	10.3	0.105

도면22

실시 #	아미노산 치환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 초기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
4	VL_K095aD	408.9	1.68E+05	6.66E-03	3.96E-08	171.9	153.7	39.1	0.254
4	VL_G095L	390.8	1.23E+05	2.37E-02	1.92E-07	113.2	71.1	6.7	0.094
4	VL_G095D	400.3	1.45E+05	3.91E-02	2.70E-07	96.7	49.5	7.1	0.143
4	VL_G095Y	404.5	6.00E+05	9.08E-02	1.51E-07	115.8	71.9	7	0.097
4	VL_G095H	403.3	2.16E+05	2.87E-03	1.33E-08	11.3	18.9	8.6	0.455
4	VL_K095aD	404.9	1.42E+05	4.49E-04	3.17E-09	176.5	171	153.2	0.895
4	VL_K095aL	408.7	1.38E+05	3.36E-04	2.43E-09	177.3	171.4	157.5	0.919
4	VL_K095aQ	406.1	1.49E+05	3.21E-04	2.16E-09	179.2	174.8	161.2	0.922
4	VL_K095aY	438.6	1.35E+05	4.46E-04	3.30E-09	184.6	176.5	158.1	0.896
4	VL_K095aS	410.9	1.41E+05	3.98E-04	2.82E-09	178.2	173	156.7	0.906
4	VL_K095aW	431.4	1.31E+05	1.20E-03	9.11E-09	174.9	164.8	124.1	0.753
4	VL_N095bA	413.5	1.43E+05	2.05E-04	1.43E-09	176.8	172.1	162.8	0.946
4	VL_N095bK	408.6	1.27E+05	1.84E-04	1.45E-09	168.1	160.6	152.7	0.951
4	VL_N095bQ	403	1.36E+05	2.29E-04	1.67E-09	170.1	165	155.3	0.941
4	VL_N095bW	397	1.45E+05	1.91E-04	1.31E-09	170.9	167.3	158.8	0.949
4	VL_N095bS	423.4	1.42E+05	1.92E-04	1.35E-09	181.1	175.7	166.7	0.949
4	VL_N095bL	418.8	1.37E+05	1.97E-04	1.44E-09	177.5	171.6	162.6	0.948

도면23

실시 #	아미노산 치환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 초기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
4	VL_N095bD	424.5	1.48E+05	2.81E-04	1.90E-09	185.8	180.7	168	0.930
4	VL_N095bY	424.2	1.31E+05	2.87E-04	2.18E-09	170.2	163	151.3	0.928
4	VL_N095bH	395.5	1.40E+05	1.97E-04	1.40E-09	169.2	164.8	156.3	0.948
4	VL_L096A	407.8	1.13E+05	4.70E-04	4.14E-09	161.5	150.8	134.4	0.891
4	VL_L096K	403.1	1.22E+05	1.25E-01	1.02E-07	88.7	67.8	10.2	0.150
4	VL_L096Q	409.3	1.15E+05	2.16E-04	1.88E-09	161.7	152.4	144	0.945
4	VL_L096Y	416.2	1.18E+05	1.32E-03	1.11E-08	171.4	158.9	117	0.736
4	VL_L096S	419.5	1.09E+05	3.64E-04	3.34E-09	163.1	151.1	137.9	0.913
4	VL_L096W	410.5	1.27E+05	2.88E-03	2.27E-08	166.1	152.6	79.5	0.521
4	VL_L096D	-2.8	8.50E+04	1.28E-03	1.51E-08	7.5	6.5	4.6	0.708
4	VL_L096H	410.3	1.26E+05	1.69E-04	1.34E-09	173.8	166.5	159	0.955
4	VL_V097A	408.9	1.36E+05	2.30E-04	1.69E-09	174.3	169.1	159.1	0.941
4	VL_V097K	426.9	1.01E+05	4.58E-04	4.54E-09	163.4	147.6	132	0.894
4	VL_V097Q	427.8	1.24E+05	3.45E-04	2.79E-09	175.9	166.6	152.8	0.917
4	VL_V097W	416.4	1.06E+05	9.69E-04	9.18E-09	163.2	148.6	118.5	0.797
4	VL_V097L	421.7	1.19E+05	4.81E-04	4.03E-09	172.4	162.5	144.5	0.889
4	VL_V097D	440	1.44E+05	2.45E-04	1.71E-09	190.4	185.1	173.5	0.937

도면24

실시 #	아미노산 치환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 초기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
4	VL_V097Y	427.1	8.66E+04	7.91E-04	9.13E-09	158.5	136	112.9	0.830
4	VL_V097H	440.1	1.07E+05	4.14E-04	3.87E-09	174.5	159.9	144.5	0.904
4	VL_N089A	420	9.54E+04	6.32E-04	6.62E-09	57.7	52.5	44.9	0.855
4	VL_N089K	450.3	8.69E+04	1.09E-03	1.26E-08	154.6	132.1	102.4	0.775
4	VL_N089Q	446.1	1.22E+05	5.22E-04	4.27E-09	184.9	174.1	153.4	0.881
4	VL_N089W	419.9	9.00E+04	6.41E-03	7.12E-08	115.9	82	28.6	0.349
4	VL_N089S	408.9	1.34E+05	2.05E-04	1.53E-09	174.7	169	160	0.947
4	VL_N089L	425.2	1.49E+05	2.02E-04	1.36E-09	186.4	182.5	172.7	0.946
4	VL_N089D	458.8	5.19E+04	5.50E-04	1.06E-08	144.6	101.1	88.7	0.877
4	VL_N089Y	435.4	1.21E+05	8.81E-04	7.28E-09	168.5	157.2	127.4	0.810
4	VL_S090K	411.5	8.16E+04	1.03E-07	1.27E-12	7.7	7.8	8	1.026
4	VL_K095aH	447.6	1.32E+05	4.73E-04	3.59E-09	190.2	181.6	161.8	0.891
4	Parent clone	447	1.42E+05	1.82E-04	1.28E-09	193.4	188	178.9	0.952
4	VL_K051W	489.9	1.28E+05	2.16E-04	1.69E-09	207.5	198.1	187.2	0.945
4	VL_N052Q	434.8	1.26E+05	2.01E-04	1.59E-09	184.6	176.5	167.3	0.948
5	VH_W034Y	477.5	1.55E+05	5.98E-04	3.87E-09	198.1	191.4	165.8	0.866

도면25

실시 #	아미노산 치환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 초기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
5	VH_G026Q	489.2	1.67E+05	1.77E-04	1.06E-09	213.7	210	200.6	0.955
5	VH_S035aL	504.6	8.75E+04	5.54E-04	6.33E-09	159.3	136.9	120.1	0.877
5	VH_G027A	439.9	1.68E+05	1.63E-04	9.70E-10	192.2	189.3	181.4	0.958
5	VH_S028D	520.7	1.68E+05	1.94E-04	1.15E-09	232.6	227.9	217	0.952
5	VH_S028Q	482.1	1.67E+05	1.82E-04	1.09E-09	212.9	209.5	199.9	0.954
5	VH_I051Q	508.6	1.48E+05	1.91E-04	1.29E-09	205.4	198.8	189.2	0.952
5	VH_I051W	494.9	1.50E+05	2.35E-04	1.57E-09	205.8	199.7	188.3	0.943
5	VH_I051S	477.1	1.63E+05	2.03E-04	1.24E-09	206.2	202.4	192.2	0.950
5	VH_I051L	489.8	1.70E+05	1.70E-04	1.00E-09	211.1	207.8	198.8	0.957
5	VH_I051D	51.2	1.52E+05	5.21E-04	3.43E-09	19.5	17.9	15.8	0.883
5	VH_N060H	497	1.72E+05	1.54E-07	8.94E-10	220	217.1	208.4	0.960
5	VH_I051H	366.2	1.59E+05	2.26E-04	1.42E-09	153.1	149.2	140.9	0.944
5	VH_Y052A	495.6	1.42E+05	8.84E-04	6.22E-09	212.5	202.4	164.5	0.813
5	VH_Y052K	475.6	1.27E+05	1.51E-03	1.19E-08	187.4	174.3	122.9	0.705
5	VH_Y052Q	460.9	1.38E+05	8.48E-04	6.13E-09	196.5	186.9	153.3	0.820
5	VH_Y052W	484.1	1.68E+05	1.36E-04	8.13E-10	210.2	207.1	199.7	0.964
5	VH_Y052S	484.1	1.43E+05	9.42E-04	6.60E-09	209.1	199.5	160	0.802

도면26

실시 #	아미노산 지환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 조기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
5	VH_Y052L	512.7	1.54E+05	1.46E-04	9.47E-10	221.9	216.3	208.1	0.962
5	VH_Y052D	526.4	1.47E+05	6.08E-04	4.13E-09	234.6	225.3	195	0.866
5	VH_Y052H	508.9	1.57E+05	2.59E-04	1.64E-09	219.7	214.5	201.1	0.938
5	VH_H053A	528.2	1.52E+05	2.39E-04	1.57E-09	224.6	218.1	205.4	0.942
5	VH_H053L	511.9	1.51E+05	2.80E-04	1.85E-09	217.3	211.1	197	0.933
5	VH_H053Q	507.3	1.61E+05	2.00E-04	1.24E-09	220.6	216.3	205.5	0.950
5	VH_H053Y	518.6	1.60E+05	1.68E-04	1.05E-09	224.4	219.4	210	0.957
5	VH_H053S	519.4	1.56E+05	2.23E-04	1.43E-09	223.8	217.9	205.9	0.945
5	VH_H053W	529.4	1.62E+05	1.68E-04	1.04E-09	230.2	225.6	215.9	0.957
5	VH_H053D	549.6	1.42E+05	3.73E-04	2.63E-09	238.4	228.7	209	0.914
5	VH_H053K	505.8	1.55E+05	1.66E-04	1.07E-09	210.4	205.7	196.8	0.957
5	VH_S054A	539.2	1.68E+05	1.38E-04	8.22E-10	238.3	234.5	226	0.964
5	VH_S054L	515.3	1.68E+05	1.49E-04	8.89E-10	226.1	222.6	214	0.961
5	VH_S054D	489.1	1.43E+05	3.00E-04	2.10E-09	214.6	206.8	192.2	0.929
5	VH_S054Y	540.7	2.24E+05	1.38E-04	6.17E-10	249	248.9	239.7	0.963
5	VH_S054Q	531.1	1.73E+05	1.67E-04	9.70E-10	234.8	231.5	221.5	0.957
5	VH_S054W	532.2	2.69E+05	1.36E-04	5.06E-10	249.8	251	241.7	0.963

도면27

실시 #	아미노산 지환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 조기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
5	VH_S054H	549.4	1.91E+05	1.45E-04	7.57E-10	248.7	246.5	237.1	0.962
5	VH_S054K	518.7	1.58E+05	3.20E-04	2.03E-09	218.3	213.6	197.2	0.923
5	VH_G055A	548.7	1.66E+05	1.52E-04	9.15E-10	242.6	238.4	228.9	0.960
5	VH_G055K	536.2	1.45E+05	1.65E-04	1.14E-09	222.4	216	206.8	0.957
5	VH_G055Q	544.4	1.64E+05	1.61E-04	9.79E-10	238.8	234.4	224.7	0.959
5	VH_G055W	555.2	1.56E+05	1.81E-04	1.16E-09	234.6	229.1	218.5	0.954
5	VH_G055S	535	1.66E+05	1.68E-04	9.52E-10	235.4	231.3	222	0.960
5	VH_G055L	550	1.62E+05	1.53E-04	9.45E-10	240.3	235.6	226.2	0.960
5	VH_G055D	2.8	1.23E+02	1.74E-03	1.41E-01	0.1	-1	-0.6	0.600
5	VH_G055Y	531	1.60E+05	1.60E-04	1.00E-09	229.1	224.8	215.6	0.959
5	VH_G055H	556.9	1.60E+05	1.53E-04	9.59E-10	242.1	237.3	228	0.961
5	VH_N056A	587.1	1.59E+05	2.04E-04	1.28E-09	255.6	249.9	237.2	0.949
5	VH_N056K	569.3	1.39E+05	5.09E-04	3.67E-09	232.2	222.5	196.9	0.885
5	VH_N056Q	528.2	1.58E+05	1.97E-04	1.25E-09	231.2	226.5	215.3	0.951
5	VH_N056W	551.8	2.16E+05	1.42E-04	6.59E-10	253	253	243.5	0.962
5	VH_N056S	578.6	1.62E+05	2.31E-04	1.42E-09	254.7	249.4	235.4	0.944
5	VH_N056L	562.5	1.80E+05	1.53E-04	8.49E-10	252.4	249.7	239.8	0.960

도면28

실시 #	아미노산 지환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 조기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
5	VH_N056D	547.5	1.55E+05	1.41E-04	9.11E-10	245.3	239.6	230.9	0.964
5	VH_N056Y	566.6	1.85E+05	1.44E-04	7.78E-10	255.2	253.6	244	0.962
5	VH_N056H	598.7	1.83E+05	1.23E-04	6.74E-10	268	265.5	256.6	0.966
5	VH_N056A	594	1.67E+05	3.39E-04	2.03E-09	262.3	257.1	236.4	0.919
5	VH_N056L	581.7	1.52E+05	1.86E-04	1.23E-09	250.1	243.3	231.8	0.953
5	VH_N056D	528.4	1.49E+05	2.18E-04	1.46E-09	227.5	221.6	209.7	0.946
5	VH_N058Y	568.6	1.48E+05	7.03E-04	4.75E-09	242	233.3	197.5	0.847
5	VH_N058H	569.5	1.31E+05	1.20E-03	9.15E-09	233.9	219.6	166.1	0.756
5	VH_Y059A	192.3	1.88E+05	1.94E-04	1.03E-09	90	89.4	85	0.951
5	VH_Y059K	577.4	1.51E+05	2.14E-04	1.42E-09	247.6	241.2	228.5	0.947
5	VH_Y059Q	604.4	1.67E+05	2.01E-04	1.20E-09	268.4	263.5	250.2	0.950
5	VH_Y059W	587.3	1.61E+05	2.05E-04	1.27E-09	257.8	252.4	239.6	0.949
5	VH_Y059S	596.1	1.72E+05	1.87E-04	1.09E-09	267.1	263.3	250.8	0.953
5	VH_Y059L	598.9	1.67E+05	1.98E-04	1.18E-09	267	262.7	249.7	0.951
5	VH_Y059D	600.1	1.79E+05	1.71E-04	9.57E-10	275.3	272.3	260.5	0.957
5	VH_Y059H	609.9	1.67E+05	1.76E-04	1.05E-09	272	267.3	255.2	0.955
5	VH_N060A	618.5	1.76E+05	1.63E-04	9.24E-10	278.1	274.7	263.1	0.958

도면29

실시 #	아미노산 지환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 조기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
5	VH_N060K	613.1	1.67E+05	1.78E-04	1.06E-09	273.2	269	256.9	0.955
5	VH_N060Q	623.1	1.77E+05	1.53E-04	8.66E-10	281.5	278.2	267.1	0.960
5	VH_N060W	605.3	1.77E+05	1.53E-04	8.62E-10	273.6	270.6	259.9	0.960
5	VH_N060L	600.4	1.82E+05	1.38E-04	7.58E-10	272.5	270.1	260.2	0.963
5	VH_N060D	623.6	1.87E+05	1.62E-04	8.66E-10	287.8	285.5	273.5	0.958
5	VH_N060Y	622.3	1.81E+05	1.33E-04	7.33E-10	282.8	280.3	270.2	0.964
5	Parent clone	623.1	1.70E+05	1.66E-04	9.79E-10	278.3	274.1	262.4	0.957

실시 #	아미노산 지환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 최대 (RU)	결합 조기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
5	VL_S034K	399.8	2.40E+04	3.73E-07	1.56E-11	5	0.9	3.3	3.667
5	VL_G050A	407.9	1.45E+05	1.86E-04	1.28E-09	172.8	167.2	159.4	0.953
5	VL_G050K	392.1	7.58E+04	6.76E-04	8.92E-09	121	99.4	84.9	0.854
5	VL_G050Q	403.2	9.54E+04	2.72E-04	2.85E-09	141.9	126.2	118.1	0.936
5	VL_G050W	393.6	7.54E+04	1.79E-04	2.38E-09	138.1	114.9	110	0.957
5	VL_G050S	401.2	1.35E+05	2.13E-04	1.58E-09	163.5	156.9	148.6	0.947
5	VL_Q024D	419	1.51E+05	1.46E-04	9.66E-10	181.1	176.8	170	0.962
5	VL_Q024S	390.5	1.46E+05	1.39E-04	9.52E-10	166.6	162.3	156.4	0.964
5	VL_Q024H	392.2	1.44E+05	1.44E-04	9.97E-10	166.3	161.5	155.5	0.963

도면30

실시 #	아미노산 지환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 칙대 (RU)	결합 조기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
6	VL_G025A	383.7	1.17E+05	1.64E-04	1.40E-09	154.6	145.5	139.7	0.960
6	VL_N030A	402.5	1.74E+05	2.95E-04	1.70E-09	177.4	175	162.5	0.929
6	VL_G050H	385.3	9.19E+04	2.67E-04	2.90E-09	141.6	126	118	0.937
6	VL_K051D	400.9	6.14E+04	5.79E-04	9.42E-09	151.1	114.4	100.2	0.876
6	VL_K051H	394.9	1.34E+05	9.78E-05	7.30E-10	171.4	165.4	161.1	0.974
6	VL_N052K	407.2	1.01E+05	1.92E-04	1.90E-09	156.9	142.2	135.7	0.954
6	VL_N052W	403	1.21E+05	2.75E-04	2.27E-09	162.7	153.2	143.2	0.935
6	VL_N052S	382.7	1.42E+05	1.81E-04	1.27E-09	163.3	158.5	151.3	0.955
6	VL_N052L	398	1.06E+05	1.75E-04	1.65E-09	161.9	148.3	142	0.958
6	VL_N052D	398.7	1.50E+05	1.43E-04	9.50E-10	176	172.1	165.7	0.963
6	VL_N052Y	410.3	1.30E+05	2.01E-04	1.55E-09	168.2	160.7	152.7	0.950
6	VL_N052H	413.5	1.27E+05	1.90E-04	1.49E-09	169.3	160.9	153.4	0.953
6	VL_N053A	411.7	1.36E+05	2.23E-04	1.64E-09	172.2	165.6	156.6	0.946
6	VL_N053K	398.1	1.14E+05	2.13E-04	1.88E-09	152.2	142.3	135	0.949
6	VL_N053Q	375.2	1.41E+05	1.93E-04	1.37E-09	159.3	154.6	147.1	0.951
6	VL_N053W	399.4	1.01E+05	3.18E-04	3.14E-09	148.4	134.9	125	0.927
6	VL_N053S	390.8	1.51E+05	1.71E-04	1.14E-09	167.7	164.3	157	0.956

도면31

실시 #	아미노산 지환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 칙대 (RU)	결합 조기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
6	VL_N053L	411.2	1.32E+05	2.32E-04	1.76E-09	171.9	164.4	155.1	0.943
6	VL_N053D	418.1	1.64E+05	1.59E-04	9.69E-10	188.6	185.6	178.1	0.960
6	VL_N053H	391.1	1.26E+05	2.07E-04	1.65E-09	158.4	151.1	143.5	0.950
6	VL_R054A	401.5	1.45E+05	1.39E-04	9.54E-10	174	169.2	163	0.963
6	VL_R054K	428.1	1.46E+05	1.46E-04	9.99E-10	163.4	178	171.2	0.962
6	VL_R054Q	421.5	1.49E+05	1.33E-04	8.92E-10	162.9	178.2	172	0.965
6	VL_R054W	405.7	1.24E+05	1.18E-04	9.49E-10	165.7	157.6	152.6	0.968
6	VL_R054L	422.4	1.49E+05	1.26E-04	8.45E-10	184.6	179.6	173.6	0.967
6	VL_R054Y	405.2	1.42E+05	1.11E-04	7.84E-10	174.1	169.2	164.2	0.970
6	VL_R054H	413.7	1.45E+05	1.58E-04	1.09E-09	177	171.7	164.7	0.959
6	VL_P055A	395.2	1.37E+05	1.41E-04	1.03E-09	168.6	163.2	157.2	0.963
6	VL_P055K	418.4	1.22E+05	1.55E-04	1.27E-09	169.2	159.8	153.5	0.961
6	VL_P055L	392.7	1.40E+05	1.44E-04	1.03E-09	166.5	161.5	155.5	0.963
6	VL_P055D	412.4	1.41E+05	1.54E-04	1.09E-09	178	172.2	165.5	0.961
6	VL_P055Y	423.8	1.31E+05	1.59E-04	1.22E-09	175.1	167.1	160.3	0.959
6	VL_S056L	395.4	1.48E+05	1.38E-04	9.36E-09	169.6	165.6	159.6	0.964
6	VL_S056D	382.4	1.56E+05	1.40E-04	9.00E-10	168.5	165.5	159.4	0.963

도면32

실시 #	아미노산 지환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 칙대 (RU)	결합 조기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
6	VL_S056Y	417.4	1.41E+05	1.38E-04	9.79E-10	174.7	169.2	163	0.963
6	VL_S056W	372.2	1.36E+05	1.38E-04	1.02E-09	154.2	149.2	143.8	0.964
6	VL_S056H	428.9	1.45E+05	1.36E-04	9.39E-10	181.9	176.8	170.3	0.963
6	VL_S056K	413.5	1.38E+05	1.40E-04	1.02E-09	171.5	165.9	159.8	0.963
6	VL_Y031L	400.6	1.21E+05	2.56E-02	2.11E-07	106.1	63.5	6.4	0.101
6	VH_W035L	430.2	1.17E+05	1.15E-04	9.82E-10	151.6	142.6	138.1	0.968
6	VH_W035D	84.2	8.74E+04	5.11E-04	5.85E-09	27.7	24.3	21.6	0.889
6	VH_W035H	415.3	1.18E+05	1.93E-04	1.63E-09	162.4	153.1	145.7	0.952
6	VH_S035aA	427.8	1.48E+05	1.26E-04	8.48E-10	180.4	175.8	169.8	0.966
6	VH_S035aD	432.7	1.07E+05	9.84E-04	9.23E-09	167.4	151.1	120.2	0.795
6	VH_S035aY	405.1	4.28E+04	6.71E-07	1.57E-11	5.9	3.7	6.2	1.676
6	VH_S035aQ	393.7	1.58E+05	2.15E-02	1.36E-07	132	90.4	7	0.077
6	VH_S035aW	415.5	5.61E+04	2.71E-06	4.83E-11	4.7	3.5	5.7	1.629
6	VH_S035aH	415.5	9.64E+04	3.19E-02	3.31E-07	86.2	42	6.4	0.152
6	VH_S035aK	419.7	7.61E+04	7.25E-08	9.53E-13	7.3	7.4	7.5	1.014
6	VH_E050A	428.8	1.51E+05	3.53E-03	2.33E-08	177.7	165.1	74.2	0.449
6	VH_E050K	391.5	2.15E+05	2.74E-07	1.27E-12	3.7	3.8	5.8	1.526

도면33

실시 #	아미노산 지환	포복 수준	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	R 칙대 (RU)	결합 조기	결합 후기	결합 후기/ 결합 초기
6	VH_E050Q	440.4	1.56E+05	5.21E-03	3.33E-08	181.1	163.4	51.7	0.316
6	VH_E050W	434.5	1.59E+05	1.83E-04	1.15E-08	6.1	12.8	5.9	0.461
6	VH_T057A	424.4	1.50E+05	1.94E-04	1.29E-09	181.6	177.1	168.5	0.951
6	VH_T057K	418.5	1.31E+05	1.91E-04	1.46E-09	169.2	161.8	154.1	0.952
6	VH_T057Q	418.3	1.53E+05	1.30E-04	8.52E-10	180.9	177.3	171.1	0.965
6	VH_T057W	406.2	1.52E+05	1.33E-04	8.73E-10	175.6	172.2	166.1	0.965
6	VH_T057S	441.8	1.53E+05	1.55E-04	1.01E-09	190.6	186.3	178.7	0.959
6	VH_T057L	420.7	1.52E+05	1.64E-04	1.08E-09	181.9	177.9	170.2	0.957
6	VH_T057D	433.8	1.65E+05	1.06E-04	6.40E-10	195.2	192.6	187	0.971
6	VH_T057Y	423	1.51E+05	1.50E-04	9.96E-10	182	178.1	171.2	0.961
6	VH_T057H	417.9	1.45E+05	2.02E-04	1.39E-09	177.2	172.5	163.8	0.950
6	VH_N058K	408.4	1.24E+05	7.45E-04	6.01E-09	161.5	151.7	127.3	0.839
6	VH_N058Q	423	1.45E+05	1.11E-04	7.65E-10	180.7	176.1	170.7	0.969
6	VH_N058W	412.4	1.34E+05	4.73E-04	3.52E-09	171.3	164.4	146.8	0.893
6	VH_G098L	408.7	4.32E+04	5.30E-07	1.23E-11	6.1	3.8	6.6	1.737
6	Parent clone	434.6	1.50E+05	1.60E-04	1.07E-09	186.1	181.8	174.3	0.959

도면34a

항제	중제	경제
항제 4	아생형 (WT)	아생형 (WT)
항제 1	S54F	WT
항제 2	S54Y	WT
항제 3	S54W	WT
항제 6	N56W	WT
항제 7	S54F + N56F	WT
항제 8	S54Y + N56F	WT
항제 9	S54W + N56F	WT
항제 10	S54F + N56Y	WT
항제 11	S54Y + N56Y	WT
항제 12	S54W + N56Y	WT
항제 13	S54F + N56W	WT
항제 14	S54Y + N56W	WT
항제 15	S54W + N56W	WT
항제 16	WT	D92S
항제 20	S35aA	WT
항제 21	W35L	WT
항제 22	Y52W	WT
항제 23	N56H	WT
항제 24	N56L	WT
항제 25	T57D	WT
항제 26	N58Q	WT
항제 27	N60Y	WT
항제 29	WT	G50S
항제 30	WT	K51A
항제 31	WT	K51H

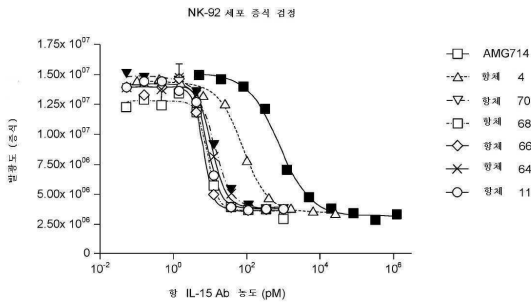
도면34b

항제	중제	경제
항제 32	WT	K51L
항제 33	WT	R54L
항제 34	WT	R54Q
항제 35	WT	R54Y
항제 36	Y102S	WT
항제 37	Y102L	WT
항제 38	Y102A	WT
항제 39	Y102H	WT
항제 40	S54F + N56W	K51H
항제 41	S54Y + N56W	K51H
항제 42	S54W + N56W	K51H
항제 43	S54F + N56W	R54Y
항제 44	S54Y + N56W	R54Y
항제 45	S54W + N56W	R54Y
항제 46	S54W+N60Y	WT
항제 47	N56W+N60Y	WT
항제 48	S54W+N56W+N60Y	WT
항제 49	WT	K51H + R54L
항제 50	WT	K51H + R54Y
항제 51	WT	N30S
항제 52	S54Y + N56W	N30S
항제 53	S54Y + N56Y	N30S
항제 54	WT	D92E
항제 55	S54Y + N56W	D92E
항제 56	S54Y + N56Y	D92E
항제 57	I82aS	WT
항제 58	S54Y + N56W + I82aS	WT
항제 59	I82aS	N30S
항제 60	S54Y + N56W + I82aS	N30S

도면34c

항체	중쇄	경쇄
항체 61	I82aS	D92E
항체 62	S54Y + N56Y + I82aS	D92E
항체 63	S54Y + N56Y + I82aS	WT
항체 64	S54Y + N56Y + I82aS	N30S
항체 65	S54Y + N56Y + I82aS	D92E
항체 66	S54Y + N56Y + I82aS	S93L
항체 67	S54Y + N56Y + I82aS	S93E
항체 68	S54Y + N56Y + I82aS	S93F
항체 69	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+92E
항체 70	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+S93L
항체 71	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+S93E
항체 72	S54Y + N56Y + I82aS	N30S+S93F
항체 73	S54Y + N56Y	N30S
항체 74	S54Y + N56Y	D92E
항체 75	S54Y + N56Y	S93L
항체 76	S54Y + N56Y	S93E
항체 77	S54Y + N56Y	S93F
항체 78	S54Y + N56Y	N30S+D92E
항체 79	S54Y + N56Y	N30S+S93L
항체 80	S54Y + N56Y	N30S+S93E
항체 81	S54Y + N56Y	N30S+S93F

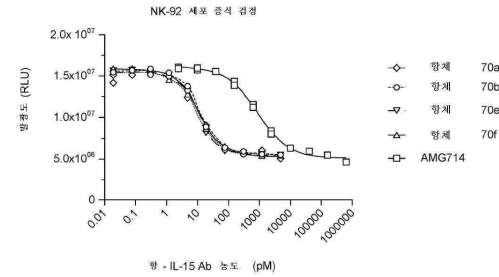
도면35



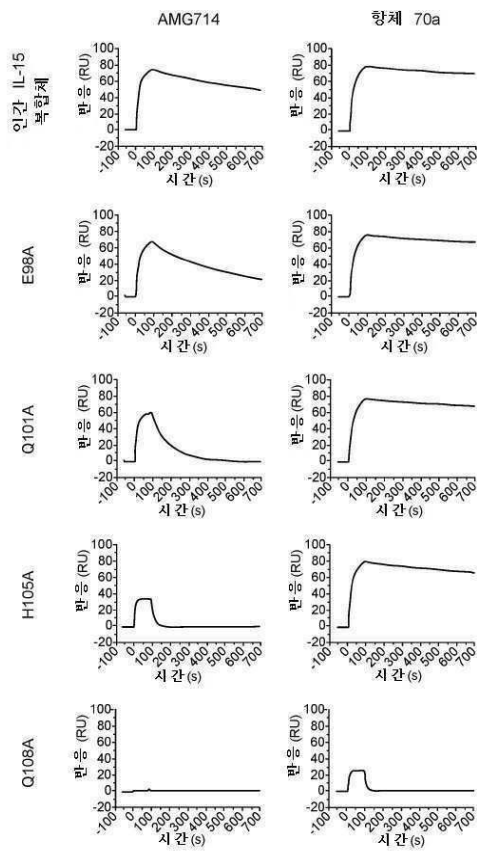
도면36

샘플	리간드	ka (1/Ms)		kd (1/s)		KD (nM)	
인간 IL-15 복합체	항체 70a	2.52e+05	2.61e+05	3.47e-05	3.75e-05	0.133	0.149
	항체 70b	2.49e+05	2.54e+05	3.92e-05	3.89e-05	0.154	0.157
	항체 70e	2.37e+05	2.47e+05	4.31e-05	4.58e-05	0.174	0.193
	항체 70f	2.49e+05	2.60e+05	4.44e-05	4.32e-05	0.171	0.173
	항체 4	1.48e+05	1.50e+05	9.43e-05	9.31e-05	0.630	0.628
	AMG714	2.09e+05	2.14e+05	3.98e-04	3.80e-04	1.86	1.82

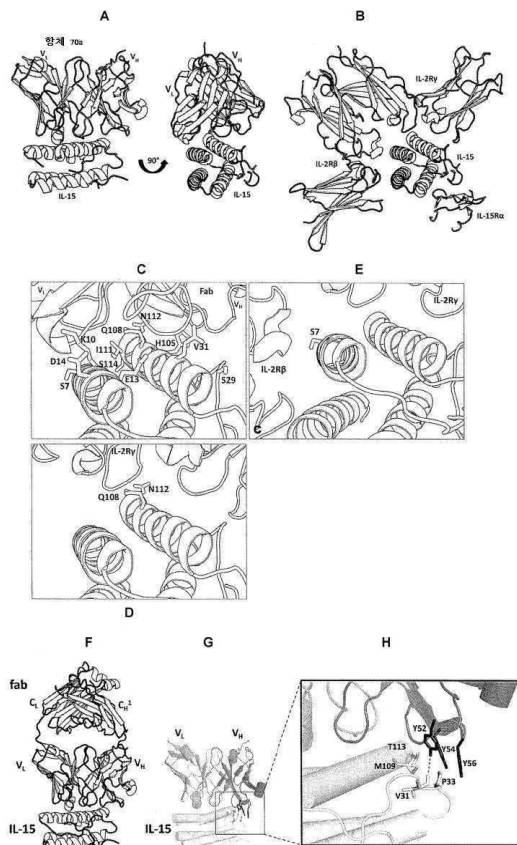
도면37



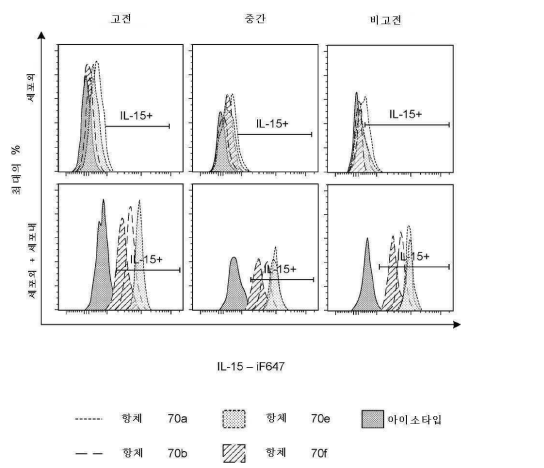
도면38



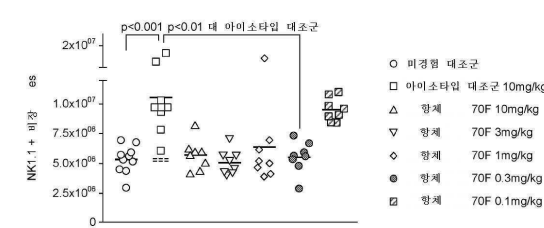
도면39



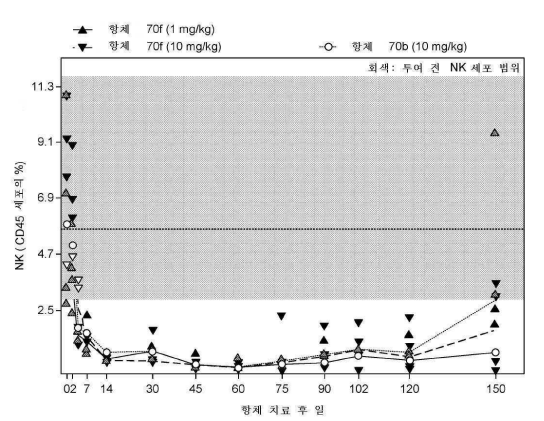
도면40



도면41



도면42



도면43a

H1	H2	H3	H1	H2	H3
58	18도는19	20	99	18도는19	20
59	18도는19	20	100	18도는19	20
60	18도는19	20	101	18도는19	20
61	18도는19	20	102	18도는19	20
62	18도는19	20	103	18도는19	20
63	18도는19	20	104	18도는19	20
64	18도는19	20	105	18도는19	20
65	18도는19	20	106	18도는19	20
66	18도는19	20	107	18도는19	20
67	18도는19	20	108	18도는19	20
68	18도는19	20	109	18도는19	20
69	18도는19	20	110	18도는19	20
70	18도는19	20	111	18도는19	20
71	18도는19	20	112	18도는19	20
72	18도는19	20	113	18도는19	20
73	18도는19	20	114	18도는19	20
74	18도는19	20	115	18도는19	20
75	18도는19	20	116	18도는19	20
76	18도는19	20	117	18도는19	20
77	18도는19	20	118	18도는19	20
78	18도는19	20	119	18도는19	20
79	18도는19	20	120	18도는19	20
80	18도는19	20	121	18도는19	20
81	18도는19	20	122	18도는19	20
82	18도는19	20	123	18도는19	20
83	18도는19	20	124	18도는19	20
84	18도는19	20	125	18도는19	20
85	18도는19	20	126	18도는19	20
86	18도는19	20	127	18도는19	20
87	18도는19	20	128	18도는19	20
88	18도는19	20	129	18도는19	20
89	18도는19	20	130	18도는19	20
90	18도는19	20	131	18도는19	20
91	18도는19	20	132	18도는19	20
92	18도는19	20	133	18도는19	20
93	18도는19	20	134	18도는19	20
94	18도는19	20	135	18도는19	20
95	18도는19	20			
96	18도는19	20			
97	18도는19	20			
98	18도는19	20			

도면43b

H1	H2	H3	H1	H2	H3	H1	H2	H3
453	136	20	453	167	20	453	198	20
453	137	20	453	168	20	453	199	20
453	138	20	453	169	20	453	200	20
453	139	20	453	170	20	453	201	20
453	140	20	453	171	20	453	202	20
453	141	20	453	172	20	453	203	20
453	142	20	453	173	20	453	204	20
453	143	20	453	174	20	453	205	20
453	144	20	453	175	20	453	206	20
453	145	20	453	176	20	453	207	20
453	146	20	453	177	20	453	208	20
453	147	20	453	178	20	453	209	20
453	148	20	453	179	20	453	210	20
453	149	20	453	180	20	453	211	20
453	150	20	453	181	20	453	212	20
453	151	20	453	182	20	453	213	20
453	152	20	453	183	20	453	214	20
453	153	20	453	184	20	453	215	20
453	154	20	453	185	20	453	216	20
453	155	20	453	186	20	453	217	20
453	156	20	453	187	20	453	218	20
453	157	20	453	188	20	453	219	20
453	158	20	453	189	20	453	220	20
453	159	20	453	190	20	453	221	20
453	160	20	453	191	20	453	222	20
453	161	20	453	192	20	453	223	20
453	162	20	453	193	20	453	224	20
453	163	20	453	194	20	453	225	20
453	164	20	453	195	20	453	226	20
453	165	20	453	196	20			
453	166	20	453	197	20			

도면43c

H1	H2	H3
453	18 또는 19	227
453	18 또는 19	228
453	18 또는 19	229
453	18 또는 19	230
453	18 또는 19	231
453	18 또는 19	232
453	18 또는 19	233
453	18 또는 19	234
453	18 또는 19	235
453	18 또는 19	236
453	18 또는 19	237
453	18 또는 19	238
453	18 또는 19	239
453	18 또는 19	240
453	18 또는 19	241
453	18 또는 19	242
453	18 또는 19	243
453	18 또는 19	244
453	18 또는 19	245
453	18 또는 19	246
453	18 또는 19	247
453	18 또는 19	248
453	18 또는 19	249
453	18 또는 19	250
453	18 또는 19	251
453	18 또는 19	252
453	18 또는 19	253
453	18 또는 19	254
453	18 또는 19	255
453	18 또는 19	256
453	18 또는 19	257
453	18 또는 19	258
453	18 또는 19	259
453	18 또는 19	260
453	18 또는 19	261
453	18 또는 19	262
453	18 또는 19	263
453	18 또는 19	264
453	18 또는 19	265
453	18 또는 19	266
453	18 또는 19	267
453	18 또는 19	268

H1	H2	H3
453	18 또는 19	269
453	18 또는 19	270
453	18 또는 19	271
453	18 또는 19	272

도면44a

L1	L2	L3
273	28	30, 31 또는 519
274	28	30, 31 또는 519
275	28	30, 31 또는 519
276	28	30, 31 또는 519
277	28	30, 31 또는 519
278	28	30, 31 또는 519
279	28	30, 31 또는 519
280	28	30, 31 또는 519
281	28	30, 31 또는 519
282	28	30, 31 또는 519
283	28	30, 31 또는 519
284	28	30, 31 또는 519
285	28	30, 31 또는 519
286	28	30, 31 또는 519
287	28	30, 31 또는 519
288	28	30, 31 또는 519
289	28	30, 31 또는 519
290	28	30, 31 또는 519
291	28	30, 31 또는 519
292	28	30, 31 또는 519
293	28	30, 31 또는 519
294	28	30, 31 또는 519
295	28	30, 31 또는 519
296	28	30, 31 또는 519
297	28	30, 31 또는 519
298	28	30, 31 또는 519
299	28	30, 31 또는 519
300	28	30, 31 또는 519
301	28	30, 31 또는 519
302	28	30, 31 또는 519
303	28	30, 31 또는 519
304	28	30, 31 또는 519
305	28	30, 31 또는 519
306	28	30, 31 또는 519
307	28	30, 31 또는 519
308	28	30, 31 또는 519
309	28	30, 31 또는 519
310	28	30, 31 또는 519
311	28	30, 31 또는 519
312	28	30, 31 또는 519

L1	L2	L3
313	28	30, 31 또는 519
314	28	30, 31 또는 519
315	28	30, 31 또는 519
316	28	30, 31 또는 519
317	28	30, 31 또는 519
318	28	30, 31 또는 519
319	28	30, 31 또는 519
320	28	30, 31 또는 519
321	28	30, 31 또는 519
322	28	30, 31 또는 519
323	28	30, 31 또는 519
324	28	30, 31 또는 519
325	28	30, 31 또는 519
326	28	30, 31 또는 519
327	28	30, 31 또는 519
328	28	30, 31 또는 519
329	28	30, 31 또는 519

도면44b

L1	L2	L3	L1	L2	L3
26호는27	330	30, 31, 또는519	26호는27	370	30, 31, 또는519
26호는27	331	30, 31, 또는519	26호는27	371	30, 31, 또는519
26호는27	332	30, 31, 또는519	26호는27	372	30, 31, 또는519
26호는27	333	30, 31, 또는519	26호는27	373	30, 31, 또는519
26호는27	334	30, 31, 또는519	26호는27	374	30, 31, 또는519
26호는27	335	30, 31, 또는519	26호는27	375	30, 31, 또는519
26호는27	336	30, 31, 또는519	26호는27	376	30, 31, 또는519
26호는27	337	30, 31, 또는519	26호는27	377	30, 31, 또는519
26호는27	338	30, 31, 또는519	26호는27	378	30, 31, 또는519
26호는27	339	30, 31, 또는519	26호는27	379	30, 31, 또는519
26호는27	340	30, 31, 또는519	26호는27	380	30, 31, 또는519
26호는27	341	30, 31, 또는519	26호는27	381	30, 31, 또는519
26호는27	342	30, 31, 또는519	26호는27	382	30, 31, 또는519
26호는27	343	30, 31, 또는519	26호는27	383	30, 31, 또는519
26호는27	344	30, 31, 또는519	26호는27	384	30, 31, 또는519
26호는27	345	30, 31, 또는519	26호는27	385	30, 31, 또는519
26호는27	346	30, 31, 또는519	26호는27	386	30, 31, 또는519
26호는27	347	30, 31, 또는519	26호는27	387	30, 31, 또는519
26호는27	348	30, 31, 또는519	26호는27	388	30, 31, 또는519
26호는27	349	30, 31, 또는519	26호는27	389	30, 31, 또는519
26호는27	350	30, 31, 또는519	26호는27	390	30, 31, 또는519
26호는27	351	30, 31, 또는519			
26호는27	352	30, 31, 또는519			
26호는27	353	30, 31, 또는519			
26호는27	354	30, 31, 또는519			
26호는27	355	30, 31, 또는519			
26호는27	356	30, 31, 또는519			
26호는27	357	30, 31, 또는519			
26호는27	358	30, 31, 또는519			
26호는27	359	30, 31, 또는519			
26호는27	360	30, 31, 또는519			
26호는27	361	30, 31, 또는519			
26호는27	362	30, 31, 또는519			
26호는27	363	30, 31, 또는519			
26호는27	364	30, 31, 또는519			
26호는27	365	30, 31, 또는519			
26호는27	366	30, 31, 또는519			
26호는27	367	30, 31, 또는519			
26호는27	368	30, 31, 또는519			
26호는27	369	30, 31, 또는519			

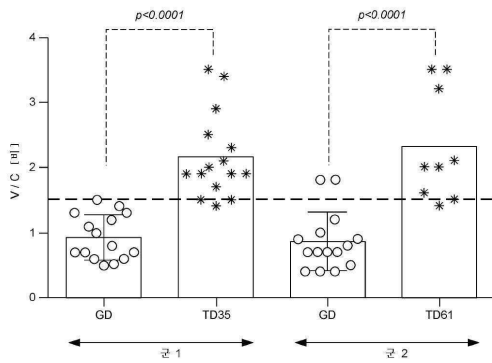
도면44c

L1	L2	L3	L1	L2	L3	L1	L2	L3
26호는27	28	391	26호는27	28	431	26호는27	28	471
26호는27	28	392	26호는27	28	432	26호는27	28	472
26호는27	28	393	26호는27	28	433	26호는27	28	473
26호는27	28	394	26호는27	28	434	26호는27	28	474
26호는27	28	395	26호는27	28	435			
26호는27	28	396	26호는27	28	436			
26호는27	28	397	26호는27	28	437			
26호는27	28	398	26호는27	28	438			
26호는27	28	399	26호는27	28	439			
26호는27	28	400	26호는27	28	440			
26호는27	28	401	26호는27	28	441			
26호는27	28	402	26호는27	28	442			
26호는27	28	403	26호는27	28	443			
26호는27	28	404	26호는27	28	444			
26호는27	28	405	26호는27	28	445			
26호는27	28	406	26호는27	28	446			
26호는27	28	407	26호는27	28	447			
26호는27	28	408	26호는27	28	448			
26호는27	28	409	26호는27	28	449			
26호는27	28	410	26호는27	28	450			
26호는27	28	411	26호는27	28	451			
26호는27	28	412	26호는27	28	452			
26호는27	28	413	26호는27	28	453			
26호는27	28	414	26호는27	28	454			
26호는27	28	415	26호는27	28	455			
26호는27	28	416	26호는27	28	456			
26호는27	28	417	26호는27	28	457			
26호는27	28	418	26호는27	28	458			
26호는27	28	419	26호는27	28	459			
26호는27	28	420	26호는27	28	460			
26호는27	28	421	26호는27	28	461			
26호는27	28	422	26호는27	28	462			
26호는27	28	423	26호는27	28	463			
26호는27	28	424	26호는27	28	464			
26호는27	28	425	26호는27	28	465			
26호는27	28	426	26호는27	28	466			
26호는27	28	427	26호는27	28	467			
26호는27	28	428	26호는27	28	468			
26호는27	28	429	26호는27	28	469			
26호는27	28	430	26호는27	28	470			

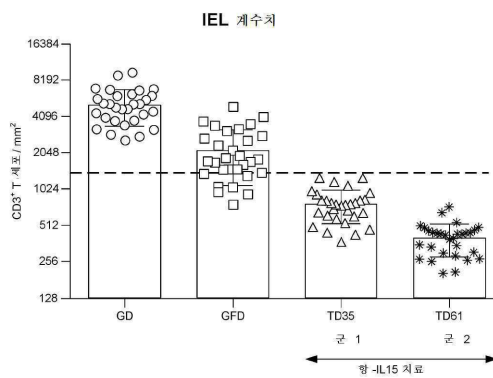
도면45a



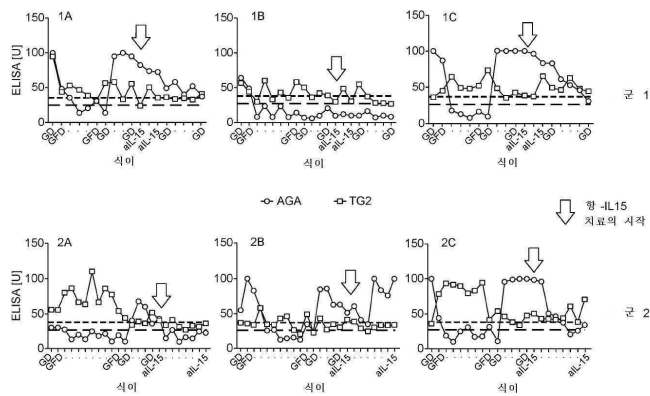
도면45b



도면45c



도면45d



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Cephalon, Inc.

<120> Antibodies that Specifically Bind to Human IL-15 and Uses Thereof

<130> 2873.273PC01

<150> 62/437,143

<151> 2016-12-21

<160> 520
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> VARIANT
 <222> (55)..(55)
 <223> X is S, Y, W, or F
 <220><221> VARIANT
 <222> (57)..(57)
 <223> X is N, Y, W, or F
 <220><221> VARIANT
 <222> (84)..(84)
 <223> X is I or S
 <400> 1
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Xaa Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 2

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> VARIANT

<222> (29)..(29)

<223> X is N or S

<220><221> VARIANT

<222> (92)..(92)

<223> X is S, L, or F

<400> 2

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Xaa Tyr Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Xaa Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 3

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> VARIANT

<222> (29)..(29)

<223> X is N or S

<220><221> VARIANT

<222> (92)..(92)

<223> X is S, L, or F

<400> 3

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Xaa Tyr Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Xaa Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys

100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln

115 120 125

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

130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly

145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala

165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser

180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val

195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210

<210> 4

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 5

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn
 85 90 95
 Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 6

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

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

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

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn
 85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
 100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
 115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
 130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly

145											150											155											160											
Val	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys	Tyr	Ala	Ala																													
															165											170											175							
Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys	Ser	His	Arg	Ser																													
															180											185											190							
Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val	Glu	Lys	Thr	Val																													
															195											200											205							
Ala	Pro	Thr	Glu	Cys	Ser																																							
															210																													
															<210>											7																		
															<211>											119																		
															<212>											PRT																		
															<213>											Homo sapiens																		
															<400																													
															>											7																		
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gly																													
1					5					10					15																													
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser																													
															20											25											30							
Asn	Trp	Trp	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp																													
															35											40											45							
Ile	Gly	Glu	Ile	Tyr	His	Ser	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu																													
															50											55											60							
Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser																													
65					70					75					80																													
Leu	Lys	Leu	Ile	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys																													
															85											90											95							
Ala	Arg	Glu	Gly	Ile	Gly	Trp	Pro	Ser	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly																													
															100											105											110							
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser																																						
															115																													
															<210>											8																		
															<211>											108																		

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

```

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

```

```

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

```

<210> 9

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

```

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

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

```


[illegible]

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

Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210

<210> 10

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser

20 25 30

<210> 11

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 12

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> X is I or S

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 13

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 14

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 16

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> X is S, Y, W, or F

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> X is N, Y, W, or F

<400> 17

Glu Ile Tyr His Xaa Gly Xaa Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 18

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Glu Ile Tyr His Tyr Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<

213> Homo sapiens

<400> 20

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 21

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys

20

<210> 22

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

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

1 5 10 15

<210> 23

<211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 23
 Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser
 1 5 10 15
 Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 24
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 24
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 1 5 10
 <210> 25
 <211> 11

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> VARIANT
 <222> (7)..(7)
 <223> X is N or S
 <400> 25
 Gln Gly Asp Thr Leu Arg Xaa Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10
 <210> 26
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 26
 Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10
 <210> 27
 <211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 28

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 29

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> X is S, L, or F

<400> 29

Asn Ser Arg Asp Xaa Ser Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 30

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 31

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 32

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

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> 33
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 33
 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

325

<210> 34

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

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 Tyr Ile Thr Arg Glu 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> 35

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

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 Tyr Ile Thr Arg Glu 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																
325																								
<210>	36																							
<211>	330																							
<212>	PRT																							
<213>	Homo sapiens																							
<400>	36																							
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	Ala	Gly	Ala	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> 37
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 37
 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	Ala	Gly	Ala	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

325

<210> 38

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

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 Ala Ala Gly Ala 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 Gly Lys
325 330

<210> 39

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

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 Ala Ala Gly Ala 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	Gly								
				325												
<210>	40															
<211>	326															
<212>	PRT															
<213>	Homo sapiens															
<400>	40															
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> 41
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 41
 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

325

<210> 42

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

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
Ser Ser 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> 43

<211> 325

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

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									
Ser	Ser	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														
					325													
<210>	44																	
<211>	327																	
<212>	PRT																	
<213>	Homo sapiens																	
<400>	44																	
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> 45
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 45
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

325

<210> 46

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

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

1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

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

260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 47

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

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

50

55

60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 325
 <210> 48
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 48
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu 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> 49
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 49
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly

325

<210> 50

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

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 Tyr Ile Thr Arg Glu 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> 51

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

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

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

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

305		310		315		320
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	
						325
<210>	52					
<211>	6					
<212>	PRT					
<213>	Homo sapiens					
<400>	52					
Ala	Ser	Asn	Trp	Trp	Ser	
1				5		
<210>	53					
<211>	6					
<212>	PRT					
<213>	Homo sapiens					
<400>	53					
Ser	Ala	Asn	Trp	Trp	Ser	
1				5		
<210>	54					
<211>	6					
<212>	PRT					
<213>	Homo sapiens					
<400>	54					
Ser	Ser	Ala	Trp	Trp	Ser	
1				5		
<210>	55					
<211>	6					
<212>						
>	PRT					
<213>	Homo sapiens					
<400>	55					
Ser	Ser	Asn	Ala	Trp	Ser	
1				5		
<210>	56					
<211>	6					
<212>	PRT					

<213> Homo sapiens

<400> 56

Ser Ser Asn Trp Ala Ser

1 5

<210> 57

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Ser Ser Asn Trp Trp Ala

1 5

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Gly Ala Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 59

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Gly Gly Ala Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 60

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Gly Gly Ser Ala Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 61

<211> 11

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 61

Gly Gly Ser Ile Ala Ser Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10

<210> 62
 <211> 11
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 62

Gly Gly Ser Ile Ser Ala Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10

<210> 63
 <211> 11
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 63

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ala Asn Trp Trp Ser
 1 5 10

<210> 64
 <211> 11
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 64

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ala Trp Trp Ser
 1 5 10

<210> 65
 <211> 11
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ala
 1 5 10

<210> 66
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 66
 Asp Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 67
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 67
 Gly Asp Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 68
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 68
 Gly Gly Asp Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 69
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 69
 Gly Gly Ser Asp Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 70
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 70
 Gly Gly Ser Ile Asp Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 71

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Gly Gly Ser Ile Ser Asp Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 73

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asp Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Asp Trp Ser

1 5 10

<210> 75

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Asp

1 5 10

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

His Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 77

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Gly His Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 78

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Gly Gly His Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 79

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Gly Gly Ser His Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Gly Gly Ser Ile His Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 81

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Gly Gly Ser Ile Ser His Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 82

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

Gly Gly Ser Ile Ser Ser His Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 83

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser His Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 84

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn His Trp Ser

1 5 10

<210> 85

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp His Ser

1 5 10

<210> 86

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

Lys Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 87

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Gly Lys Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 88

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

Gly Gly Lys Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 89

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Gly Gly Ser Lys Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 90
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 90
 Gly Gly Ser Ile Lys Ser Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10

<210> 91
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 91
 Gly Gly Ser Ile Ser Lys Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10

<210> 92
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 92

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Lys Asn Trp Trp Ser
 1 5 10

<210> 93
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 93

Leu Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10

<210> 94
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 94

Gly Leu Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 95

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Gly Gly Leu Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 96

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

Gly Gly Ser Leu Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 97

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

Gly Gly Ser Ile Leu Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 98

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

Gly Gly Ser Ile Ser Leu Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 99

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 99
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Leu Asn Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 100
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 100
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Leu Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 101
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 101
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Leu Trp Ser
 1 5 10
 <210> 102
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 102
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Leu Ser
 1 5 10
 <210> 103
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 103
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Leu
 1 5 10
 <210> 104
 <211> 11

<212> PRT

<213>

> Homo sapiens

<400> 104

Gln Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 105

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Gly Gln Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 106

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

Gly Gly Gln Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 107

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

Gly Gly Ser Gln Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 108

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

Gly Gly Ser Ile Gln Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 109
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 109
 Gly Gly Ser Ile Ser Gln Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10

<210> 110
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 110
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gln Asn Trp Trp Ser

1 5 10
 <210> 111
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 111
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Gln Trp Trp Ser
 1 5 10

<210> 112
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 112

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Gln Trp Ser
 1 5 10
 <210> 113
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 113

Ser Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 114

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 114

Gly Ser Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 115

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

Gly Gly Ser Ser Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 116

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 116

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 117

<211>

> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Ser Trp Ser

1 5 10

<210> 118

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

Trp Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 119

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

Gly Trp Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 120

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

Gly Gly Trp Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 121

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

Gly Gly Ser Trp Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 122

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

Gly Gly Ser Ile Trp Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 123

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Gly Gly Ser Ile Ser Trp Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 124

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Trp Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Trp Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 126

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Tyr Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 127

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 128

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 128
 Gly Gly Tyr Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 129
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 129
 Gly Gly Ser Tyr Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 130
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 130
 Gly Gly Ser Ile Tyr Ser Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 131
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 131
 Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10
 <210> 132
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 132
 Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Asn Trp Trp Ser
 1 5 10

<210> 133

<211>

> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Trp Trp Ser

1 5 10

<210> 134

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Tyr Trp Ser

1 5 10

<210> 135

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Tyr Ser

1 5 10

<210> 136

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

Ala Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 137

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

Glu Ala Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 138

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

Glu Ile Ala His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 139

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Glu Ile Tyr Ala Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 140

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Glu Ile Tyr His Ala Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 141

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 141

Glu Ile Tyr His Ser Ala Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 142

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

Glu Ile Tyr His Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 143

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Ala Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 144

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 144

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Ala Tyr Asn

1 5 10

<210> 145

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Ala Asn

1 5 10

<210> 146

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala

1 5 10

<210> 147

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

Asp Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 148

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

Glu Ile Asp His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 149

<211>

> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Glu Ile Tyr Asp Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 150

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Glu Ile Tyr His Asp Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 151

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 152

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 152

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Asp Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 153

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asp Tyr Asn

1 5 10

<210> 154

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 154

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Asp Asn

1 5 10

<210> 155

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asp

1 5 10

<210> 156

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

His Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 157

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

Glu His Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 158

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

Glu Ile His His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 159

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 159

Glu Ile Tyr His His Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 160

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 160

Glu Ile Tyr His Ser His Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 161

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 161

Glu Ile Tyr His Ser Gly His Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 162

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn His Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 163

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr His Tyr Asn

1 5 10

<210> 164

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 164

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn His Asn

1 5 10

<210> 165

<211>

> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr His

1 5 10

<210> 166

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 166

Glu Lys Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 167

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

Glu Ile Lys His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 168

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

Glu Ile Tyr Lys Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 169

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

Glu Ile Tyr His Lys Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 170

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

Glu Ile Tyr His Ser Lys Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 171

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 171

Glu Ile Tyr His Ser Gly Lys Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 172

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 172

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Lys Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 173

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 173

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn

1 5 10

<210> 174

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Lys Asn

1 5 10

<210> 175

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 175

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Lys

1 5 10

<210> 176
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 176
 Leu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
 1 5 10
 <210> 177
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 177
 Glu Leu Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
 1 5 10
 <210> 178
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 178
 Glu Ile Leu His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
 1 5 10
 <210> 179
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 179
 Glu Ile Tyr Leu Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
 1 5 10
 <210> 180
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 180
 Glu Ile Tyr His Leu Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 181

<211

> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 181

Glu Ile Tyr His Ser Leu Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 182

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 182

Glu Ile Tyr His Ser Gly Leu Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 183

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Leu Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 184

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 184

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Leu Tyr Asn

1 5 10

<210> 185

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 185

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Leu Asn

1 5 10

<210> 186

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 186

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Leu

1 5 10

<210> 187

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

Gln Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 188

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 188

Glu Gln Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 189

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 189

Glu Ile Gln His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 190

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 190

Glu Ile Tyr Gln Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 191

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 191

Glu Ile Tyr His Gln Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 192

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 192

Glu Ile Tyr His Ser Gln Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 193

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 193

Glu Ile Tyr His Ser Gly Gln Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 194

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 194

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Gln Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 195

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 195
 Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Gln Tyr Asn
 1 5 10
 <210> 196
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 196
 Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Gln Asn
 1 5 10
 <210> 197
 <211>
 > 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 197
 Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Gln
 1 5 10
 <210> 198
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 198
 Ser Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
 1 5 10
 <210> 199
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 199
 Glu Ser Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn
 1 5 10

<210> 200

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 200

Glu Ile Ser His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 201

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 201

Glu Ile Tyr Ser Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 202

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 202

Glu Ile Tyr His Ser Ser Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 203

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 203

Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 204

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 204

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Ser Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 205

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 205

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Ser Tyr Asn

1 5 10

<210> 206

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 206

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Ser Asn

1 5 10

<210> 207

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 207

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ser

1 5 10

<210> 208

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 208

Trp Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 209

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 209

Glu Ile Trp His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 210

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 210

Glu Ile Tyr Trp Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 211

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 211

Glu Ile Tyr His Trp Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 212

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 212

Glu Ile Tyr His Ser Trp Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 213

<211

> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 213

Glu Ile Tyr His Ser Gly Trp Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 214

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 214

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Trp Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 215

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Trp Tyr Asn

1 5 10

<210> 216

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 216

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Trp Asn

1 5 10

<210> 217

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 217

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Trp

1 5 10

<210> 218

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 218

Tyr Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 219

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 219

Glu Tyr Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 220

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 220

Glu Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 221

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 221

Glu Ile Tyr His Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 222

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 222

Glu Ile Tyr His Ser Tyr Asn Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 223

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 223

Glu Ile Tyr His Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 224

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 224

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Tyr Asn Tyr Asn

1 5 10

<210> 225

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 225

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn

1 5 10

<210> 226

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 226

Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Tyr

1 5 10

<210> 227

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 227

Ala Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 228

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 228

Glu Ala Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 229

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 229

Glu Gly Ala Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 230

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 230

Glu Gly Ile Ala Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 231

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 231

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 232

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 232

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Ala

1 5 10

<210> 233

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 233

Asp Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 234

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 234

Glu Asp Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 235

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 235

Glu Gly Asp Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 236

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 236

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Asp

1 5 10

<210> 237

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 237

His Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 238

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 238

Glu His Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 239

<211> 10

<212> PRT

<

213> Homo sapiens

<400> 239

Glu Gly His Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 240

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 240

Glu Gly Ile Gly Trp Pro His Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 241

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 241

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser His Asp Tyr

1 5 10

<210> 242

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 242

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp His

1 5 10

<210> 243
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 243
 Glu Lys Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 244
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 244
 Glu Gly Lys Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 245
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 245
 Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Lys Tyr
 1 5 10
 <210> 246
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 246
 Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Lys
 1 5 10
 <210> 247
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 247
 Leu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 248

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 248

Glu Gly Leu Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 249

<211> 10

<212> PRT

<

213> Homo sapiens

<400> 249

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Leu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 250

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 250

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 251

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 251

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 252

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 252

Gln Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 253

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 253

Glu Gln Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 254

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 254

Glu Gly Gln Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 255

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 255

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Gln Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 256

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 256

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Gln Tyr

1 5 10

<210> 257

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens
<400> 257

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Gln

1 5 10

<210> 258

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 258

Ser Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 259

<211> 10

<212> PRT

<

213> Homo sapiens

<400> 259

Glu Ser Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 260

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 260

Glu Gly Ser Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 261

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 261

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Ser

1 5 10

<210> 262

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 262

Glu Trp Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 263

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 263

Glu Gly Trp Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 264

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 264

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Trp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 265

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 265

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Trp Asp Tyr

1 5 10

<210> 266

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 266

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Trp

1 5 10

<210> 267
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 267
 Glu Tyr Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 268
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 268
 Glu Gly Tyr Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 269
 <211> 10
 <212> PRT
 <
 213> Homo sapiens
 <400> 269
 Glu Gly Ile Gly Tyr Pro Ser Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 270
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 270
 Glu Gly Ile Gly Trp Pro Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 271
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 271
 Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Tyr Asp Tyr

1 5 10

<210> 272

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 272

Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Tyr Tyr

1 5 10

<210> 273

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 273

Ala Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 274

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 274

Gln Ala Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 275

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 275

Gln Gly Ala Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 276

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 276

Gln Gly Asp Ala Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 277

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 277

Gln Gly Asp Thr Ala Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 278

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 278

Gln Gly Asp Thr Leu Ala Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 279

<211>

> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 279

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ala Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 280

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 280

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Ala Ala Ser

1 5 10

<210> 281

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 281

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ala

1 5 10

<210> 282

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 282

Asp Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 283

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 283

Gln Asp Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 284

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 284

Gln Gly Asp Asp Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 285

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 285

Gln Gly Asp Thr Leu Asp Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 286

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 286

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asp Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 287

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 287

His Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 288

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 288

Gln His Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 289

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 289

Gln Gly His Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 290

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 290

Gln Gly Asp His Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 291

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 291

Gln Gly Asp Thr His Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 292

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 292

Gln Gly Asp Thr Leu His Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 293

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 293

Gln Gly Asp Thr Leu Arg His Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 294

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 294

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr His Ala Ser

1 5 10

<210> 295

<211>

> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 295

Lys Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 296

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 296

Gln Lys Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 297

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 297

Gln Gly Lys Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 298

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 298

Gln Gly Asp Thr Leu Lys Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 299

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 299

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Lys Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 300

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 300

Leu Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 301

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 301

Gln Gly Leu Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 302

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 302

Gln Gly Asp Leu Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 303

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 303

Gln Gly Asp Thr Leu Leu Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 304

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 304

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Leu Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 305

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 305

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Leu Ala Ser

1 5 10

<210> 306

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 306

Gln Gln Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 307

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 307

Gln Gly Gln Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 308

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 308

Gln Gly Asp Gln Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 309

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 309

Gln Gly Asp Thr Leu Gln Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 310

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 310
 Gln Gly Asp Thr Leu Arg Gln Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10
 <210> 311
 <211>
 > 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 311
 Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Gln Ala Ser
 1 5 10
 <210> 312
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 312
 Ser Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10
 <210> 313
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 313
 Gln Ser Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10
 <210> 314
 <211> 11
 <212> PRT

 <213> Homo sapiens
 <400> 314
 Gln Gly Ser Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 315

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 315

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 316

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 316

Gln Gly Asp Thr Leu Ser Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 317

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 317

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 318

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 318

Trp Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 319

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 319

Gln Gly Trp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 320

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 320

Gln Gly Asp Trp Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 321

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 321

Gln Gly Asp Thr Leu Trp Asn Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 322

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 322

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Trp Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 323

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 323

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Trp Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 324

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 324
 Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Trp Ala Ser
 1 5 10
 <210> 325
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 325
 Tyr Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10
 <210> 326
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 326
 Gln Gly Tyr Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10
 <210> 327
 <211>
 > 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 327
 Gln Gly Asp Tyr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10
 <210> 328
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 328
 Gln Gly Asp Thr Leu Tyr Asn Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10
 <210> 329
 <211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 329

Gln Gly Asp Thr Leu Arg Tyr Tyr Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 330

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 330

Ala Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 331

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 331

Gly Ala Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 332

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 332

Gly Lys Ala Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 333

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 333

Gly Lys Asn Ala Arg Pro Ser

1 5

<210> 334

<211>

7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 334

Gly Lys Asn Asn Ala Pro Ser

1 5

<210> 335

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 335

Gly Lys Asn Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 336

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 336

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ala

1 5

<210> 337

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 337

Asp Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 338

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 338

Gly Asp Asn Asn Arg Pro Ser

1 5
 <210> 339
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 339
 Gly Lys Asp Asn Arg Pro Ser

1 5
 <210> 340
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 340
 Gly Lys Asn Asp Arg Pro Ser

1 5
 <210> 341
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 341
 Gly Lys Asn Asn Asp Pro Ser

1 5
 <210> 342
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 342
 Gly Lys Asn Asn Arg Asp Ser

1 5
 <210> 343
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 343

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Asp

1 5

<210> 344

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 344

His Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 345

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 345

Gly His Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 346

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 346

Gly Lys His Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 347

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 347

Gly Lys Asn His Arg Pro Ser

1 5

<210> 348

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 348

Gly Lys Asn Asn His Pro Ser

1 5

<210> 349

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 349

Gly Lys Asn Asn Arg His Ser

1 5

<210> 350

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 350

Gly Lys Asn Asn Arg Pro His

1 5

<210> 351

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 351

Lys Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 352

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 352

Gly Lys Lys Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 353

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 353

Gly Lys Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 354

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 354

Gly Lys Asn Asn Lys Pro Ser

1 5

<210> 355

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 355

Gly Lys Asn Asn Arg Lys Ser

1 5

<210> 356

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 356

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Lys

1 5

<210> 357

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 357

Leu Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 358

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 358
 Gly Leu Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 359
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 359
 Gly Lys Leu Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 360
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 360
 Gly Lys Asn Leu Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 361
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 361
 Gly Lys Asn Asn Leu Pro Ser
 1 5
 <210> 362
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 362
 Gly Lys Asn Asn Arg Leu Ser
 1 5

<210> 363
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 363
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Leu
 1 5
 <210> 364
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 364
 Gln Lys Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 365
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 365
 Gly Gln Asn Asn Arg Pro Ser
 1 5

 <210> 366
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 366
 Gly Lys Gln Asn Arg Pro Ser
 1 5
 <210> 367
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 367
 Gly Lys Asn Gln Arg Pro Ser

1 5
 <210> 368
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 368
 Gly Lys Asn Asn Gln Pro Ser

1 5
 <210> 369
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 369
 Gly Lys Asn Asn Arg Gln Ser

1 5
 <210> 370
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 370
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Gln

1 5
 <210> 371
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 371
 Ser Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1 5
 <210> 372
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 372

Gly Ser Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 373

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 373

Gly Lys Ser Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 374

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 374

Gly Lys Asn Ser Arg Pro Ser

1 5

<210> 375

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 375

Gly Lys Asn Asn Ser Pro Ser

1 5

<210> 376

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 376

Gly Lys Asn Asn Arg Ser Ser

1 5

<210> 377

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 377

Trp Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 378

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 378

Gly Trp Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 379

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 379

Gly Lys Trp Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 380

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 380

Gly Lys Asn Trp Arg Pro Ser

1 5

<210> 381

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 381

Gly Lys Asn Asn Trp Pro Ser

1 5

<210> 382

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 382

Gly Lys Asn Asn Arg Trp Ser

1 5

<210> 383

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 383

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Trp

1 5

<210> 384

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 384

Tyr Lys Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 385

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 385

Gly Tyr Asn Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 386

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 386

Gly Lys Tyr Asn Arg Pro Ser

1 5

<210> 387

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 387

Gly Lys Asn Tyr Arg Pro Ser

1 5

<210> 388

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 388

Gly Lys Asn Asn Tyr Pro Ser

1 5

<210> 389

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 389

Gly Lys Asn Asn Arg Tyr Ser

1 5

<210> 390

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 390

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Tyr

1 5

<210> 391

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 391

Asn Ala Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 392
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 392
 Asn Ser Arg Asp Ala Ser Gly Lys Asn Leu Val
 1 5 10
 <210> 393
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 393
 Asn Ser Arg Asp Ser Ala Gly Lys Asn Leu Val
 1 5 10
 <210> 394
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 394
 Asn Ser Arg Asp Ser Ser Ala Lys Asn Leu Val
 1 5 10
 <210> 395
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 395
 Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Ala Asn Leu Val
 1 5 10
 <210> 396
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 396

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Ala Leu Val

1 5 10

<210> 397

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 397

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Ala Val

1 5 10

<210> 398

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 398

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 399

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 399

Asp Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 400

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 400

Asn Asp Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 401

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 401

Asn Ser Arg Asp Asp Ser Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 402

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 402

Asn Ser Arg Asp Ser Asp Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 403

<211>

> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 403

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asp Asn Leu Val

1 5 10

<210> 404

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 404

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asp Leu Val

1 5 10

<210> 405

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 405

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Asp

1 5 10

<210> 406

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 406

His Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 407

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 407

Asn Ser Arg Asp His Ser Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 408

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 408

Asn Ser Arg Asp Ser His Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 409

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 409

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly His Asn Leu Val

1 5 10

<210> 410

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 410

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys His Leu Val

1 5 10

<210> 411
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 411
 Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn His Val
 1 5 10

<210> 412
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 412
 Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu His
 1 5 10

<210> 413
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 413
 Lys Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
 1 5 10

<210> 414
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 414
 Asn Ser Lys Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val
 1 5 10

<210> 415
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 415
 Asn Ser Arg Asp Lys Ser Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 416

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 416

Asn Ser Arg Asp Ser Lys Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 417

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 417

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Lys Leu Val

1 5 10

<210> 418

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 418

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Lys

1 5 10

<210> 419

<211>

> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 419

Leu Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 420

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 420

Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 421

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 421

Asn Ser Arg Asp Ser Leu Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 422

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 422

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Leu Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 423

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 423

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Leu Asn Leu Val

1 5 10

<210> 424

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 424

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Leu Leu Val

1 5 10

<210> 425

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 425

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Leu

1 5 10

<210> 426

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 426

Gln Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 427

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 427

Asn Ser Arg Asp Gln Ser Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 428

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 428

Asn Ser Arg Asp Ser Gln Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 429

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 429

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Gln Asn Leu Val

1 5 10

<210> 430

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 430

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Gln Leu Val

1 5 10

<210> 431

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 431

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Gln Val

1 5 10

<210> 432

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 432

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Gln

1 5 10

<210> 433

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 433

Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 434

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 434

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Ser Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 435

<211>

> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 435

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Ser Asn Leu Val

1 5 10

<210> 436

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 436

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Ser Leu Val

1 5 10

<210> 437

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 437

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Ser Val

1 5 10

<210> 438

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 438

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Ser

1 5 10

<210> 439

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 439

Asn Ser Arg Asp Trp Ser Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 440

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 440

Asn Ser Arg Asp Ser Trp Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 441

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 441

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Trp Asn Leu Val

1 5 10

<210> 442

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 442

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Trp Leu Val

1 5 10

<210> 443

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 443

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Trp Val

1 5 10

<210> 444

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 444

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Trp

1 5 10

<210> 445

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 445

Tyr Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 446

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 446

Asn Ser Arg Asp Tyr Ser Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 447

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 447

Asn Ser Arg Asp Ser Tyr Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 448

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 448

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Tyr Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 449

<211> 11

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 449

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Tyr Asn Leu Val
 1 5 10

<210> 450

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 450

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Tyr Leu Val
 1 5 10

<210> 451

<211>

> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 451

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Tyr Val
 1 5 10

<210> 452

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 452

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn Leu Tyr
 1 5 10

<210> 453

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 453

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
 1 5 10

<210> 454

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 454

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Tyr Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 455

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 455

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
 85 90 95
 Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105
 <210> 456
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 456
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Ala Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn
 85 90 95
 Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
 100 105 110
 Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
 115 120 125
 Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
 130 135 140
 Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly

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

Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210

<210> 457

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 457

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

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

<210> 458

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 458

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln

115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser

180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210

<210> 459

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 459

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Phe Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 460

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 460

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Phe Ser Gly Lys Asn

85 90 95
Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys

100 105 110
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln

115 120 125
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly

130 135 140
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly

145 150 155 160
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala

165 170 175
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser

180 185 190
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val

195 200 205
Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210

<210> 461

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 461

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 462
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 462
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 463
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 463

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

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

115

<210> 464

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 464

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 465
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 465
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 466
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 466

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

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

115

<210> 467

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 467

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 468
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 468
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 469
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 469

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

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

115

<210> 470

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 470

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 471
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 471
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 472
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 472

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

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

115

<210> 473

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 473

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 474
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 474
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 475
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 475

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

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

115

<210> 476

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 476

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 477
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 477
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 478
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 478

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

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

115

<210> 479

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 479

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 480
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 480
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 481
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 481

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

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

115

<210> 482

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 482

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 483
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 483
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 484
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 484

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

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

115

<210> 485

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 485

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

65	70	75	80
----	----	----	----

Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Ala Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 486
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 486
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp His Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 487
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 487

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

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

115

<210> 488

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 488

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 489
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 489
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Gly Trp Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 490
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 490

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

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

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

115

<210> 491

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 491

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

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 492

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 492

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Ser Ser Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 493

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 493

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Ser Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 494

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 494

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Ala Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 495

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 495

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly His Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 496

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 496

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Leu Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 497

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 497

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Leu Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 498

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 498

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Gln Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 499

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 499

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Tyr Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 500

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 500

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly His Asn Asn Leu Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 501

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 501

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly His Asn Asn Tyr Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 502

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 502

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 503

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 503

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Glu Ser Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 504

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 504

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 505

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 505

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Glu Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 506

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 506

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Thr Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Phe Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 507

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 507

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Glu Ser Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 508

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 508

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Leu Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 509

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 509

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Glu Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 510

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 510

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Phe Ser Gly Lys Asn

85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 511

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 511

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

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

50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95
Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110
Thr Ser

<210> 512

<211> 211

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 512

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

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

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

Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser
145 150 155 160
His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr Lys

165 170 175
 Arg Val Gly Ser Ile Glu Gly Arg Gly Ser Gly Leu Asn Asp Ile Phe
 180 185 190
 Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Ser His His His His His
 195 200 205

His His His

210

<210> 513

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 513

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> 514

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 514

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

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

65 70 75 80
 Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105

<210> 515

<211> 448

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 515

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Phe Phe Thr Thr Tyr

 20 25 30
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Met
 35 40 45

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Asn Trp Asn Cys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

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

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

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

 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

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

 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 516
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 516
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 517

<211> 357

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 517

caggtgcagc tgcaggaatc tggccccgga ctggtgaaac ctagcggcac cctgagcctg 60
acctgcgccg tgagcggcgg cagcatcagc agcagcaact ggtggagctg ggtccgccag 120
cctcctggca agggcctgga atggatcggc gagatctacc actacggcta caccaactac 180
aaccaccagc tgaagtcccg ggtgaccatc agcgtggaca agagcaagaa ccagttcagc 240
ctgaagctgt ccagcgtgac agccgccgac accgccgtgt actactgcgc cagagaggga 300
atcggtctggc ccagcttcga ttactggggc cagggcaccc tggtagacagt gtcctca 357

<210> 518

<211> 327

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 518

agcagcgagc tgaccaggga tcccgtgct tccgtggctc tgggccagac cgtgcggatc 60
acctgtcagg gcgacacctt gcggagctac tacgccagct ggtatcagca gaagcccggc 120
caggccccca tcttggtgat ctacggcaag aacaaccggc ccagcggcat ccccgacaga 180
ttcagcggca gcagcagcgg caacaccgcc agcctgacca tcactggcgc tcaggccgag 240

gacgaggccg actactactg caacagccgg gacctttccg gcaagaacct ggtgttcggc 300
ggaggcacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 519

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 519

Asn Ser Arg Asp Phe Ser Gly Lys Asn Leu Val

1 5 10

<210> 520

<211> 186

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 520

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly

20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile

50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr

100 105 110

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

115 120 125

Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr

130 135 140

Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser
 145 150 155 160
 His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr Lys
 165 170 175
 Arg Val Gly Ser Ile Glu Gly Arg Gly Ser
 180 185